

Aus der Klinik für Nephrologie und Dialyse des Zentrums für Innere Medizin

Chefarzt a. D. Priv.-Doz. Dr. med. habil. N. Braun

HELIOS Kliniken Schwerin

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Rostock

**Vergleichende Untersuchung zur Effektivität kontinuierlicher und  
diskontinuierlicher Nierenersatzverfahren bei intensivpflichtigen Patienten mit  
akutem Nierenversagen in Krankenhäusern der Maximalversorgung**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Antje Brinker

geboren am 06.03.1981 in Schwerin

aus Münster

Rostock, 2010

Dekan: Prof. Dr. med. habil. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. habil. Norbert Braun, Innere Medizin, MediClin Müritz-Klinikum, Waren (Müritz)
2. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Steffen R. Mitzner, Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Nephrologie, Universität Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Ulrich Kunzendorf, Klinik für Innere Medizin IV, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Datum der Einreichung: 01.11.2010

Datum der Verteidigung: 10.04.2012

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Definition und Epidemiologie des akuten Nierenversagens .....	1
1.2	Formen der Nierenersatztherapie .....	4
1.2.1	Die intermittierende Nierenersatztherapie .....	5
1.2.2	Die kontinuierliche Nierenersatztherapie .....	6
1.2.3	Prolongierte intermittierende Dialyseverfahren .....	7
1.2.4	Vergleich intermittierender mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie .....	8
1.2.5	Forschungsstand – Überlebensvorteil durch kontinuierliche versus diskontinuierliche Nierenersatztherapie? .....	11
1.3	Untersuchungsansatz .....	13
<b>2</b>	<b>Methodisches Vorgehen .....</b>	<b>15</b>
2.1	Studienart .....	15
2.2	Portrait der HELIOS Kliniken Schwerin und Erfurt .....	15
2.2.1	HELIOS Kliniken Schwerin .....	15
2.2.2	HELIOS Klinikum Erfurt .....	16
2.3	Untersuchungsparameter .....	18
2.4	Festlegung der Endpunkte und der Nachbeobachtungszeitpunkte .....	21
2.5	Formeln und Punktsommensysteme .....	21
2.5.1	Glomeruläre Filtrationsrate .....	21
2.5.2	Mittlerer arterieller Blutdruck .....	22
2.5.3	APACHE II Score .....	22
2.5.4	Charlson Comorbidity Index .....	24
2.6	Statistische Methoden .....	24
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
3.1	Patientencharakteristika bei Aufnahme auf die Intensivstation .....	26
3.1.1	Vorerkrankungen .....	26
3.1.2	Zuweisende Fachabteilung .....	27
3.1.3	Ursache des akuten Nierenversagens .....	27
3.1.4	Nebendiagnosen zum Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation .....	28
3.1.5	APACHE II Score .....	28
3.1.6	Diurese und Flüssigkeitsbilanzierung bei Aufnahme auf die Intensivstation .....	28
3.1.7	Intensität einer maschinellen Beatmung bei Aufnahme auf die Intensivstation .....	29
3.1.8	Kreislaufparameter bei Aufnahme auf die Intensivstation .....	29
3.1.9	Initiales Nierenersatzverfahren .....	29
3.2	Klinische Charakteristika und Laborwerte bei Beginn der Nierenersatztherapie .....	32
3.2.1	Dauer der Aufnahme auf die Intensivstation bis Einleitung einer Dialysebehandlung .....	32
3.2.2	Intensität der maschinellen Beatmung bei Dialysebeginn .....	33
3.2.3	Laborbefunde bei Dialysebeginn .....	33
3.3	Dialysemodalitäten in Schwerin und Erfurt .....	34
3.3.1	Auswahl der Dialysemodalitäten .....	34

3.3.2	Antikoagulation während der Dialysebehandlungen .....	35
3.3.3	Vergleich der Ultrafiltrationsmengen in beiden Kliniken .....	36
3.3.4	Dauer der kontinuierlichen und der intermittierenden Dialyse.....	36
3.4	Kreislaufparameter während der Nierenersatztherapie.....	37
3.4.1	Blutdruck und Herzfrequenz.....	37
3.4.2	Häufigkeit einer Katecholaminverwendung.....	38
3.5	Häufigkeit einer maschinellen Beatmung während des Aufenthaltes auf der Intensivstation.....	39
3.6	Komplikationen während des Aufenthaltes auf der Intensivstation .....	39
3.7	Länge des ITS- bzw. Klinikaufenthaltes .....	39
3.8	Erholung der Nierenfunktion und Mortalität.....	39
3.8.1	Erholung der Nierenfunktion und Mortalität bei Entlassung von der Intensivstation..	40
3.8.2	Erholung der Nierenfunktion und Mortalität bei Krankenhausentlassung.....	40
3.8.3	Erholung der Nierenfunktion und Mortalität 28 Tage nach Krankenhausentlassung ..	41
3.8.4	Erholung der Nierenfunktion und Mortalität 60 Tage nach Krankenhausentlassung ..	42
3.9	Nierenretentionswerte bei Entlassung von der Intensivstation .....	43
3.10	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse .....	43
3.10.1	Vergleich des Überlebens in den Kliniken Schwerin und Erfurt .....	43
3.10.2	Vergleich des Überlebens in den Behandlungsgruppen IHD und KNEV .....	45
3.11	Cox-Regressionsanalyse .....	46
3.11.1	Univariate Cox-Regressionsanalyse.....	47
3.11.2	Multivariate Cox-Regressionsanalyse.....	50
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>51</b>
4.1	Patientencharakteristika .....	52
4.1.1	Inzidenz des akuten dialysepflichtigen Nierenversagens .....	52
4.1.2	Patientencharakteristika bei Aufnahme auf die Intensivstation .....	52
4.1.3	Klinische Charakteristika und Laborwerte bei Beginn der Nierenersatztherapie .....	54
4.1.4	Hämodynamik während der Nierenersatztherapie .....	55
4.1.5	Katecholaminanwendung während der Nierenersatztherapie.....	56
4.1.6	Auswahl der Dialysemodalitäten .....	57
4.1.7	Häufigkeit einer maschinellen Beatmung während des Aufenthaltes auf der Intensivstation.....	57
4.2	Länge des ITS- bzw. Klinikaufenthaltes .....	58
4.3	Vergleiche der Mortalität der Schweriner und Erfurter Patienten .....	59
4.4	Vergleiche der Erholung der Nierenfunktion der Schweriner und Erfurter Patienten ..	59
4.5	Kosten der intermittierenden und kontinuierlichen Nierenersatztherapie.....	61
4.6	Vergleich des Überlebens in beiden Kliniken .....	61
4.7	Einflussfaktoren auf das Überleben .....	62
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Schlussfolgerung .....</b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>68</b>
6.1	Abkürzungsverzeichnis.....	68
6.2	Literaturverzeichnis .....	71
6.3	Thesen zur Dissertation.....	75
6.4	Selbstständigkeitserklärung .....	78

<b>7</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>79</b>
----------	-------------------------	-----------

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Dialysemodalitäten in Schwerin .....	35
Abbildung 2: Dialysemodalitäten in Erfurt .....	35
Abbildung 3: Überlebenskurven der Patienten der HELIOS Kliniken Schwerin und Erfurt .....	44
Abbildung 4: Überlebenskurven der Patienten in den Behandlungsgruppen IHD und KNEV ...	46

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifikation des akuten Nierenversagens nach den RIFLE-Kriterien.....	2
Tabelle 2:	Inzidenz des akuten Nierenversagens anhand der RIFLE-Kriterien und resultierende Krankenhausmortalität.....	3
Tabelle 3:	Prolongierte intermittierende Nierenersatzverfahren .....	7
Tabelle 4:	Vergleich der diagnostischen und therapeutischen Ausstattung der HELIOS Kliniken Schwerin und Erfurt .....	17
Tabelle 5:	Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach den K/DOQI-Leitlinien .....	19
Tabelle 6:	Berechnung des Acute Physiology Score.....	22
Tabelle 7:	Patientencharakteristika bei Aufnahme auf die Intensivstation .....	30
Tabelle 8:	Klinische Charakteristika und Laborwerte bei Einleitung der Nierenersatztherapie .....	32
Tabelle 9:	Dialysedauer, Ultrafiltrationsmenge sowie Länge des ITS- und Klinikaufenthaltes .....	36
Tabelle 10:	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) und Herzfrequenz (HF) .....	37
Tabelle 11:	Häufigkeit der Katecholaminanwendung .....	39
Tabelle 12:	Erholung der Nierenfunktion und Mortalität bei Entlassung von der ITS .....	40
Tabelle 13:	Erholung der Nierenfunktion und Mortalität bei Entlassung aus dem Krankenhaus .....	41
Tabelle 14:	Erholung der Nierenfunktion und Mortalität 28 Tage nach Krankenhausentlassung.....	42
Tabelle 15:	Erholung der Nierenfunktion und Mortalität 60 Tage nach Krankenhausentlassung.....	42
Tabelle 16:	Spätverstorbene Patienten – Überlebensdauer, extrakorporales Nierenersatzverfahren und Todesursache .....	45
Tabelle 17:	Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse .....	48
Tabelle 18:	Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse .....	50

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und Epidemiologie des akuten Nierenversagens

Das akute Nierenversagen (ANV) ist eine der häufigsten Komplikationen in der Intensivmedizin mit erhöhter Morbidität und Mortalität (de Mendonca et al. 2000, Chertow et al. 1998). Die Inzidenz des ANV auf Intensivstationen (ITS) beträgt zwischen 1 und 25% (de Mendonca et al. 2000, Chertow et al. 1998, Uchino et al. 2005), in Abhängigkeit von der untersuchten Population und der zu Grunde gelegten Definition. Patienten mit einem akuten Nierenversagen entwickeln im Vergleich zu Nicht-ANV-Patienten häufiger ein Multiorganversagen (69,3% vs. 10,1%) und besitzen eine ITS- bzw. Krankenhausmortalität von 42 – 52% bzw. 49 – 60% (de Mendonca et al. 2000, Uchino et al. 2005). Bei 4,2 – 4,9% der intensivpflichtigen Patienten ist eine Nierenersatztherapie erforderlich (Uchino et al. 2005, Metnitz et al. 2002). Intensivpatienten mit einem dialysepflichtigen akuten Nierenversagen besitzen eine Mortalität von 62,8% (Metcitz et al. 2002).

Traditionell wurde das akute Nierenversagen diagnostiziert, wenn eine Reduktion der Diurese oder ein Anstieg des Serumkreatinins bzw. Serumharnstoffs vorlag. Im Jahre 2004 erschienen daher in der Literatur bereits mehr als 30 verschiedene Definitionen des akuten Nierenversagens, die teilweise auf einer geringen Einschränkung der Nierenfunktion, andererseits jedoch auf der Notwendigkeit einer Nierenersatzbehandlung basierten (Bellomo et al. 2004). Diese Variabilität führte folglich zu großen Schwankungen der Angaben zur Inzidenz des akuten Nierenversagens und erschwerte die Prognoseeinschätzung.

Die Arbeitsgruppe Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) gab im Jahre 2004 die RIFLE-Klassifikation zur Schaffung einer einheitlichen, Evidenz basierten Definition des akuten intensivpflichtigen Nierenversagens heraus. Die RIFLE-Kriterien (siehe Tabelle 1) stellen dabei ein Akronym für drei Schweregrade („Risiko“, „leichte Dysfunktion“ und „schwere Dysfunktion“), basierend auf einem relativen Anstieg des Serumkreatinins oder einer bestimmten Zeitdauer einer verringerten Diurese, und zwei mögliche Spätfolgen des akuten Nierenversagens („Organausfall“ und „dauerhafter Organausfall“) dar (Bellomo et al. 2004).



**Tabelle 1: Klassifikation des akuten Nierenversagens nach den RIFLE-Kriterien<sup>1</sup>**

<b>RIFLE</b>	<b>Anstieg des Kreatinins</b>	<b>Reduktion der glomerulären Filtrationsrate</b>	<b>Diuresekriterien</b>
<b>Risiko (Risk)</b>	1,5-fach	> 25%	Urinvolumen < 0,5 ml/kg/h über 6 h
<b>Leichte Dysfunktion (Injury)</b>	2-fach	> 50%	Urinvolumen < 0,5 ml/kg/h über 12 h
<b>Schwere Dysfunktion (Failure)</b>	3-fach oder Kreatinin > 350 µmol/l (> 4 mg/dl) bei Anstieg > 44 µmol/l (0,5 mg/dl)	> 75%	Urinvolumen < 0,3 ml/kg/h über 24 h (Oligurie) oder Anurie für 12 h
<b>Organausfall (Loss)</b>	Nierenersatztherapie > 4 Wochen		
<b>Dauerhafter Organausfall (Endstage renal failure)</b>	Nierenersatztherapie > 3 Monate		

Vor der Einführung der RIFLE-Kriterien wurde ein ANV in den meisten Studien nach der schwersten RIFLE-Kategorie klassifiziert. Nach der Veröffentlichung der neuen Übereinkunft wurden viele Studien zur Validierung der RIFLE-Kriterien durchgeführt. In einer im Jahre 2007 veröffentlichten, retrospektiven Studie wurden die Daten von mehr als 120 000 Patienten, die im Zeitraum von 2000 bis 2005 auf 57 Intensivstationen aufgenommen waren, erfasst (Bagshaw et al. 2007). Nach der RIFLE-Klassifikation bestand bei 36% der Patienten innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation ein akutes Nierenversagen (RIFLE-Kategorie: Risiko 16%, leichte Dysfunktion 13,6%, schwere Dysfunktion 6,3%). Eine schlechtere RIFLE-Kategorie ging mit einer höheren Krankenhaus-Mortalität einher: die Kategorie „Risiko“ mit einer 17,9%igen Mortalität, eine „leichte Dysfunktion“ mit einer 27,7%igen, eine „schwere Dysfunktion“ mit einer 33,2%igen Mortalität (siehe Tabelle 2).

---

<sup>1</sup> nach Bellomo et al. 2004

**Tabelle 2: Inzidenz des akuten Nierenversagens anhand der RIFLE-Kriterien und resultierende Krankenhausmortalität<sup>2</sup>**

<b>RIFLE-Kategorie</b>	<b>Inzidenz [%]</b>	<b>Krankenhausmortalität [%]</b>
<b>Keine</b>	64	9
<b>Risiko</b>	16	18
<b>Leichte Dysfunktion</b>	14	28
<b>Schwere Dysfunktion</b>	6	33
<b>Alle Formen des akuten Nierenversagens</b>	36	

Durch die Arbeitsgruppe Acute Kidney Injury Network (AKIN) wurden im Jahr 2007 Modifikationen dieser Einteilung vorgenommen (Mehta et al. 2007). Ein Risiko (AKIN-Stadium 1) für eine akute Nierenschädigung war nach diesen Kriterien bereits bei einer Änderung des Serum-Kreatinins um  $> 0,3 \text{ mg/dl}$  ( $= 26 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ) oder bei einem Kreatinin-Anstieg um das 1,5- bis 2-fache vom Ausgangswert innerhalb eines Zeitfensters von 24 – 48 Stunden sowie bei einer Reduktion der Diurese ( $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ ,  $> 6$  Stunden) vorhanden. Der Begriff „akutes Nierenversagen“ (Acute Renal Failure) wurde daher durch den Begriff „akute Nierenschädigung“ (Acute Kidney Injury) ersetzt.

Da in der vorliegenden Arbeit alle Patienten grundsätzlich mindestens eine schwere renale Dysfunktion aufwiesen, die aufgrund klinischer, interdisziplinärer Entscheidung mittels extrakorporaler Nierenersatzverfahren behandlungspflichtig war, wird nachfolgend der alte Begriff „akutes Nierenversagen“ weiterverwendet.

In der Intensivmedizin werden am häufigsten das prärenale Nierenversagen durch eine Hypoperfusion der Niere, bei dem die renale Struktur erhalten bleibt, und das intrarenale Nierenversagen durch Untergang von Tubuluszellen beobachtet (Abuelo 2007). Daneben unterscheidet man das postrenale Nierenversagen durch eine Obstruktion der ableitenden Harnwege, das mit einer Erweiterung des Nierenbeckens oder Aufweitung der renalen Papillen einhergehen kann.

Für 50% der Fälle eines akuten Nierenversagens ist ein ischämisches Nierenversagen, z. B. in Folge eines hypovolämischen, kardiogenen oder septischen Schocks mit einem

---

<sup>2</sup> nach Bagshaw et al. 2007

Abfall des systolischen Blutdruckes unter 90 mmHg, verantwortlich. Man findet jedoch auch häufig ein sogenanntes normotensives ischämisches akutes Nierenversagen, wenn sich der Blutdruck scheinbar innerhalb der normalen Spannbreite befindet, aber die Niere besonders empfindlich auf eine renale Hypoperfusion reagiert (Abuelo 2007). Dabei handelt es sich vor allem um Konstellationen, in denen die Fähigkeit vermindert ist, den Widerstand in der afferenten Arteriole zu senken und damit die glomeruläre Filtrationsrate zu erhalten. Insbesondere bei älteren Menschen und Patienten mit einer Arteriosklerose, einem Hypertonus oder einer chronischen Niereninsuffizienz kann dies der Fall sein. Aber auch durch eine medikamentöse Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika oder Cyclooxygenase-2-Inhibitoren kann die Produktion vasodilatatorischer Prostaglandine eingeschränkt sein. Zudem wird in bestimmten Situationen, z. B. im Rahmen einer Sepsis, Hyperkalzämie oder Kontrastmittelgabe, eine Vasokonstriktion im Bereich der afferenten Arteriole begünstigt. Durch die Gabe von Angiotensin-Rezeptor-Blockern oder ACE-Hemmern kann es durch die Unfähigkeit, den Widerstand im Bereich der efferenten Arteriole zu erhöhen, zu einer Verminderung der renalen Durchblutung kommen.

Die Folge eines akuten Nierenversagens ist eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und damit verbunden ein Rückgang der Diurese. Es kann sich eine Oligo- oder Anurie entwickeln, und es kommt zu einem Anstieg der Retentionswerte und zu einer Urämie. Eine Hyperkaliämie, Hypervolämie und metabolische Azidose stellen Gefahren für den Patienten dar.

Viele Fälle des akuten ischämischen Nierenversagens können durch eine konservative Therapie schnell behandelt werden. Hierzu zählen insbesondere eine Flüssigkeitssubstitution, die Behandlung einer Infektion und das Absetzen von nephrotoxischen Medikamenten (z. B. Nichtsteroidale Antiphlogistika, Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker).

## **1.2 Formen der Nierenersatztherapie**

Eine Nierenersatztherapie ist grundsätzlich bei Therapieresistenz einer metabolischen Azidose, einer Hyperkaliämie und einer Hypervolämie indiziert. Weitere Indikationen für die Einleitung eines extrakorporalen Verfahrens sind Symptome einer Urämie (Anorexie, Übelkeit, Erbrechen) und Zeichen einer urämischen Perikarditis, Blutung und Enzephalopathie, die jedoch späte Komplikationen des ANV darstellen. Des Weiteren sind Intoxikationen (z. B. Lithium) und bestimmte Fälle einer Hyperkalzämie

sowie einer Anurie infolge einer postrenalen Obstruktion, die auch nach Beseitigung der Abflussbehinderung nicht reversibel ist, Indikationen für den Beginn einer Nierenersatztherapie. Jedoch enthält die aktuell verfügbare Literatur unterschiedliche Meinungen über die optimale Indikationsstellung, den Zeitpunkt für den Beginn einer Dialyse sowie für die Auswahl und Dosierung der Dialysemodalität (Pannu et al. 2008).

Zur Therapie eines ANV auf den Intensivstationen stehen folgende Nierenersatzverfahren zur Verfügung: intermittierende und prolongierte intermittierende Dialyseverfahren sowie die kontinuierlichen Nierenersatzverfahren, ggf. auch in seltenen Fällen die Peritonealdialyse.

### **1.2.1 Die intermittierende Nierenersatztherapie**

Bei der intermittierenden Hämodialyse (IHD), die vorwiegend zur Therapie bei chronisch dialysepflichtigen Patienten eingesetzt wird, werden Wasser und gelöste Substanzen durch Diffusion, d. h. Passage einer semipermeablen Membran, aus dem Blut des Patienten entfernt. Vor allem kleinmolekulare Stoffe bis zu einem Molekulargewicht von 1000 Dalton, z. B. Kreatinin, Harnstoff und Kalium, folgen dem Konzentrationsgradienten.

Die intermittierende Hämofiltration ist durch eine Beseitigung der gelösten Substanzen durch Konvektion gekennzeichnet. Dabei wird Wasser aus dem Blut unter Druck durch die Membran entfernt. Die gelösten Stoffe, große und kleine Moleküle, folgen der Wasserbewegung, und die Porengröße des Filters entscheidet darüber, ob ein Molekül passieren kann. Da bei der Hämofiltration kein Dialysat benutzt wird, müssen Wasser und Elektrolyte je nach Bedarf wieder ersetzt werden. Die Ersatzflüssigkeit kann sowohl vor dem Filter (Pre-Dilution) oder nach dem Filter (Post-Dilution) eingeleitet werden.

Die intermittierende Hämodiafiltration verbindet beide genannten extrakorporalen Verfahren.

In einer Untersuchung von 20 randomisierten kontrollierten Studien konnten keine signifikanten Vorteile der konvektiven Verfahren (intermittierende Hämofiltration, intermittierende Hämodiafiltration) gegenüber der ausschließlichen intermittierenden Hämodialyse zur Behandlung der chronischen terminalen Niereninsuffizienz nachgewiesen werden. Insbesondere fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Mortalität, Dialyse assoziierter Hypotensionen und Hospitalisationen

(Rabindranath et al. 2006). Im Bereich der Intensivmedizin stellt die intermittierende Hämodialyse das am häufigsten angewandte Verfahren dar. Nachfolgend wird daher keine Unterscheidung zwischen diffusiven und konvektiven Nierenersatzverfahren vorgenommen und verallgemeinernd der Begriff intermittierende Hämodialyse benutzt.

Die intermittierende Hämodialyse ist durch eine Behandlungsdauer von 4 – 6 Stunden gekennzeichnet und wird täglich oder drei- bis viermal wöchentlich über einen veno-venösen Dialysezugang durchgeführt.

### **1.2.2 Die kontinuierliche Nierenersatztherapie**

Kontinuierliche Nierenersatzverfahren (KNEV) werden üblicherweise im Rahmen einer Intensivtherapie durchgeführt. Zu den Mechanismen der KNEV zählen die Diffusion, die Konvektion und die Membranadsorption. Diese Methoden können kontinuierlich, d. h. annähernd 24 Stunden am Tag, und bei geringeren Blutflussraten im Vergleich zur intermittierenden Hämodialyse durchgeführt werden. Dabei werden überwiegend hochpermeable, biokompatible Dialysemembranen benutzt (Cerde and Ronco 2009).

Bei den kontinuierlichen Verfahren unterscheidet man:

- kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration und -dialyse,
- kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVHF) und -dialyse (CVVHD),
- kontinuierliche arterio-venöse Hämodiafiltration,
- kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF).

Arterio-venöse Systeme werden aktuell nicht angewandt, außer in Notsituationen, in denen andere Methoden nicht vorhanden sind. Vorteile dieser Systeme sind ihre einfache Handhabung und ihr geringes extrakorporales Volumen. Ihr Nachteil ist die Notwendigkeit eines arteriellen Gefäßzuganges mit den damit verbundenen Risiken (Verletzung arterieller Blutgefäße, arterielle Embolie, Ischämie der distalen Extremitäten). Zusätzlich bestehen Schwierigkeiten bei der Kontrolle der Dialysedosis und der Ultrafiltration.

Veno-venöse Systeme dagegen gehen mit einem geringeren Risiko einer Gefäßschädigung einher. Der Blutfluss kann unabhängig von dem arteriellen Mitteldruck reguliert werden. Durch Blutpumpen können höhere Blutflussraten und folglich höhere Werte für die Clearance erreicht werden (Cerde and Ronco 2009).

Die CVVHD beruht auf dem Prinzip der Diffusion und die CVVHF auf dem Prinzip der Konvektion. Die CVVHDF stellt eine Kombination beider Verfahren da.

Bisher konnten die optimale Methode, aber auch der optimale Zeitpunkt und die Dosis einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie nicht endgültig geklärt werden. In einigen Zentren werden durch die behandelnden Intensivmediziner und Nephrologen bevorzugt konvektive Verfahren eingesetzt, um möglichst auch größere Moleküle effektiv zu entfernen. In einer prospektiven italienischen Studie, in der die Entfernung klein- und mittelmolekularer Substanzen während der CVVHD und CVVHF bei einer verordneten Dialysedosis von 35 ml/kg/h untersucht wurde, fanden sich in beiden Behandlungsgruppen ähnliche Ergebnisse. Bei CVVHD scheinen jedoch längere Behandlungen möglich zu sein (Ricci et al. 2006).

### 1.2.3 Prolongierte intermittierende Dialyseverfahren

Prolongierte intermittierende Verfahren wurden als alternative Behandlungsstrategie für Patienten mit einem akuten Nierenversagen entwickelt und sollen die theoretischen Vorteile intermittierender und kontinuierlicher Nierenersatzmethoden miteinander kombinieren. Bei diesen Verfahren nutzt man konventionelle Hämodialysemaschinen. Die Blutpumpengeschwindigkeiten und die Dialysatflussraten liegen zwischen denen der intermittierenden und der kontinuierlichen Verfahren (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Prolongierte intermittierende Nierenersatzverfahren**

	<b>Dauer [h/d]</b>	<b>Häufigkeit [d/W]</b>	<b>Blutfluss [ml/min]</b>
<b>Extended daily dialysis, ED</b> („verlängerte tägliche Dialyse“)	7,5	6-7	200
<b>Slow extended daily dialysis, SLEDD</b> („langsame verlängerte tägliche Dialyse“)	12	6-7	100
<b>Slow extended daily diafiltration</b> („langsame verlängerte tägliche Diafiltration“)	8	4-7	300

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde die ED (Dauer 12 h/Tag, Blutfluss 200 ml/min) mit einem kontinuierlichen Dialyseverfahren (Behandlungsdosis 30 ml/kg/h) verglichen (Kielstein et al. 2004). Es fanden sich keine Unterschiede bezüglich der hämodynamischen Stabilität und der Entfernung harnpflichtiger Substanzen. Darüber hinaus wird aufgrund des technisch einfachen Dialysesystems eine hohe Flexibilität bezüglich der Behandlungszeit ermöglicht.

#### **1.2.4 Vergleich intermittierender mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie**

Bei der IHD werden durch Diffusion insbesondere kleinmolekulare Substanzen bis 1000 Dalton effektiv eliminiert. Weitere mögliche Vorteile der IHD stellen kürzere Kontaktzeiten zu Fremdmaterial und die Erholungszeiten des Patienten im Intervall, der zwischen den einzelnen Dialysetherapien anderen Behandlungsmaßnahmen (z. B. Mobilisierung, chirurgischen Eingriffen und diagnostischen Maßnahmen) zugänglich ist, dar.

Für die Durchführung dieser technisch komplexen extrakorporalen Dialysemethode, bei der auf Grund hoher Dialysatflussraten große Mengen Dialysat hergestellt werden müssen, ist ein gut geschultes Pflegepersonal erforderlich.

Von Nachteil sind Hämodialyse assoziierte Hypotensionen, insbesondere bei der Behandlung hämodynamisch instabiler Patienten mit einem septischen ANV oder einer schweren kardialen Dysfunktion. Durch den Mechanismus der Diffusion kommt es zu einem Verlust gelöster Substanzen und zu einer Hypoosmolarität im Plasma. Dies hat durch den Übertritt von Plasmawasser in das Gewebe einen doppelten Flüssigkeitsverlust zur Folge. Um die hämodynamische Toleranz jedoch zu verbessern, wurde beispielsweise die intermittierende isolierte Ultrafiltration zur Behandlung einer Hypervolämie entwickelt, durch die Wasser ohne diffusive Wirkung für gelöste Substanzen entfernt wird (Murray and Hall 2000).

Hämodialyse bedingte Hypotensionen können zu einem stärkeren Abfall der Nierendurchblutung führen, mit dadurch hervorgerufenen tubulären Schäden, und negative Auswirkungen auf die Erholung der Nierenfunktion besitzen (Manns et al. 1997).

Durch einen raschen Entzug von Serum-Harnstoff unter IHD kann eine extravasale Ödembildung, z. B. ein Hirnödem, ausgelöst werden, während durch eine kontinuierliche Nierenersatztherapie eine langsamere Harnstoff-Elimination stattfindet, die einen Ausgleich der Harnstoffkonzentrationen zwischen den Kompartimenten erlaubt und ein interstitielles Ödem verhindern kann. KNEV sind daher insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten intrakraniellen Druck, z. B. infolge eines Traumas, indiziert.

Theoretische Vorteile der kontinuierlichen Nierenersatztherapie gegenüber der intermittierenden Therapie sind eine kontinuierliche Korrektur des

Flüssigkeitshaushaltes mit einer damit einhergehenden besseren hämodynamischen Stabilität, des Elektrolythaushaltes sowie der metabolischen Azidose, eine bessere Entfernung von Mittelmolekülen (5 – 50 Kilodalton) und die Vermeidung von toxischen Metaboliten-Spitzenkonzentrationen bei septischen Krankheitsbildern. Durch eine bessere Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz besteht eine größere Flexibilität bezüglich einer parenteralen Ernährung.

Durch die KNEV ist eine langsamere Entfernung von gelösten Substanzen pro Zeiteinheit, dafür jedoch über einen längeren Zeitraum, möglich, so dass die Gesamt-Clearance der KNEV die der intermittierenden Hämodialyse bei entsprechend hohem Filtratumsatz übertreffen kann.

Die Anwendung eines KNEV bietet aufgrund einer besseren hämodynamischen Stabilität Vorteile gegenüber der IHD bei Patienten mit einem septischen Schock (John et al. 2001). Zudem wird der kontinuierlichen Nierenersatztherapie bei der Behandlung einer Sepsis oder eines Multiorganversagens neben ihrer Nierenersatzfunktion auch ein immunmodulatorischer Einfluss zugesprochen (Joannidis 2009). So fanden in den letzten Jahren diverse Weiterentwicklungen der KNEV (z. B. in Form einer hochvolumigen kontinuierlichen Hämofiltration und durch die Entwicklung hochporiger Hämofilter) mit dem Ziel statt, die bei der Sepsis eine Rolle spielenden proinflammatorischen Mediatoren, z. B. Zytokine und Chemokine sowie das Komplement- und das Gerinnungssystem, günstig zu beeinflussen. Jedoch sind noch größere randomisierte klinische Studien erforderlich, um ihren Einfluss auf die Prognose der Patienten zu erforschen.

Da die kontinuierliche Hämofiltration technisch einfacher zu handhaben ist als die IHD, kann sie durch das geschulte Pflegepersonal auf Intensivstationen durchgeführt werden.

In einer internationalen multizentrischen Studie konnte in der Gruppe der überlebenden Patienten, die mit einem KNEV behandelt wurden, eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Dialysefreiheit bei Krankenhausentlassung nachgewiesen werden (Uchino et al. 2007). In einer schwedischen retrospektiven Kohortenstudie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der Einsatz eines KNEV mit einer besseren Erholung der Nierenfunktion im Vergleich zu einer IHD assoziiert ist (Bell et al. 2007). Für den Patienten bedeutet eine Dialyseunabhängigkeit nach einem akuten Nierenversagen eine deutliche Steigerung der Lebensqualität. Zusätzlich könnten durch Verringerung der chronischen Dialyseabhängigkeit längerfristig Kosten eingespart werden (Manns et al. 2003).



Nachteile der kontinuierlichen Dialyse sind die Immobilisation des Patienten und die Notwendigkeit der Antikoagulation mit einem erhöhten Blutungsrisiko bei Risikopatienten. Durch das während eines KNEV erhöhte Risiko einer Thrombosierung des extrakorporalen Kreislaufes kann es zu unerwünschten Unterbrechungen der Therapie und zusätzlich zu Blutverlusten mit einer Zunahme der Anämie kommen.

Eine kontinuierliche extrakorporale Therapie erfordert auch einen kontinuierlichen Kontakt des Patientenblutes mit Oberflächen. Hierbei kommt es zu einer Aktivierung der Gerinnungs- und Komplementkaskade sowie von Leukozyten und Thrombozyten, so dass ein KNEV zu einer Verstärkung der Gerinnung und der Inflammation führen kann (Gorbet and Sefton 2004).

Bei der KNEV kann die Entfernung von Antibiotika begünstigt werden mit der Folge, dass nur subtherapeutische Wirkspiegel erreicht werden (Trotman et al. 2005). Daher wird eine Kontrolle der Plasmaspiegel derjenigen Antibiotika, die vorwiegend über die Niere eliminiert werden, empfohlen, da sonst die Gefahr einer Unterdosierung besteht. Zudem kann eine kontinuierliche Therapie mit einem höheren Verlust an Nährstoffen verbunden sein.

Unklar ist bisher der Stellenwert der KNEV bei der Therapie von Vergiftungen mit Toxinen oder Medikamenten. Eine Entfernung der toxischen Substanzen findet im Vergleich zu intermittierenden Verfahren langsamer statt und einer postdialytischen Erhöhung der Plasmakonzentration wird vorgebeugt. Möglicherweise profitieren hämodynamisch instabile Patienten, die einer konventionellen Nierenersatztherapie nicht zugänglich sind, von einem KNEV. Eine Verallgemeinerung konnte bisher nicht getroffen werden (Goodman and Goldfarb 2006).

Kontinuierliche Nierenersatzverfahren sind wegen des Einsatzes teurer Substitutionslösungen im Vergleich zur intermittierenden Hämodialyse mit höheren Kosten in der Intensivmedizin verbunden. Die marktüblichen Kosten pro Behandlungstag einer intermittierenden Hämodialyse, d. h. für Verbrauchsmaterialien, Gerätenutzung und Service, betragen ca. 93 Euro (inkl. Mehrwertsteuer). Die Tageskosten einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie (CVVHD, CVVHF, CVVHDF) liegen bei ca. 170 Euro. Die angegebenen Preise berücksichtigen nicht die Kosten für Strom, ggf. Wasser, Personalkosten und die allgemeine Kostenumlage.

### **1.2.5 Forschungsstand – Überlebensvorteil durch kontinuierliche versus diskontinuierliche Nierenersatztherapie?**

In bisherigen retrospektiven und prospektiven Studien konnte nicht geklärt werden, ob bei intensivpflichtigen Patienten mit akutem Nierenversagen eine kontinuierliche Nierenersatztherapie im Vergleich zu einer intermittierenden Dialyse einen Überlebensvorteil oder eine schnellere Wiederherstellung der Nierenfunktion bringt.

Obwohl KNEV theoretische Vorteile gegenüber einer IHD aufweisen, ergaben einige Studien eine höhere Mortalität unter KNEV. Dabei ist kritisch zu betrachten, dass ein Teil der prospektiven Studien nicht randomisiert war. So leiteten die behandelnden Ärzte beispielsweise ein KNEV seltener bei Patienten mit Blutungsneigung und eine IHD seltener bei hämodynamisch instabilen Patienten ein. In einer prospektiven nicht randomisierten französischen Studie hatten Patienten, die ein KNEV erhielten, zum Zeitpunkt des Auftretens des akuten Nierenversagens einen höheren Risiko-Punktwert nach dem angewendeten Acute Physiology II Score und eine häufigere Organdysfunktion im Vergleich zur IHD-Gruppe. Die Krankenhausmortalität war höher in der KNEV-Gruppe (71,2% in der KNEV-Gruppe vs. 58,8% in der IHD-Gruppe), jedoch konnte für das Dialyseverfahren kein unabhängiger Einfluss auf das Auskommen der Patienten nachgewiesen werden (Guerin et al. 2002). Auch eine retrospektive Studie aus dem Jahre 1999 fand eine höhere Mortalität unter KNEV heraus. Ohne Korrektur auf Komorbiditäten konnte für die KNEV ein zweifach erhöhtes Odd's Risiko zu versterben gegenüber der IHD festgestellt werden. Auffällig war jedoch, dass Patienten in der KNEV-Gruppe schwerer erkrankt waren. So bestand nach Ausschluss der Komorbiditäten, mit einem Odd's Risiko von 1,09 zu versterben, kein Unterschied mehr zwischen den KNEV und der IHD (Swartz et al. 1999).

In kleineren randomisierten klinischen Studien konnte bisher kein Überlebensvorteil kontinuierlicher vs. intermittierender Nierenersatzverfahren festgestellt werden (Mehta et al. 2001, Uehlinger et al. 2005, John et al. 2001).

Eine multizentrische randomisierte klinische Studie wurde unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung der untersuchten Patienten durchgeführt. Es konnten keine Unterschiede der Krankenhausmortalität, der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Nierenfunktion bei Entlassung zwischen der IHD und KNEV festgestellt werden (Lins et al. 2009).

Eine umfangreiche Metaanalyse von 30 randomisierten kontrollierten Studien und acht Kohortenstudien ergab, dass die Dialysemodalität keinen Einfluss auf die Todesrate oder die Erholung der Nierenfunktion nimmt (Pannu et al. 2008).

Einige Autoren versuchten, den optimalen Zeitpunkt der Einleitung einer Dialyse in ihren Forschungsarbeiten zu bestimmen. Eine wissenschaftliche Untersuchung ergab eine geringere Mortalität bei einem frühzeitigen Beginn der Nierenersatztherapie, d. h. bei einem Serumharnstoffwert von  $\leq 27$  mmol/l (Liu et al. 2006), andere Forscher hingegen stellten keinen Einfluss einer frühzeitigen Dialyse auf die Sterblichkeit bzw. auf die Dialysefreiheit der Überlebenden fest (Bouman et al. 2002). Prinzipiell ist es notwendig, potentielle Vorteile eines frühzeitigen Dialysebeginns mit möglichen Risiken, z. B. einer Therapie induzierten Verschlechterung der Nierenfunktion, Blutungen unter der Antikoagulation, Komplikationen durch den Dialysekatheter, abzuwägen.

Auch die Dialysedosis könnte die Prognose beeinflussen. Dabei gibt es jedoch bisher keinen einheitlichen Standard darüber, wie die Dialysedosis quantifiziert werden soll. Da Patienten mit einem akuten Nierenversagen häufig katabol sind und die Flüssigkeitsvolumina variieren, ist die bei chronischen Dialysepatienten angewandte Harnstoff-Clearance in dieser Situation ungenau. Daher wird die Dosis der intermittierenden Hämodialyse häufig durch die Dauer und Häufigkeit der Behandlungen sowie durch die Blutflussrate angegeben. Dagegen entspricht bei den KNEV die Harnstoff-Clearance dem Volumen des abfließenden Dialysates (einschließlich des Ultrafiltrates), so dass die KNEV-Dosis als Stundenultrafiltrat in ml/kg/Körpergewicht/h angegeben wird. In einer großen klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine Dosis-Erhöhung der kontinuierlichen Hämofiltration auf 45 ml/kg/h und 35 ml/kg/h, verglichen mit einer Dosis von 20 ml/kg/h, eine Verbesserung des Patientenüberlebens erreicht werden kann (Ronco et al. 2000).

Eine an Krankenhäusern des US-Kriegsveteranenministeriums und amerikanischen Universitätskrankenhäusern durchgeführte multizentrische randomisierte Studie, in der sowohl verschiedene Nierenersatzmodalitäten als auch unterschiedliche Dosierungen untersucht wurden, fand keinen Unterschied zwischen einer intensiven (IHD oder SLEDD sechsmal/Woche, KNEV mit 35 ml/kg/h) und einer weniger intensiven Nierenersatztherapie (IHD oder SLEDD dreimal/Woche, KNEV mit 20 ml/kg/h) bezüglich der Mortalität, der Dauer der Nierenersatztherapie, der Rate der Erholung der

Nierenfunktion und der Rate weiterer Organversagen. In beiden Behandlungsgruppen erhielten die Patienten, die hämodynamisch stabil waren, eine intermittierende Hämodialyse, während hämodynamisch instabile Patienten mittels einer SLEDD oder einem KNEV behandelt wurden [The Veterans Affairs/National Institutes of Health (VA/NIH) Acute Renal Failure Trial Network 2008].

Durch die hohe Letalität von 50 – 60% infolge eines ANV, abhängig von der Grundkrankheit, hat die Klärung dieser Frage jedoch eine große Bedeutung.

### **1.3 Untersuchungsansatz**

In einer Studie aus dem Jahr 2001 wurde die intermittierende Nierenersatztherapie als weltweiter Therapiestandard zur Behandlung eines akuten Nierenversagens auf der Intensivstation angesehen (Mehta et al. 2001). Als alternative Behandlungsmethode gewann jedoch die kontinuierliche Nierenersatztherapie zunehmend an Bedeutung. So kam eine internationale multizentrische Studie im Jahr 2007 zu dem Ergebnis, dass 79,8% der Patienten initial mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt wurden (Uchino et al. 2007). Bei der Entscheidung für oder gegen ein Verfahren sind u. a. die Verfügbarkeit der Therapiemethoden, das Training der behandelnden Ärzte und die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Intensivmediziner mit den Nephrologen von Bedeutung.

Da die Frage nach dem idealen Nierenersatzverfahren beim akuten Nierenversagen intensivmedizinischer Patienten bislang nicht abschließend beantwortet werden konnte, entwickelten sich auch an Kliniken Deutschlands unterschiedliche Vorgehensweisen, je nach Verfügbarkeit von personellen und maschinellen Ressourcen. In den HELIOS Kliniken Schwerin wird das intermittierende Nierenersatzverfahren bevorzugt angewendet. Unter bestimmten Bedingungen, z. B. bei ausgeprägter hämodynamischer Instabilität des Patienten, muss jedoch von diesem Behandlungsplan abgewichen werden. Dagegen werden in dem HELIOS Klinikum Erfurt nahezu alle intensivpflichtigen Patienten mit akutem Nierenversagen durch ein kontinuierliches Ersatzverfahren versorgt.

Da prinzipiell von einer Gleichwertigkeit kontinuierlicher und intermittierender Verfahren auszugehen ist (The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network 2008), wird in einer retrospektiven Kohortenuntersuchung die Prognose des ANV in zwei Kliniken der Maximalversorgung (HELIOS Kliniken Schwerin und HELIOS Klinikum Erfurt)

und unterschiedlicher Präferenz für die beiden extrakorporalen Nierenersatzverfahren untersucht.

Zunächst soll die Frage beantwortet werden, wie viele Patienten mit einem intensivmedizinpflichtigen akuten Nierenversagen im Jahr 2007 pro Krankenhaus behandelt werden. In diesem Zusammenhang wird eine Charakterisierung der Patienten vorgenommen und dann untersucht, ob die Patientengruppen vor Beginn der Nierenersatzbehandlung gleich schwer erkrankt sind. Weiterhin ist von Interesse, wie viele Patienten in den Kliniken eine IHD allein, ein KNEV allein, eine IHD gefolgt auf ein KNEV oder ein KNEV gefolgt auf eine IHD erhalten. Schwerpunkte werden auch auf die Kreislaufstabilität der Patienten während der Dialyse (Blutdruck, Herzfrequenz, Katecholaminbedarf) sowie die Ultrafiltrationsmenge gelegt. Im nächsten Untersuchungsschritt wird dargelegt, ob eine Behandlung intensivpflichtiger Patienten mit ANV mittels KNEV zu einer niedrigeren Mortalität (bei Entlassung von der Intensivstation und Klinikentlassung, 28 Tage und 60 Tage nach Klinikentlassung) im Vergleich zu einer Behandlung mit einem intermittierendem Verfahren führt und ob sich die Nierenfunktion der Patienten bei Entlassung in den beiden Krankenhäusern unterscheidet. Zudem soll das Gesamtüberleben sechzig Tage nach der Aufnahme auf die Intensivstation dargestellt werden. Wenn es einen Unterschied bezüglich der Endpunkte Mortalität und/oder Wiederherstellung der Nierenfunktion gibt, soll an Hand der COX-Regressionsanalyse untersucht werden, welche Prädiktoren die Mortalität bzw. die Nierenfunktion beeinflussen.

## **2 Methodisches Vorgehen**

### **2.1 Studienart**

Untersucht wurden im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie alle intensivmedizinischen Patienten mit akutem Nierenversagen der HELIOS Kliniken Schwerin und Erfurt des Jahres 2007. Es lag eine Genehmigung der Ethik-Kommission der Universität Rostock vor.

### **2.2 Portrait der HELIOS Kliniken Schwerin und Erfurt**

Im Jahre 2007 gehörten zur HELIOS Kliniken Gruppe 58 Kliniken – 39 Akutkrankenhäuser und 19 Rehabilitationskliniken. Fünf Häuser der Maximalversorgung zählten zum damaligen Zeitpunkt zu HELIOS: Berlin-Buch, Erfurt, Wuppertal, Schwerin und Krefeld (HELIOS Kliniken Gruppe 2008).

#### **2.2.1 HELIOS Kliniken Schwerin**

Die HELIOS Kliniken Schwerin zählen neben den Universitätskliniken Rostock und Greifswald zu den drei Krankenhäusern der Maximalversorgung des Bundeslandes Mecklenburg-Vorpommern. Die HELIOS Kliniken Schwerin sind ein Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Rostock und verfügten im Jahre 2006 über 1357 Betten (HELIOS Kliniken Schwerin 2007). Zu dieser Einrichtung sind das Klinikum und die Carl-Friedrich-Flemming-Klinik, in der psychisch erkrankte Menschen behandelt werden, gehörig.

Die HELIOS Kliniken Schwerin verfügen über 31 Fachabteilungen und neun Institute bzw. Funktionsbereiche. Es sind alle operativen Fachrichtungen mit Ausnahme der Kardio- und Transplantationschirurgie vertreten. Zur diagnostischen Ausstattung gehören ein Linksherz-Katheter-Messplatz, die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie und die PET-Computertomographie. Nicht vorhanden sind die Radiojodtherapie, die elektrophysiologische Untersuchung und die Frührehabilitation (siehe Tabelle 4 zur weiteren Ausstattung der Klinik).

Im Jahre 2006 wurden 48 742 Patienten stationär und 67 255 Patienten ambulant behandelt. Achtunddreißig Prozent der behandelten Patienten stammten direkt aus der Landeshauptstadt (HELIOS Kliniken Schwerin 2007).

Bei den Intensivstationen werden folgende Bereiche unterschieden: die anästhesiologisch geführte, operativ-traumatologische Intensivstation mit 16 Betten, die 2007 insgesamt 735 Patienten betreute, die ebenfalls anästhesiologisch geführte, interdisziplinär besetzte postoperative Wacheinheit (Intermediate Care) mit 40 Betten und die internistisch-neurologische Intensivmedizin, einschließlich Stroke Unit, mit insgesamt 25 Betten (internistische Intensivmedizin mit elf Betten, neurologische Intensivmedizin mit 14 Betten). Auf der internistisch-neurologischen Intensivstation wurden im Jahre 2007 insgesamt 1242 Patienten behandelt.

Die Klinik für Nephrologie beinhaltet die nephrologische Ambulanz, die ambulante Dialyse und die stationäre Nephrologie.

### **2.2.2 HELIOS Klinikum Erfurt**

Das HELIOS Klinikum Erfurt ist ein Akademisches Lehrkrankenhaus der Friedrich-Schiller-Universität Jena und verfügte im Jahre 2006 über 1265 Betten (HELIOS Klinikum Erfurt 2007). Zu den weiteren Maximalversorgern des Bundeslandes Thüringen zählen das Südharz-Krankenhaus Nordhausen, das Klinikum Meiningen und die Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Das Klinikum besitzt 31 Fachabteilungen und acht Institute bzw. Funktionsbereiche. Nahezu alle Fachdisziplinen mit Ausnahme der Herz- und Transplantationschirurgie sind vertreten.

Zur Diagnostik stehen hier zwei Linksherz-Katheter-Messplätze, die elektrophysiologische Untersuchung, die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie (einschließlich Kardio-MRT) und eine PET-Computertomographie zur Verfügung. In der Klinik für Nuklearmedizin werden u. a. Radiojodtherapien durchgeführt. Zum Leistungsspektrum der Abteilung für Physikalische Medizin und Rehabilitation gehört die Frührehabilitation. Die Details zur Klinikausstattung sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Im Jahre 2006 wurden im HELIOS Klinikum Erfurt 45 108 stationäre und 64 755 ambulante Patienten behandelt. Vierundfünfzig Prozent der behandelten Menschen stammten aus Erfurt (HELIOS Klinikum Erfurt 2007).

Unter der Leitung der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie steht eine interdisziplinäre 30-Betten-Intensivtherapiestation, auf der alle kritisch kranken Patienten des Klinikums mit Ausnahme von Kleinkindern und kardiologischen

Patienten behandelt werden. Die Schwerpunkte liegen auf der Sepsis-Therapie, der Versorgung mehrfachverletzter Unfallopfer sowie neurologischer und neurochirurgischer Erkrankungen. Zusätzlich wird von der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie eine 28-Betten-Intermediate Care Station geleitet, auf der überwachungspflichtige Patienten aller Fachabteilungen untergebracht werden. Im Jahre 2007 wurden auf den Intensivstationen der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin 1353 Patienten behandelt.

Die kardiologisch-internistische Intensivmedizin behandelt Patienten, die wegen primär internistischer Leiden intensivpflichtig geworden sind. Im Jahre 2007 wurden hier 1480 Patienten medizinisch betreut. Insgesamt wurden im HELIOS Klinikum Erfurt somit im Jahre 2007 2833 Patienten auf den Intensivstationen behandelt, wobei der hohe Anteil von 1480 Patienten der kardiologischen Intensivstation daher rührt, dass dort noch alle Herzkatheterpatienten mit aufgeführt wurden. Im Jahre 2008 wurden die Herzkatheterpatienten nur noch teilweise mit 924 Patienten und im Jahre 2009 mit 789 Patienten nicht mehr in diese Berechnung mit einbezogen.

Die Schwerpunktabteilung für Nephrologie des HELIOS Klinikums Erfurt arbeitet in enger Kooperation mit dem ambulanten Dialysezentrum „Georg Haas“ Erfurt des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e. V.

**Tabelle 4: Vergleich der diagnostischen und therapeutischen Ausstattung der HELIOS Kliniken Schwerin und Erfurt<sup>3</sup>**

	Schwerin	Erfurt
<b>Computertomographie<sup>4</sup></b>	✓	✓
<b>Magnetresonanztomographie<sup>4</sup></b>	✓	✓
<b>Herzkatheterlabor<sup>4</sup></b>	✓	✓
<b>Kardio-MRT<sup>4</sup></b>		✓ <sup>4</sup>
<b>Elektrophysiologische Untersuchung</b>		✓ <sup>4</sup>
<b>Positronenemissionstomographie</b>	✓	✓
<b>Stressechokardiographie<sup>4</sup></b>	✓	✓
<b>Digitale Subtraktionsangiographie<sup>4</sup></b>	✓	
<b>Angiographie<sup>4</sup></b>	✓	✓

<sup>3</sup> aus: Klinikführer 2007 der HELIOS Kliniken Schwerin und des HELIOS Klinikums Erfurt

<sup>4</sup> 24 Stunden verfügbar



	Schwerin	Erfurt
Thrombolyse <sup>4</sup>	✓	✓
Bodyplethysmographie	✓	✓
Endovaskuläre Ganzkörperkühlung <sup>4</sup>	✓	
Endoskopische Retrograde Choleangiopankreatographie <sup>4</sup>	✓	✓
Video-Kapselendoskopie <sup>4</sup>	✓	✓
Bestrahlung <sup>4</sup>	✓	✓
Stereotaktische Bestrahlung <sup>4</sup>		✓
Urodynamische Funktionsdiagnostik <sup>4</sup>	✓	
Szintigraphie/Nuklearmedizin <sup>4</sup>	✓	✓
Radiojodtherapie <sup>4</sup>		✓
Elektroenzephalogramm <sup>4</sup>	✓	✓
Schlaflabor <sup>4</sup>	✓	✓
Kinderschlaflabor <sup>4</sup>	✓	✓
Stroke-Unit <sup>4</sup>	✓	✓
Dialyse <sup>4</sup>	✓	✓
Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie <sup>4</sup>	✓	✓
Physiotherapie <sup>4</sup>	✓	✓
Logopädie	✓	✓ <sup>4</sup>
Ergotherapie	✓	✓ <sup>4</sup>
Schmerztherapie <sup>4</sup>	✓	✓
Eigenblutspende	✓	✓ <sup>4</sup>
Gruppenpsychotherapie	✓	✓ <sup>4</sup>
Einzelpsychotherapie	✓	✓ <sup>4</sup>
Psychoedukation	✓	✓ <sup>4</sup>
Elektrokrampftherapie	✓	

### 2.3 Untersuchungsparameter

Die computergestützte Datenerhebung fand im Zeitraum von Juni 2008 bis August 2009 statt. Die Patienten wurden an Hand eines systematischen Fragebogens durch eine

Recherche in den elektronischen Datenbanken der HELIOS Kliniken Schwerin und des HELIOS Klinikums Erfurt ermittelt. Für den Zeitraum von Januar 2007 bis Oktober 2007 wurden die Daten der Schweriner Patienten aus archivierten Patientenakten erhoben, da diese noch nicht digitalisiert vorlagen. Die Dialyseprotokolle der Schweriner Patienten waren ebenfalls nicht digitalisiert und wurden von der Klinik für Nephrologie der HELIOS Kliniken Schwerin zur Verfügung gestellt.

In die Studie wurden alle erwachsenen Patienten im Alter von 17 bis 99 Jahren eingeschlossen, die vom 1. Januar 2007 bis 31. Dezember 2007 wegen eines akuten Nierenversagens intensivmedizinisch betreut wurden und eine Nierenersatztherapie erhielten.

Die Diagnosestellung eines akuten Nierenversagens und die Zuordnung zu einer Dialyseoption (IHD oder KNEV) erfolgten durch den behandelnden intensivmedizinischen Arzt in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Nephrologie. Sowohl an den HELIOS Kliniken Schwerin als auch in dem HELIOS Klinikum Erfurt wurde ein akutes Nierenversagen diagnostiziert, wenn mindestens das Stadium einer schweren Dysfunktion vorlag und unter klinischer Einschätzung des Intensivmediziners in Abstimmung mit dem Nephrologen ein Nierenersatzverfahren erforderlich war.

Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium 4 und 5 nach den Leitlinien der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) wurden aus der Studie ausgeschlossen.

**Tabelle 5: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach den K/DOQI-Leitlinien**

Stadium	Glomeruläre Filtrationsrate	Proteinurie nachweisbar	Keine Proteinurie nachweisbar
1	> 89	Nierenkrankheit mit normaler Nierenfunktion	Normalbefund
2	60 – 89	Nierenkrankheit mit milder Nierenfunktionseinschränkung	Milde Nierenfunktionseinschränkung, aber keine Nierenkrankheit
3	30 – 59	Moderate Nierenfunktionseinschränkung	
4	15 – 29	Schwere Nierenfunktionseinschränkung	
5	< 15	Chronisches Nierenversagen	

Die K/DOQI-Leitlinien beruhen auf einer Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz an Hand der Proteinurie und der glomerulären Filtrationsrate. Es werden fünf Schweregrade der chronischen Nierenschädigung unterschieden (siehe Tabelle 5).

Bei der Datenerhebung wurden das Alter, das Geschlecht, das Körpergewicht, die Körpergröße und Vorerkrankungen des Patienten dokumentiert. Zur Quantifizierung der Vorerkrankungen wurde der Charlson Comorbidity Index (CCI) verwendet, der als Prädiktor der Ein-Jahres-Mortalität eines Patienten, der an verschiedenen Komorbiditäten leidet, gilt. Erfasst wurden alle Erkrankungen des Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation. Zu diesem Zeitpunkt wurde auch der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II-Score (APACHE II Score) errechnet, um die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten vorherzusagen. Die Ursache für das ANV wurde in „prärenal/ischämisch“, „septisch“, „nephrotoxisch/interstitiell“, „postrenal“ sowie „multifaktoriell“ unterteilt. Eine ähnliche Einteilung wurde auch in der Studie von Palevsky und Mitarbeitern genutzt [The Veterans Affairs/National Institutes of Health (VA/NIH) Acute Renal Failure Trial Network 2008]. Die Zuordnung zu den ANV-Ursachen konnte häufig aus den Diagnosen des Arztbriefes entnommen werden. Wenn in der Epikrise jedoch keine Kausalkette angegeben wurde, erfolgte die Zuweisung durch den Autor zu der wahrscheinlichsten Ursache.

Anhand der initialen Nierenersatztherapie (intermittierende oder kontinuierliche Nierenersatztherapie) wurde eine Gruppeneinteilung der Patienten vorgenommen. Bei allen Datenauswertungen, in denen eine Unterscheidung nach Dialysemodalitäten vorgenommen wurde, handelte es sich somit um Intention-to-treat-Analysen. Als nierenersatzspezifische Parameter wurden bei der kontinuierlichen Dialyse der Filter, der Blutfluss, der Dialysatfluss, die Ultrafiltrationsmenge (UF), die Dauer und Unterbrechungen der Gesamtbehandlung und die Art der Antikoagulation dokumentiert. Bei der IHD wurden der Filter, der Blutfluss, der Dialysatfluss, die UF, die Dauer der einzelnen Dialysebehandlung, die Häufigkeit und die Art der Antikoagulation ermittelt.

Durch Erfassung des Aufnahmedatums auf die Intensivstation und des Entlassungsdatums von der ITS sowie des Klinikentlassungsdatums konnten die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes errechnet werden. Bei Beginn der Nierenersatztherapie und bei Entlassung des Patienten von der Intensivstation wurden folgende Laborparameter erfasst: Hämoglobin,

Thrombozyten, Kreatinin, GFR (errechnet nach der MDRD-Formel), Harnstoff, Natrium, Kalium, C-reaktives Protein (CrP), Procalcitonin (PCT), pH-Wert, Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) und Bicarbonat ( $HCO_3$ ). Die Laborparameter wurden jeweils im Institut für Laboratoriumsmedizin der HELIOS Kliniken Schwerin (Chefarzt Dr. med. L. Briedigkeit) und im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Erfurt der D. i. a. Solution GmbH (Chefärztin Dr. med. I. Schauer) mit den dort eingesetzten Nachweismethoden ermittelt. Mit Ausnahme für CrP und PCT wurden in beiden Kliniken gleiche Laborparameter in gleicher Kontrollhäufigkeit angeordnet.

Weitere Untersuchungsschwerpunkte waren die Kreislaufparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Katecholaminbedarf) und eine Beatmungspflichtigkeit bei Aufnahme, bei Beginn der Nierenersatztherapie und bei Entlassung von der Intensivstation. Im Falle einer invasiven oder nicht invasiven Beatmung wurde der Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft ( $FiO_2$ ) angegeben.

## **2.4 Festlegung der Endpunkte und der Nachbeobachtungszeitpunkte**

Untersucht wurden die Endpunkte „gesund“, „nicht terminale Niereninsuffizienz“, „dialysepflichtige Niereninsuffizienz“ und „Tod“ der Patienten zum Entlassungszeitpunkt von der Intensivstation, bei Entlassung aus der Klinik sowie 28 und 60 Tage nach Entlassung aus der Klinik. Dabei wurde ein Patient „gesund“ eingestuft, wenn er bei den Nachbeobachtungszeitpunkten eine GFR nach MDRD von  $\geq 60$  ml/min aufwies.

Zusätzlich erfolgte eine Untersuchung des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt 60 Tage nach der Aufnahme auf die Intensivstation. Dabei wurden Informationen über das Überleben bzw. den Tod eines Patienten im Zeitraum bis 60 Tage nach der Klinikentlassung indirekt durch spätere Krankenhausaufenthalte bzw. Aufenthalte in Rehabilitationskliniken oder direkt durch Nachfragen bei den weiterbehandelnden Hausärzten gewonnen. Patienten, bei denen nicht bekannt war, ob sie überlebten, schieden vor der Analyse aus.

## **2.5 Formeln und Punktsommensysteme**

### **2.5.1 Glomeruläre Filtrationsrate**

Die GFR wird nach der vereinfachten MDRD-Formel (Levey et al. 2000) berechnet:

GFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

$$= 186 * (\text{Serum-Kreatinin in mg/dl})^{-1,154} * (\text{Alter})^{-0,203} * (0,742 \text{ bei Frauen})$$

### 2.5.2 Mittlerer arterieller Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD), der in der Intensivmedizin als Richtwert für die Organperfusion gilt, wird nach folgender Formel abgeschätzt:

$$\text{MAD} = \text{BD}_{\text{diast.}} + 1/3 * (\text{BD}_{\text{syst.}} - \text{BD}_{\text{diast.}})$$

Der systolische Blutdruck (BD<sub>syst.</sub>) und der diastolische Blutdruck (BD<sub>diast.</sub>) wurden zu den festgelegten Untersuchungszeitpunkten aus der Pflegedokumentation bzw. aus den Dialyseprotokollen entnommen.

### 2.5.3 APACHE II Score

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurde der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation an Hand eines Erhebungsbogens errechnet, um den Schweregrad der Erkrankung mit der damit einhergehenden Überlebenswahrscheinlichkeit klassifizieren zu können. Dieses Punktsystem setzt sich aus drei Anteilen zusammen: den Patientenparametern, die im Rahmen der akuten Erkrankungssituation erhoben werden (Acute Physiology Score), sowie dem Alter und den chronischen Erkrankungen (Chronic Health Score) der Patienten (Knaus et al. 1985).

Die Parameter, die in die Berechnung des Acute Physiology Scores eingehen, werden mit bis zu vier Punkten bewertet, in Abhängigkeit von ihrer Abweichung vom Normalwert. In Tabelle 6 sind die maximalen unteren und oberen Abweichungen angegeben, ab denen vier Punkte vergeben werden. Zusätzlich fließt in die Berechnung des Acute Physiology Scores der Glasgow Coma Score ein, mit der Punktzahl: 15 - aktueller Wert.

**Tabelle 6: Berechnung des Acute Physiology Score**

	Untere max. Abweichung mit Vergabe von vier Punkten	Obere max. Abweichung mit Vergabe von vier Punkten
Temperatur rektal (°C)	≤ 29,9	≥ 41
MAD (mmHg)	≤ 49	≥ 160
Herzfrequenz (1/min)	≤ 39	≥ 180

<b>Atemfrequenz (1/min)</b> Spontanatmung oder Beatmung	$\leq 5$	$\geq 50$
<b>Oxygenierung (mmHg)</b>	$p_aO_2 < 55$ <sup>5</sup>	$AaDO_2 \geq 500$ <sup>6</sup>
<b>pH</b>	$\leq 7,15$	$\geq 7,7$
<b>Natrium (mmol/l)</b>	$\leq 110$	$\geq 180$
<b>Kalium (mmol/l)</b>	$\leq 2,5$	$\geq 7$
<b>Kreatinin (mg/dl)</b> <sup>7</sup>	$< 0,6$ <sup>8</sup>	$\geq 3,5$
<b>Hämatokrit (%)</b>	$< 20$	$\geq 60$
<b>Leukozyten (Gpt/l)</b> <sup>9</sup>	$< 1$	$\geq 40$

Die alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz ( $AaDO_2$ ) wird aus der bekannten Größe des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes ( $p_aO_2$ ) und aus dem berechneten alveolären Sauerstoffpartialdruck ( $p_AO_2$ ) bestimmt:

$$AaDO_2 \text{ (mmHg)} = p_AO_2 - p_aO_2,$$

$$\text{wobei } p_AO_2 = FiO_2 * (PB - PH_2O) - pCO_2 * \left( FiO_2 + \frac{1-FiO_2}{RQ} \right)$$

- RQ = respiratorischer Quotient (bei gemischter Ernährung 0,85)
- PB = Barometerdruck (in Meeresspiegelhöhe 760 Torr)
- PH<sub>2</sub>O = Wasserdampfdruck (47 Torr)

Das Alter der Patienten wird in fünf Stufen klassifiziert ( $\leq 44$  bis  $\geq 75$  Jahre) mit einer max. Vergabe von sechs Punkten.

Für die Berechnung des Anteils der chronischen Erkrankungen (Chronic Health Score) werden die Patienten in folgende Kategorien eingeteilt: nicht-operierter Patient, operierter Patient – elektiver Eingriff, operierter Patient – notfallmäßiger Eingriff. In allen Kategorien werden folgende chronische Erkrankungen bewertet: Immunschwäche (z. B. Chemotherapie oder Bestrahlung, Lymphome etc.), schwere Lebererkrankungen, chronische Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IV und schwere pulmonale Erkrankungen. In den Kategorien nicht-operierter Patient und postoperativer Patient

---

<sup>5</sup> bei  $FiO_2 < 0,5$

<sup>6</sup> bei  $FiO_2 \geq 0,5$

<sup>7</sup> bei ANV Verdopplung der Punktzahl

<sup>8</sup> Ausnahme: zwei Punkte

<sup>9</sup> Wert \*1000

nach Notfall-OP werden für das Vorhandensein einer Organinsuffizienz oder Immunschwäche in der Vorgeschichte fünf Punkte vergeben, während postoperative Patienten nach Elektiv-OP mit chronischen Erkrankungen zwei Punkte erhalten. Eine Immunkompetenz bzw. das Nichtvorhandensein einer Organinsuffizienz wird mit null Punkten bewertet.

Durch Addition der Punktwerte der einzelnen Untergruppen (Acute Physiology Score, Alter und Chronic Health Score) können minimal Null und maximal 71 Punkte erreicht werden.

#### **2.5.4 Charlson Comorbidity Index**

Der Charlson Comorbidity Index (CCI) berücksichtigt 19 internistische Vorerkrankungen des Patienten, die mit max. sechs Punkten bewertet werden, und weist eine gute Korrelation mit der Mortalität auf. Er wurde im Jahre 1987, basierend auf der Ein-Jahres-Mortalität internistischer Patienten, entwickelt. Zusätzlich bezieht dieses Punktebewertungssystem auch das Alter des Patienten ein. So ergibt sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 37 (Hall et al. 2004).

### **2.6 Statistische Methoden**

Die erhaltenen Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogrammes PASW<sup>®</sup> Statistics 18 2009 (SPSS Inc.'s Predictive Analytics, Chicago, Illinois) statistisch analysiert.

Zunächst fand eine deskriptive Auswertung statt. Für die qualitativen Merkmale wurden die absoluten und prozentualen Häufigkeiten angegeben. Die quantitativen Merkmale wurden zunächst auf Normalverteilung überprüft. Lag nach Durchführung des Kolmogorov-Smirnow-Testes eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  vor, so wich die gegebene Verteilung signifikant von der Normalverteilung ab. Bei nicht normalverteilten Merkmalen wurden der Median und die Spannweite mit Minimum und Maximum angegeben. Normalverteilte Variablen wurden mittels Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung beschrieben. Auch die Anzahl der verfügbaren Beobachtungen [n] wurde dargelegt.

Nachfolgend wurde eine schließende Statistik durchgeführt. Qualitative Merkmale wurden mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet: entweder mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder, bei notwendiger Korrektur der Häufigkeiten (Yates-Korrektur), mit dem exakten Test nach Fisher. Quantitative Merkmale wurden im Falle der Normalverteilung mit dem T-Test für nicht verbundene Stichproben analysiert. Im Falle

nicht normalverteilter Werte kam der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben zur Anwendung. Waren die beiden unabhängigen Stichproben (Kliniken Schwerin und Erfurt) teilweise normal und teilweise nicht normal verteilt, wurde ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  wurde als signifikant akzeptiert. Irrtumswahrscheinlichkeiten  $p \geq 0,1$  wurden als  $p > 0,05$  angegeben, bei  $p < 0,1$  erfolgte die genaue Zahlenangabe.

Die Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier erstellt und mittels Log-Rang-Test auf signifikante Unterschiede überprüft.

Zur Ermittlung von unabhängigen Prognosefaktoren auf das Überleben wurden univariate und multivariate Regressionsanalysen durchgeführt. Als Maß für die Güte der Anpassung wurde der negativ doppelte Wert des Logarithmus der Likelihood-Funktion (-2 Log-Likelihood) benutzt.

Die univariate Analyse wurde angewendet, um in einem ersten Schritt jene Parameter zu identifizieren, die möglicherweise als unabhängige Prognosefaktoren einen signifikanten ( $p < 0,05$ ) oder einen „grenzwertig“ signifikanten ( $p < 0,20$ ) Einfluss auf den gemeinsamen Endpunkt Tod hatten. In die multivariate Analyse wurden jene Parameter eingeschlossen, bei denen in der univariaten Analyse mit  $p < 0,20$  zumindest eine „grenzwertige“ Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Bei signifikant oder „grenzwertig“ signifikant geprüften Variablen erfolgte die Angabe der Hazard Ratio (HR) einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls zur Veranschaulichung des Risikoverhältnisses zwischen verschiedenen Patientengruppen auf das Überleben. Die Berechnungen der multivariaten Analyse wurden mittels Vorwärtsanalyse durchgeführt.

Für die Anwendung der COX-Regressionsanalysen wurden die folgenden numerischen Variablen kategorisiert:

- Alter  $< 70$  oder  $\geq 70$  Jahre,
- Kreatinin  $< 300$ ,  $\geq 300$  und  $< 600$ ,  $\geq 600$   $\mu\text{mol/l}$ ,
- MAD bei Aufnahme  $< 65$ ,  $\geq 65$  und  $< 85$ ,  $\geq 85$  mmHg,
- APACHE II Score  $< 20$ ,  $\geq 20$  und  $< 30$ ,  $\geq 30$ .

Bei den qualitativen Merkmalen (Geschlecht, Vorhandensein eines Diabetes mellitus, Adrenalinbedarf etc.) wurde ein Vergleich zwischen zwei Patientengruppen anhand des Vorhandenseins bzw. Fehlens eines Merkmals durchgeführt.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika bei Aufnahme auf die Intensivstation

Im Jahre 2007 wurden in den HELIOS Kliniken Schwerin insgesamt 1977 Patienten, im HELIOS Klinikum Erfurt 2833 Patienten intensivmedizinisch behandelt. Die deutlich höhere Anzahl an Patienten in Erfurt beruht darauf, dass schätzungsweise 691 Herzkatheterpatienten in die Statistik einbezogen wurden. Nach Abzug der Herzkatheterpatienten resultierte eine Anzahl von 2142 intensivmedizinisch behandelten Patienten in Erfurt. Damit befand sich in beiden Kliniken eine annähernd gleiche Anzahl von Patienten in intensivmedizinischer Behandlung.

Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien hatten 55 Schweriner und 49 Erfurter Patienten ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen.

Von den 55 Schweriner Patienten waren 34 Männer (62%) und 21 Frauen (38%). Von den 49 Erfurter Patienten waren 28 Männer (57%) und 21 Frauen (43%). Der Median für das Alter der Schweriner Patienten betrug 68,4 Jahre (15,5 – 94,5 Jahre), für das der Erfurter Patienten 68,7 Jahre (38,2 – 86,1 Jahre). Der Mittelwert des Körpergewichts betrug  $85,3 \pm 20,4$  kg in Schwerin und  $85,5 \pm 22,4$  kg in Erfurt. Die Körpergröße der Schweriner Patienten lag im Mittel bei  $170 \pm 9,0$  cm, die der Erfurter bei  $171,1 \pm 10,2$  cm (siehe Tabelle 7).

##### 3.1.1 Vorerkrankungen

Eine kardiovaskuläre Vorerkrankung, z. B. arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, chronische Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Herzklappenvitien, Vorhandensein eines Herzschrittmachers oder implantierten Kardiodefibrillators, pAVK, fand sich in Schwerin bei 82%, in Erfurt bei 63% der Patienten ( $p = 0,046$ ). Bezüglich des Auftretens pulmonaler Vorerkrankungen, z. B. COPD, Obesitas-Hypoventilationssyndrom, Schlaf-Apnoe-Syndrom, Bronchial-Karzinom, Pneumokoniose, Strahlenpneumonitis, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Kliniken nachgewiesen werden. Auch bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer Stoffwechselerkrankung, z. B. Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie, Schilddrüsenerkrankung, Alkoholabusus. Der Anteil der Patienten mit einem Diabetes mellitus betrug in Schwerin 44% und in Erfurt 41%. Eine gastrointestinale Vorerkrankung, z. B. Ulcus duodeni, chronische

Pankreatitis, Leberzirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, eine neurologische bzw. psychiatrische Vorerkrankung, z. B. Apoplex, Epilepsie, Wirbelkörperfraktur, Spinalkanalstenose, Demenz, Schizophrenie, sowie eine Tumorerkrankung, z. B. Nierenzell-Karzinom, Kolon-Karzinom, hepatozelluläres Karzinom, kamen in beiden Kliniken in ähnlicher Häufigkeit vor.

Eine chronische Niereninsuffizienz max. im Stadium 3 nach Definition der K/DOQI-Leitlinien war bei 49% der Schweriner und 48% der Erfurter Patienten vorbestehend. Ein Kreatininwert vor Eintreten des akuten Nierenversagens wurde bei 32 Patienten (58%) in Schwerin erfasst. Der Median lag bei 103  $\mu\text{mol/l}$  (48 – 225  $\mu\text{mol/l}$ ). In Erfurt war ein Ausgangskreatininwert bei 35 Patienten (71%) bekannt. Der Median lag hier bei 95  $\mu\text{mol/l}$  (60 – 202  $\mu\text{mol/l}$ ). So konnte als Median der GFR ein Wert von 57,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (20 – 186 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in Schwerin und von 68 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (28 – 110 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in Erfurt ermittelt werden.

Um die Vorerkrankungen quantifizieren zu können, wurde der Charlson Comorbidity Index verwendet. In Schwerin betrug der CCI im Median 4,0 (0 – 13). Für Erfurt konnte ein CCI von 6,0 (0 – 11) errechnet werden (für detaillierte Ergebnisse zum statistischen Vergleich zwischen beiden Kliniken siehe Tabelle 7).

### **3.1.2 Zuweisende Fachabteilung**

Sechsuundsiebzig Prozent der Schweriner und 71% der Erfurter Patienten wurden durch die Fachabteilung Innere Medizin zugewiesen. Jeweils 16% der Schweriner und Erfurter Patienten wurden primär chirurgisch behandelt. Zwei Prozent der Schweriner Patienten und vier Prozent der Erfurter Patienten waren primär in neurologischer Behandlung. Sechs Prozent der Schweriner vs. acht Prozent der Erfurter Patienten waren primär in einer anderen Fachdisziplin (in Schwerin Pädiatrie, Ophtalmologie und Psychiatrie; in Erfurt Urologie) behandelt worden (siehe Tabelle 7).

### **3.1.3 Ursache des akuten Nierenversagens**

In beiden Kliniken führte am häufigsten ein septisches Geschehen, z. B. infolge einer Pneumonie oder einer postoperativen Peritonitis, zu einer akuten Niereninsuffizienz (in Schwerin in 42% der Fälle, in Erfurt in 31% der Fälle). Eine prärenale (ischämische) Ursache des akuten Nierenversagens, z. B. infolge einer Exsikkose im Rahmen einer Gastroenteritis, fand sich in Schwerin bei 31% der intensivmedizinisch Behandelten und in Erfurt in 20% der Fälle. Nephrotoxine, z. B. eine medikamentöse Schädigung durch

eine Einnahme von Antibiotika, bzw. interstitielle Nierenerkrankungen, z. B. thrombotische Mikroangiopathie, spielten bei 9% bzw. 10% der Fälle eine Rolle. Ein postrenales Nierenversagen, z. B. bei Harnblasenkarzinom, lag bei 4% bzw. 2% der Fälle vor. Eine multifaktorielle Genese, z. B. eine Kombination aus prärenalem und postrenalem Nierenversagen, war für das akute Nierenversagen von 15% bzw. 37% der untersuchten Patienten verantwortlich (siehe Tabelle 7).

#### **3.1.4 Nebendiagnosen zum Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation**

Bei 69% der in Schwerin intensivmedizinisch behandelten Patienten und bei 76% der Erfurter Patienten konnte die Diagnose einer kardiovaskulären Mitbeteiligung gestellt werden. Beispiele für kardiovaskuläre Erkrankungen waren ein akuter Myokardinfarkt oder Herzrhythmusstörungen. Eine pulmonale Mitbeteiligung, z. B. in Form einer Pneumonie, eines Pleuraergusses, ARDS oder einer Lungenembolie, war bei 56% der Schweriner und 43% der Erfurter Patienten zu verzeichnen. Eine Störung im Bereich des Gastrointestinaltraktes, z. B. Peritonitis, Gastroenteritis, Enterokolitis, Ileus, Ulcus-Blutung, lag bei 42% der Schweriner und bei 29% der Erfurter Patienten vor. Eine Leberbeteiligung, z. B. dekompenzierte Leberzirrhose, toxische Leberschädigung infolge Knollenblätterpilzvergiftung, bestand bei 20% vs. 18% und eine neurologische Erkrankung, z. B. eine intrakranielle Blutung, bei 16% vs. 25% der Schweriner bzw. Erfurter Patienten (siehe Tabelle 7).

#### **3.1.5 APACHE II Score**

Der APACHE II Score konnte für 54 der 55 Schweriner Patienten berechnet werden – der Mittelwert betrug dort  $27,2 \pm 8,4$ . In Erfurt betrug der Mittelwert des APACHE II Scores unter Berücksichtigung aller 49 Patienten  $26,1 \pm 8,5$  (siehe Tabelle 7).

#### **3.1.6 Diurese und Flüssigkeitsbilanzierung bei Aufnahme auf die Intensivstation**

Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation bestand bei 82% der Schweriner und bei 41% der Erfurter Patienten eine Oligurie, d. h. eine Diurese-Menge von weniger als 500 ml/d ( $p < 0,001$ ).

Die Erfurter Patienten waren bei Aufnahme auf die Intensivstation signifikant positiver bilanziert als die Schweriner Patienten. Die Flüssigkeitsbilanz wurde aus der aufgenommenen bzw. zugeführten Flüssigkeitsmenge und der Diurese errechnet, so

dass sich in Schwerin ein Mittelwert von  $2473 \pm 2366$  ml und in Erfurt von  $4241 \pm 4024$  ml ergab ( $p = 0,007$ , siehe Tabelle 7).

### **3.1.7 Intensität einer maschinellen Beatmung bei Aufnahme auf die Intensivstation**

Die Intensität der maschinellen Beatmung, die durch den Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft ( $FiO_2$ ) quantifiziert wurde, ist in der Tabelle 7 aufgeführt. Der Median des  $FiO_2$  lag in Schwerin bei 0,21 (0,21 – 1,0) und in Erfurt bei 0,3 (0,21 – 1,0).

### **3.1.8 Kreislaufparameter bei Aufnahme auf die Intensivstation**

Der Mittelwert des systolischen Blutdruckes bei Aufnahme in die Klinik für Intensivmedizin lag in Schwerin bei  $119 \pm 29$  mmHg, in Erfurt bei  $110 \pm 32$  mmHg. Für den diastolischen Blutdruck bei intensivmedizinischer Aufnahme wurde in Schwerin ein Median von 60 mmHg (30 – 99 mmHg), in Erfurt von 50 mmHg (20 – 109 mmHg) bestimmt.

Der Mittelwert des MAD in Schwerin lag bei Aufnahme auf die Intensivstation bei  $80 \pm 18$  mmHg, in Erfurt bei  $74 \pm 23$  mmHg.

Der Mittelwert der Herzfrequenz wurde in Schwerin mit  $89 \pm 27$ /min dokumentiert, in Erfurt mit  $92 \pm 24$ /min dokumentiert.

Damit lagen zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation keine signifikanten unterschiedlichen hämodynamischen Verhältnisse in beiden Patientengruppen vor (siehe Tabelle 7).

### **3.1.9 Initiales Nierenersatzverfahren**

In Schwerin wurde bei 53% der untersuchten Patienten die IHD als primäres und initiales Dialyseverfahren gewählt. Siebenundvierzig Prozent der Patienten wurden alternativ mittels KNEV behandelt, da für ein intermittierendes Dialyseverfahren kein ausreichender Kreislauf erreicht werden konnte. In Erfurt erhielten 88% der Patienten initial eine kontinuierliche Dialysebehandlung, in 12% der Fälle wurde initial eine IHD durchgeführt (siehe Tabelle 7). In beiden Kliniken bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der Auswahl des initialen Nierenersatzverfahrens ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 7: Patientencharakteristika bei Aufnahme auf die Intensivstation**

Charakteristika	n	Schwerin	Erfurt	p-Wert
<b>Alter [Jahre]</b> <sup>10</sup>	104	68,4	68,7	> 0,05
<b>Geschlecht männlich, [n]</b> <sup>11</sup>	104	34 (62%)	28 (57 %)	> 0,05
<b>Körpergewicht [kg]</b> <sup>12</sup>	85	85,3	85,5	> 0,05
<b>Körpergröße [cm]</b> <sup>12</sup>	82	170,0	171,1	> 0,05
<b>Vorerkrankungen, [n]</b>				
- <b>Kardiovaskulär</b> <sup>11</sup>	104	45 (82%)	31 (63%)	0,046
- <b>Pulmonal</b> <sup>11</sup>	104	8 (15%)	10 (20%)	> 0,05
- <b>Metabolisch</b> <sup>11</sup>	104	29 (53%)	26 (53%)	> 0,05
- <b>Gastrointestinal</b> <sup>11</sup>	104	4 (7%)	7 (14%)	> 0,05
- <b>Lebererkrankung</b> <sup>11</sup>	104	4 (7%)	6 (12%)	> 0,05
- <b>Neurologisch</b> <sup>11</sup>	104	5 (9%)	8 (16%)	> 0,05
- <b>Karzinom</b> <sup>11</sup>	104	13 (24%)	17 (35%)	> 0,05
- <b>Psychiatrisch</b> <sup>11</sup>	104	3 (6%)	2 (4%)	> 0,05
- <b>Chronische NI vor ANV</b> <sup>11</sup>	91	23 (49%)	21 (48%)	> 0,05
- <b>Diabetes mellitus</b> <sup>11</sup>	104	24 (44%)	20 (41%)	> 0,05
<b>Kreatinin vor ANV [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</b> <sup>10</sup>	67	103	95	> 0,05
<b>GFR vor ANV [<math>\text{ml/min/1,73 m}^2</math>]</b> <sup>10</sup>	67	57,4	68,0	> 0,05
<b>CCI</b> <sup>10</sup>	104	4	6	> 0,05
<b>Zuweiser, [n]</b>				
- <b>Innere Medizin</b> <sup>11</sup>	104	42 (76%)	35 (71%)	> 0,05
- <b>Chirurgie</b> <sup>11</sup>	104	9 (16%)	8 (16%)	> 0,05
- <b>Neurologie</b> <sup>11</sup>	104	1 (2%)	2 (4%)	> 0,05
- <b>Andere</b> <sup>11,13</sup>	104	3 (6%)	4 (8%)	> 0,05

<sup>10</sup> Nicht normalverteiltes quantitatives Merkmal mit Angabe des Medians und der Irrtumswahrscheinlichkeit nach dem Mann-Whitney-U-Test

<sup>11</sup> Qualitatives Merkmal mit Angabe des Chi-Quadrat-Testes nach Pearson bzw. des exakten Testes nach Fisher

<sup>12</sup> Normalverteiltes quantitatives Merkmal mit Angabe des Mittelwertes und der Irrtumswahrscheinlichkeit nach dem T-Test

<sup>13</sup> Andere zuweisende Fachabteilung (in Schwerin Pädiatrie, Psychiatrie, Ophtalmologie; in Erfurt Urologie)

Charakteristika	n	Schwerin	Erfurt	p-Wert
<b>Alter [Jahre]</b> <sup>10</sup>	104	68,4	68,7	> 0,05
<b>Ursache des ANV, [n]</b>				
- <b>Ischämie</b> <sup>11</sup>	103	17 (31%)	19 (20%)	> 0,05
- <b>Sepsis</b> <sup>11</sup>	103	23 (42%)	15 (31%)	> 0,05
- <b>Nephrotoxine/interstitiell</b> <sup>11</sup>	103	5 (9%)	5 (10%)	> 0,05
- <b>Multifaktoriell</b> <sup>11</sup>	103	8 (15 %)	8 (37%)	> 0,05
- <b>Postrenal</b> <sup>11</sup>	103	2 (4%)	1 (2%)	> 0,05
<b>Oligurie bei Aufnahme, [n]</b> <sup>11</sup>	104	45 (82%)	20 (41%)	< 0,001
<b>Flüssigkeitsbilanz bei Aufnahme [ml]</b> <sup>12</sup>	104	2473	4241	0,007
<b>Erkrankung bei Aufnahme, [n]</b>				
- <b>Kardiovaskulär</b> <sup>11</sup>	104	38 (69%)	37 (76%)	> 0,05
- <b>Pulmonal</b> <sup>11</sup>	104	31 (56%)	21 (43%)	> 0,05
- <b>Gastrointestinal</b> <sup>11</sup>	104	23 (42%)	14 (29%)	> 0,05
- <b>Lebererkrankung</b> <sup>11</sup>	104	11 (20%)	9 (18%)	> 0,05
- <b>Neurologisch</b> <sup>11</sup>	104	9 (16%)	12 (25%)	> 0,05
<b>APACHE II Score</b> <sup>12</sup>	103	27,2	26,1	> 0,05
<b>FiO<sub>2</sub> bei Aufnahme</b> <sup>10</sup>	101	0,21	0,3	> 0,05
<b>Blutdruck bei Aufnahme [mmHg]</b>				
- <b>Systolisch</b> <sup>12</sup>	104	119	110	> 0,05
- <b>Diastolisch</b> <sup>10</sup>	104	60	50	> 0,05
- <b>MAD</b> <sup>12</sup>	104	80	74	> 0,05
<b>Herzfrequenz bei Aufnahme [1/min]</b> <sup>12</sup>	104	89	92	> 0,05
<b>KNEV initial, [n]</b> <sup>11</sup>	104	26 (47%)	43 (88%)	< 0,001
<b>IHD initial, [n]</b> <sup>11</sup>		29 (53%)	6 (12%)	

### 3.2 Klinische Charakteristika und Laborwerte bei Beginn der Nierenersatztherapie

#### 3.2.1 Dauer der Aufnahme auf die Intensivstation bis Einleitung einer Dialysebehandlung

In Schwerin betrug die Zeit zwischen der Aufnahme auf die Intensivstation bis zur Einleitung einer Dialysebehandlung im Median ein Tag (Beginn am Tag der Aufnahme bis Beginn 20 Tage nach der Aufnahme). In Erfurt dauerte es bis zum Start der Dialyse ebenfalls im Median ein Tag (Beginn am Tag der Aufnahme bis Beginn 34 Tage nach der Aufnahme). Diesbezüglich fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kliniken (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Klinische Charakteristika und Laborwerte bei Einleitung der Nierenersatztherapie**

Charakteristika	n	Schwerin	Erfurt	p-Wert
Dauer bis Dialysebeginn [d] <sup>14</sup>	104	1	1	> 0,05
FiO <sub>2</sub> bei Dialysebeginn <sup>14</sup>	101	0,42	0,35	> 0,05
Hämoglobin [mmol/l] <sup>14</sup>	104	6,4	6,3	> 0,05
Thrombozyten [Gpt/l] <sup>14</sup>	104	222	160	0,008
Kreatinin [μmol/l] <sup>14</sup>	104	455	333	> 0,05
GFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] <sup>14</sup>	104	10,7	16	> 0,05
Harnstoff [mmol/l] <sup>14</sup>	100	33,7	27,6	> 0,05
CrP [mg/l] <sup>14</sup>	90	131	68	0,052
PCT [ng/ml] <sup>14</sup>	79	4,0	4,4	> 0,05
Natrium [mmol/l] <sup>14</sup>	104	138	141	> 0,05
Kalium [mmol/l] <sup>14</sup>	104	4,6	5,6	0,007
pH <sup>14</sup>	103	7,31	7,33	> 0,05
Bicarbonat [mmol/l] <sup>15</sup>	103	18,0	20,5	0,056
pO <sub>2</sub> [mmHg] <sup>14</sup>	102	74,3	73,4	> 0,05

<sup>14</sup> Nicht normalverteiltes quantitatives Merkmal mit Angabe des Medians und der Irrtumswahrscheinlichkeit nach dem Mann-Whitney-U-Test

<sup>15</sup> Normalverteiltes Merkmal mit Angabe des Mittelwertes und der Irrtumswahrscheinlichkeit nach dem T-Test

### 3.2.2 Intensität der maschinellen Beatmung bei Dialysebeginn

In Tabelle 8 ist der FiO<sub>2</sub> bei Dialysebeginn dargestellt. Der Median des FiO<sub>2</sub> betrug in Schwerin 0,42 (0,21 – 1,0), in Erfurt 0,35 (0,21 – 1,0).

### 3.2.3 Laborbefunde bei Dialysebeginn

Bei den Patienten in beiden Kliniken bestand eine moderate Anämie bei Dialysebeginn. Der Median des Hämoglobinwertes betrug in Schwerin 6,4 mmol/l (4,0 – 10,2 mmol/l), in Erfurt 6,3 mmol/l (4,3 – 9,6 mmol/l, siehe Tabelle 8).

Die Thrombozytenzahl befand sich in beiden Kliniken im Normbereich, jedoch war die Anzahl der Thrombozyten in Erfurt mit einem Median von 160 Gpt/l (10 – 672 Gpt/l) signifikant niedriger im Vergleich zu Schwerin ( $p = 0,008$ ). Hier lag der Median bei 222 Gpt/l (10 – 675 Gpt/l).

Der Median für den Kreatinin-Wert lag in Schwerin bei 455  $\mu\text{mol/l}$  (64 – 1449  $\mu\text{mol/l}$ ) und in Erfurt bei 333  $\mu\text{mol/l}$  (48 – 1633  $\mu\text{mol/l}$ ). Für die Schweriner Patienten errechnete sich ein Median für die GFR von 10,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (3,1 – 103,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und für die Erfurter Patienten von 16 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (3,0 – 118,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Der Median der Harnstoffkonzentration wurde in Schwerin mit 33,7 mmol/l (5,4 – 195 mmol/l) und in Erfurt mit 27,6 mmol/l (7,2 – 70,4 mmol/l) dokumentiert.

Das C-reaktive Protein (CrP) wird als Laborwert zur Erkennung von Entzündungen bestimmt. In Schwerin wurde das CrP bei 53 der 55 intensivmedizinisch behandelten Patienten (96%) bestimmt, während dieser Laborwert in Erfurt nur bei 37 der 49 untersuchten Patienten (76%) gemessen wurde. In Schwerin lag der Median für das CrP bei 131 mg/l (5 – 480 mg/l), in Erfurt bei 68,2 mg/l (3 – 437 mg/l).

In der Erfurter Intensivmedizin wurde häufiger als in Schwerin das PCT zur Infektdiagnostik herangezogen. In Schwerin wurde das PCT bei 34 der 55 Patienten (62%), in Erfurt bei 45 der 49 Patienten (92%) bestimmt. Der Median des PCT betrug in Schwerin 4,0 ng/ml (0,3 – 223,9 ng/ml), in Erfurt 4,4 ng/ml (0,1 – 164 ng/ml).

Bei den Erfurter Patienten konnte im Median eine Hyperkaliämie bei Dialysebeginn festgestellt werden. Der Median des Serumkaliums lag in Erfurt bei 5,6 mmol/l (3,1 – 8,5 mmol/l), in Schwerin bei 4,6 mmol/l (3,3 – 8,6 mmol/l). Die Untersuchung der



Serumkaliumwerte bei Dialysebeginn ergab einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kliniken ( $p = 0,007$ ).

In beiden Krankenhäusern fanden sich im Median normale Serumnatriumwerte, in Schwerin 138 mmol/l (115 – 160 mmol/l) und in Erfurt 141 mmol/l (119 – 154 mmol/l).

In den Kliniken war eine leichtgradige Azidose auffällig. Der Median des pH betrug in Schwerin 7,31 (6,8 – 7,5), in Erfurt 7,33 (7,0 – 7,5). Der Mittelwert des Bicarbonates lag in Schwerin bei  $18,0 \pm 7,2$  mmol/l, in Erfurt bei  $20,5 \pm 5,9$  mmol/l. Der Median des  $pO_2$  wurde in Schwerin mit 74,3 mmHg (37 – 211 mmHg), in Erfurt mit 73,4 mmHg (37 – 170 mmHg) dokumentiert.

### **3.3 Dialysemodalitäten in Schwerin und Erfurt**

#### **3.3.1 Auswahl der Dialysemodalitäten**

In Schwerin wurden 21 (38%) und in Erfurt 39 (80%) Patienten ausschließlich mit KNEV behandelt. In Schwerin erhielten 28 Patienten (51%) ausschließlich eine intermittierende Hämodialyse, in Erfurt zwei Patienten (4%). In Schwerin erfolgte ein Wechsel von KNEV auf IHD bei vier Patienten (7%), in Erfurt ist ein Wechsel von KNEV auf IHD bei einem Patienten (2%) vollzogen worden. In Schwerin wurde in einem Fall (2%), in Erfurt in drei Fällen (6%) von IHD auf KNEV umgestellt. Bei einem Schweriner (2%) und zwei Erfurter Patienten (4%) erfolgte ein Verfahrenswechsel von KNEV auf IHD auf KNEV. In Erfurt fand zudem eine Umstellung von IHD auf KNEV auf IHD bei einem Patienten (2%) statt. Bei einem weiteren Erfurter Patienten (2%) wurde von KNEV auf IHD auf KNEV auf IHD gewechselt (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2).

### Schwerin

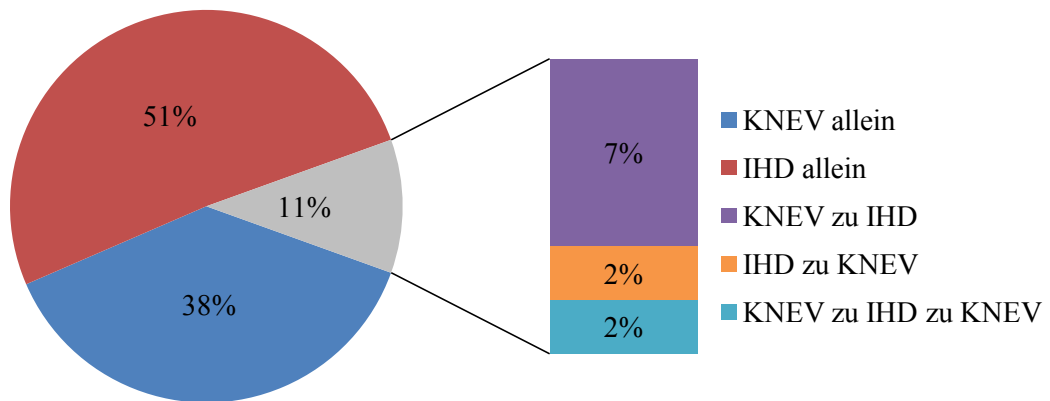


Abbildung 1: Dialysemodalitäten in Schwerin

### Erfurt

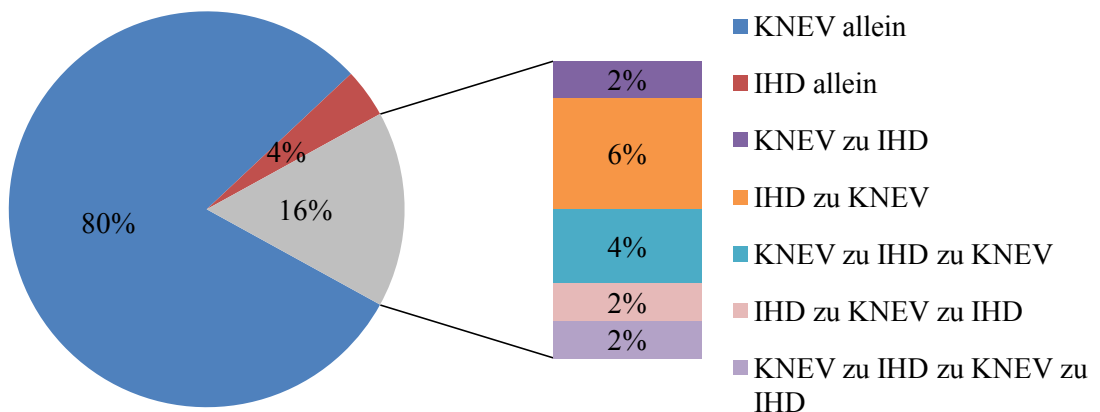


Abbildung 2: Dialysemodalitäten in Erfurt

### 3.3.2 Antikoagulation während der Dialysebehandlungen

In Schwerin wurde während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie fast ausschließlich Heparin zur Antikoagulation eingesetzt. In einem Fall wurde keine Antikoagulation durchgeführt. In Erfurt wurde während der kontinuierlichen Behandlung in der ersten Jahreshälfte 2007 überwiegend Heparin zur Antikoagulation benutzt. In vier Fällen wurde innerhalb des ersten Halbjahres 2007 keine Antikoagulation verwendet. Ab Juni 2007 war ein fast doppelt so häufiger Gebrauch von Zitrat im Vergleich zu Heparin auffällig.

In Schwerin wurde bei der IHD Heparin in etwa dreimal häufiger eingesetzt als Ziträt. In Erfurt wurde bei der IHD in zwei Fällen auf eine Antikoagulation verzichtet. In den übrigen Fällen wurde Heparin zur Antikoagulation benutzt.

### 3.3.3 Vergleich der Ultrafiltrationsmengen in beiden Kliniken

Die mediane Ultrafiltrationsmenge wurde jeweils für die kontinuierliche und die intermittierende Nierenersatztherapie aus allen dokumentierten Dialysetagen der Patienten ermittelt (siehe Tabelle 9).

In Schwerin war die UF an insgesamt 32 Tagen (69,5%) und in Erfurt an 133 Tagen (98,5%), an denen eine kontinuierliche Behandlung erfolgte, bekannt. In beiden Kliniken betrug die UF während der KNEV im Median 100 ml/h (0 – 300 ml/h).

Für die IHD war die UF in Schwerin bei 106 Dialysebehandlungen (82,8%) und in Erfurt bei 21 Dialysebehandlungen (100%) dokumentiert. In Schwerin wurden im Median 763 ml/h (75 – 2000 ml/h) und in Erfurt 500 ml/h (0 – 800 ml/h) ultrafiltriert. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der jeweiligen Ultrafiltrationsmenge während der IHD ( $p = 0,001$ ).

### 3.3.4 Dauer der kontinuierlichen und der intermittierenden Dialyse

Die kontinuierliche Dialyse wurde in Schwerin im Median 20,8 Stunden (2,5 – 161,8 Stunden) durchgeführt, wobei bis zu drei Unterbrechungen je Patient dokumentiert werden konnten. In Erfurt wurde im Median 70,8 Stunden (3,0 – 648,2 Stunden) kontinuierlich dialysiert mit maximal vier Unterbrechungen ( $p < 0,001$ , siehe Tabelle 9).

Die intermittierende Dialyse erfolgte bei den Schweriner Patienten im Median an zwei Tagen (1 – 23 Tage) und bei den Erfurter Patienten an 1,5 Tagen (1 – 5 Tage). Pro Tag wurde in Schwerin durchschnittlich  $2,8 \pm 0,56$  Stunden und in Erfurt  $3,2 \pm 1,15$  Stunden dialysiert. Sowohl in Schwerin als auch in Erfurt wurden fast ausschließlich tägliche oder alternierende Dialysebehandlungen durchgeführt.

**Tabelle 9: Dialysedauer, Ultrafiltrationsmenge sowie Länge des ITS- und Klinikaufenthaltes**

Klinische Verlaufsparemeter	n	Schwerin	Erfurt	p-Wert
Dauer KNEV [h] <sup>17</sup>	74	20,8	70,8	< 0,001
IHD in Tagen [d] <sup>17</sup>	44	2	1,5	> 0,05

Klinische Verlaufsparemeter	n	Schwerin	Erfurt	p-Wert
Tägliche IHD-Dauer [h] <sup>16</sup>	43	2,8	3,2	> 0,05
Ultrafiltrationsmenge KNEV [ml/h] <sup>17</sup>	165	100	100	> 0,05
Ultrafiltrationsmenge IHD [ml/h] <sup>17</sup>	127	763	500	0,001
Länge des ITS-Aufenthaltes [d] <sup>17</sup>	104	6	13	0,048
Dauer des Klinikaufenthaltes [d] <sup>17</sup>	103	19	15	> 0,05

### 3.4 Kreislaufparameter während der Nierenersatztherapie

#### 3.4.1 Blutdruck und Herzfrequenz

In Schwerin konnte für den mittleren arteriellen Blutdruck während der kontinuierlichen Hämodialyse um 00:00 Uhr ein Median von 83,3 mmHg (47 – 111 mmHg) registriert werden (siehe Tabelle 10), während der Median des MAD während der IHD zu dieser Uhrzeit 83,5 mmHg (58 – 130 mmHg) betrug. Der Median der Herzfrequenz lag während der KNEV um 00:00 Uhr bei 92/min (42 – 173/min) und während der IHD bei 90/min (38 – 150/min). Um 12:00 Uhr lag der MAD bei der kontinuierlichen Dialyse im Median bei 78 mmHg (35 – 119 mmHg) und bei der intermittierenden Dialyse bei 84,2 mmHg (55 – 147 mmHg). Um 12:00 Uhr lag der Median der Herzfrequenz während der KNEV bei 94/min (68 – 140/min). Während der IHD lag der Median der Herzfrequenz um 12:00 Uhr bei 89,5/min (48 – 148/min).

**Tabelle 10: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) und Herzfrequenz (HF)**

Dialysemodalität	n	MAD [mmHg]	n	HF [1/min]
<b>Schwerin</b>				
- KNEV 00:00 Uhr	45	83,3 <sup>18</sup>	45	92 <sup>18</sup>
- IHD 00:00 Uhr	126	83,5 <sup>18</sup>	126	90 <sup>18</sup>
- KNEV 12 Uhr	43	78 <sup>18</sup>	43	94 <sup>18</sup>
- IHD 12 Uhr	126	84,2 <sup>18</sup>	126	89,5 <sup>18</sup>

<sup>16</sup> Normal verteiltes Merkmal mit Angabe des Mittelwertes und des T-Testes

<sup>17</sup> Nicht normalverteiltes Merkmal mit Angabe des Medians und der Irrtumswahrscheinlichkeit nach dem Mann-Whitney-U-Test

<sup>18</sup> Nicht normal verteiltes Merkmal mit Angabe des Medians

Dialysemodalität	n	MAD [mmHg]	n	HF [1/min]
<b>Erfurt (Mittelwerte)</b>				
- KNEV	134	80,6 <sup>19</sup>	134	90 <sup>18</sup>
- IHD	21	83,8 <sup>19</sup>	21	91 <sup>18</sup>

In Erfurt wurden Blutdruck- und Herzfrequenzwerte sowohl während der KNEV als auch während der IHD bei Dialysebeginn, -mitte und -ende (teilweise nur zu Dialysebeginn und -ende) ausgewertet (siehe Tabelle 10). Der Mittelwert wurde aus den Messwerten zu diesen drei (bzw. zwei) Zeitpunkten aller Erfurter Patienten getrennt nach den Dialysemodalitäten errechnet. Während der KNEV wurde der Mittelwert des MAD mit  $80,6 \pm 17,5$  mmHg, während der IHD mit  $83,8 \text{ mmHg} \pm 16,3$  mmHg dokumentiert. Der Median der Herzfrequenz betrug während der KNEV 90/min (44 – 151/min) und während der IHD bei 91/min (54 – 128/min).

### 3.4.2 Häufigkeit einer Katecholaminverwendung

In Erfurt erhielten signifikant mehr Patienten eine Therapie mit Dobutamin, 34 der 49 Patienten (69%). In Schwerin erhielten 23 der 55 Patienten (42%) Dobutamin ( $p = 0,006$ , siehe Tabelle 11).

Eine Katecholamintherapie mittels Noradrenalin erhielten 41 Schweriner (75%) und 41 Erfurter Patienten (84%).

Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Applikation von Adrenalin [in Schwerin sechs Patienten (11%) und in Erfurt drei Patienten (6%)].

In Erfurt kam bei vier Patienten (8%) das gefäßverengende – und durch diesen Mechanismus blutdrucksteigernde – Medikament Vasopressin (antidiuretisches Hormon) zum Einsatz, während diese Therapie in Schwerin nicht angewendet wurde ( $p = 0,046$ ).

Nur in Einzelfällen wurden in beiden Kliniken die kreislaufunterstützenden Medikamente Dopamin und Milrinon verwendet.

---

<sup>19</sup> Normalverteiltes Merkmal mit Angabe des Mittelwertes

**Tabelle 11: Häufigkeit der Katecholaminanwendung<sup>20</sup>**

Katecholamin	n	Schwerin	Erfurt	p-Wert
Noradrenalin	104	41 (75%)	41 (84%)	> 0,05
Dobutamin	104	23 (42%)	34 (69%)	0,006
Adrenalin	104	6 (11%)	3 (6%)	> 0,05
Vasopressin	104	0 (0%)	4 (8%)	0,046
Dopamin	104	1 (2%)	0 (0%)	> 0,05
Milrinon	104	1 (2%)	1 (2%)	> 0,05

### **3.5 Häufigkeit einer maschinellen Beatmung während des Aufenthaltes auf der Intensivstation**

In Erfurt fand signifikant häufiger eine invasive oder nicht invasive maschinelle Beatmung statt (82% vs. 62%,  $p = 0,031$ ).

### **3.6 Komplikationen während des Aufenthaltes auf der Intensivstation**

Bei sechs Schweriner Patienten (10,9%) und bei vier Erfurter Patienten (8,2%) traten gastrointestinale Blutungen auf. Weitere Komplikationen wurden im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung nicht erfasst.

### **3.7 Länge des ITS- bzw. Klinikaufenthaltes**

Die mediane Länge des ITS-Aufenthaltes betrug in Schwerin sechs Tage (1 – 62 Tage) und in Erfurt 13 Tage (1 – 59 Tage). Die Verweildauer auf der Intensivstation war in beiden Krankenhäusern signifikant unterschiedlich ( $p = 0,048$ ).

Der gesamte Klinikaufenthalt, d. h. die Intensivbehandlung und die anschließende Weiterbetreuung auf einer peripheren Station der Kliniken Schwerin und Erfurt, dauerte in Schwerin im Median 19 Tage (1 – 97 Tage) und in Erfurt 15 Tage (1 – 91 Tage). Bei einem der Erfurter Patienten war die Länge des Gesamtklinikaufenthaltes nicht zu ermitteln (siehe Tabelle 9).

### **3.8 Erholung der Nierenfunktion und Mortalität**

Die Endpunkte „gesund“, „chronische Niereninsuffizienz“, „dialysepflichtige Niereninsuffizienz“, „Tod“ zu den Zeitpunkten Entlassung von der Intensivstation,

<sup>20</sup> Qualitative Merkmale mit Angabe der Häufigkeit und des exakten Testes nach Fisher

Entlassung aus dem Krankenhaus, 28 Tage und 60 Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus werden deskriptiv dargelegt. Aufgrund der Untergliederungen in vier Endpunkte wird kein Signifikanzniveau angegeben.

### 3.8.1 Erholung der Nierenfunktion und Mortalität bei Entlassung von der Intensivstation

Von den ITS konnten acht der 55 Schweriner (14,5%) und vier der 49 Erfurter (8,2%) Patienten als „gesund“ entlassen werden. Bei 21 Schweriner (38,2%) vs. 16 Erfurter Patienten (32,7%) bestand eine nicht terminale Niereninsuffizienz, während bei sechs Schweriner (10,9%) vs. drei Erfurter Patienten (6,1%) eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz vorlag. Zwanzig Schweriner (36,4%) und 26 Erfurter (53,1%) Patienten waren auf der Intensivstation verstorben (siehe Tabelle 12).

Bei ausschließlicher Betrachtung der 35 Überlebenden in Schwerin waren acht Patienten (22,9%) zum Zeitpunkt der Entlassung von der ITS gesund, während 21 (60%) eine chronische, nicht dialysepflichtige Niereninsuffizienz und sechs (17,1%) eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz aufwiesen.

In Erfurt galten vier der 23 Überlebenden (17,4%) als gesund, während bei 16 (69,6%) eine chronische, nicht terminale und bei drei (13%) eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz vorlag.

**Tabelle 12: Erholung der Nierenfunktion und Mortalität bei Entlassung von der ITS**

		Klinik Schwerin	Klinik Erfurt
<b>Gesund</b>	n	8	4
	%	14,5	8,2
<b>Chronische Niereninsuffizienz</b>	n	21	16
	%	38,2	32,7
<b>Dialysepflichtige Niereninsuffizienz</b>	n	6	3
	%	10,9	6,1
<b>Tod</b>	n	20	26
	%	36,4	53,1

### 3.8.2 Erholung der Nierenfunktion und Mortalität bei Krankenhausentlassung

Zu jeweils einem Patienten in Schwerin und Erfurt lag keine Information über den Endpunkt zum Entlassungszeitpunkt aus dem Krankenhaus vor. Zehn Schweriner

Patienten (18,5%) waren gesund, während dieses nur für vier Erfurter Patienten (8,3%) zutraf.

Mit einer nicht dialysepflichtigen, chronischen Niereninsuffizienz wurden 19 Schweriner (35,2%) und elf Erfurter Patienten (22,9%) aus dem Krankenhaus entlassen. Jeweils ein Patient war bei Krankenhausentlassung in Schwerin und Erfurt dialysepflichtig. Vierundzwanzig Schweriner (44,4%) und 32 Erfurter Patienten (66,7%) waren zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung verstorben (siehe Tabelle 13).

Bei Krankenhausentlassung lebten somit 30 Schweriner und 16 Erfurter Patienten, von denen zehn (33,3%) vs. vier (25%) gesund und 19 (63,3%) vs. elf (68,8%) nicht terminal niereninsuffizient waren.

**Tabelle 13: Erholung der Nierenfunktion und Mortalität bei Entlassung aus dem Krankenhaus**

		<b>Klinik Schwerin</b>	<b>Klinik Erfurt</b>
<b>Gesund</b>	n	10	4
	%	18,5	8,3
<b>Chronische Niereninsuffizienz</b>	n	19	11
	%	35,2	22,9
<b>Dialysepflichtige Niereninsuffizienz</b>	n	1	1
	%	1,9	2,1
<b>Tod</b>	n	24	32
	%	44,4	66,7

### **3.8.3 Erholung der Nierenfunktion und Mortalität 28 Tage nach Krankenhausentlassung**

Achtundzwanzig Tage nach der Entlassung aus dem Krankenhaus lagen von 54 Schweriner und von 45 Erfurter Patienten Informationen über den Gesundheitszustand vor (siehe Tabelle 14). Sechs Schweriner (11,1%) und vier Erfurter Patienten (8,9%) waren gesund. Bei 14 (25,9%) vs. sechs (13,3%) der Schweriner und Erfurter Patienten lag eine chronische Niereninsuffizienz vor. Zwei Patienten waren in Schwerin, ein Patient war in Erfurt dialysepflichtig. Weitere fünf Schweriner (9,3%) und zwei Erfurter Patienten (4,4%) lebten 28 Tage nach der Klinikentlassung, jedoch war ihre Nierenfunktion nicht bekannt. In Schwerin lag die Anzahl der Verstorbenen zu diesem Zeitpunkt bei 27 (50%) und in Erfurt bei 32 (71,1%).



**Tabelle 14: Erholung der Nierenfunktion und Mortalität 28 Tage nach Krankenhausentlassung**

		Klinik Schwerin	Klinik Erfurt
<b>Gesund</b>	n	6	4
	%	11,1	8,9
<b>Chronische Niereninsuffizienz</b>	n	14	6
	%	25,9	13,3
<b>Dialysepflichtige Niereninsuffizienz</b>	n	2	1
	%	3,7	2,2
<b>Tod</b>	n	27	32
	%	50,0	71,1
<b>Überlebende, Nierenfunktion unbekannt</b>	n	5	2
	%	9,3	4,4

### 3.8.4 Erholung der Nierenfunktion und Mortalität 60 Tage nach Krankenhausentlassung

Für die Ermittlung der Mortalität und der Erholung der Nierenfunktion 60 Tage nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wurden die Daten von 54 Schweriner und 43 Erfurter Patienten ausgewertet. Sieben Schweriner (13%) und fünf Erfurter Patienten (11,6%) waren 60 Tage nach ihrer Krankenhausentlassung gesund. Bei 16 Schweriner (29,6%) vs. fünf Erfurter Patienten (11,6%) bestand eine chronische Niereninsuffizienz, eine Dialyseabhängigkeit lag bei zwei Schweriner (3,7%), aber keinem Erfurter Patienten vor. Zwei Schweriner Patienten (3,7%) und ein Erfurter Patient (2,3%) überlebten, ihre Nierenfunktion war nicht bekannt. Die Mortalität der Patienten mit einem akuten dialysepflichtigen Nierenversagen betrug in Schwerin 60 Tage nach der Krankenhausentlassung 50%, in Erfurt 74,4% (siehe Tabelle 15).

**Tabelle 15: Erholung der Nierenfunktion und Mortalität 60 Tage nach Krankenhausentlassung**

		Klinik Schwerin	Klinik Erfurt
<b>Gesund</b>	n	7	5
	%	13,0	11,6
<b>Chronische Niereninsuffizienz</b>	n	16	5
	%	29,6	11,6
<b>Dialysepflichtige Niereninsuffizienz</b>	n	2	0
	%	3,7	0

		Klinik Schwerin	Klinik Erfurt
Tod	n	27	32
	%	50,0	74,4
Überlebende, Nierenfunktion unbekannt	n	2	1
	%	3,7	2,3

### 3.9 Nierenretentionswerte bei Entlassung von der Intensivstation

Der Median des Kreatininwertes bei Entlassung von der Intensivstation betrug in Schwerin 202  $\mu\text{mol/l}$  (40 – 909  $\mu\text{mol/l}$ ,  $n = 55$ ). In Erfurt konnte ein Median von 210  $\mu\text{mol/l}$  (46 – 611  $\mu\text{mol/l}$ ,  $n = 49$ ) registriert werden.

Der Median für den Harnstoff-Wert bei Entlassung von der Schweriner Intensivstation betrug 17,4 mmol/l (2,8 – 46,9 mmol/l,  $n = 55$ ). Von der Erfurter Intensivstation wurden die Patienten mit einem Median für Harnstoff von 19,3 mmol/l (2,2 – 55,9 mmol/l,  $n = 47$ ) entlassen.

### 3.10 Kaplan-Meier-Überlebensanalyse

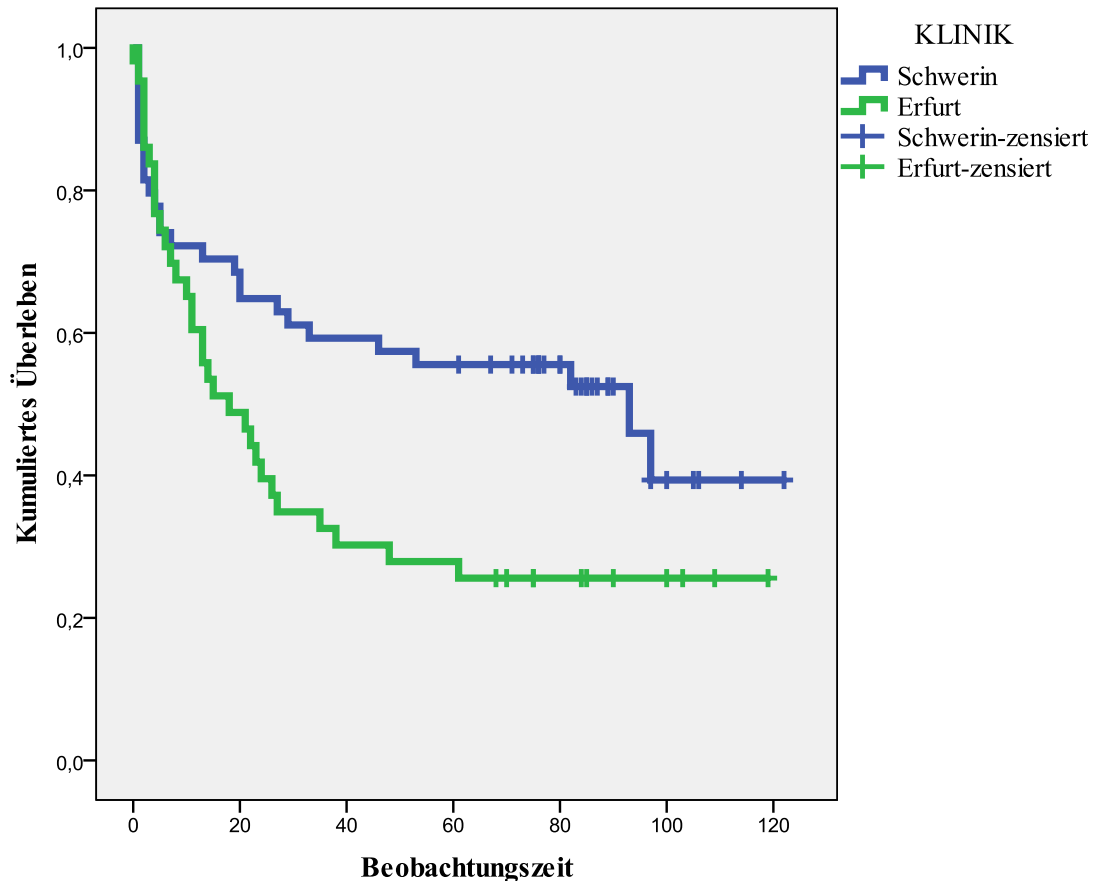
In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse werden die Patienten bis zum Eintreten des Todes oder bis zum Ende ihrer Beobachtungszeit betrachtet. Diejenigen Patienten, die mindestens die beobachtete Zeit überlebten, werden als zensierte Fälle dargestellt.

#### 3.10.1 Vergleich des Überlebens in den Kliniken Schwerin und Erfurt

In die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse wurden die Daten von 54 der 55 Schweriner und von 43 der 49 Erfurter Patienten einbezogen. Ein Schweriner und sechs Erfurter Patienten mussten von der Analyse ausgeschlossen werden, da die Nachforschung bei weiterbehandelnden Kliniken und Hausärzten keine Information über das Überleben dieser Patienten während des Beobachtungszeitraumes von 60 Tagen nach der Klinikentlassung ergab.

Die maximale Beobachtungszeit eines Patienten betrug in Schwerin 122 Tage und in Erfurt 119 Tage (siehe Abbildung 3). In Schwerin betrug die Überlebensrate nach 122 Tagen 39,4%. Die Überlebensrate in Erfurt konnte mit 25,6% nach 119 Tagen ermittelt werden.

Die mediane Überlebensdauer, d. h. zu dem Zeitpunkt, an dem das Überleben die 50%-Grenze unterschritt, betrug in Schwerin 93 Tage, in Erfurt 18 Tage (Mittelwert<sup>21</sup> für die Überlebenszeit 68,5 und 41,6 Tage). Die Erfurter Patienten hatten gegenüber den Schweriner Patienten eine signifikant schlechtere Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens (Log-Rang-Test:  $p = 0,02$ ).



**Abbildung 3: Überlebenskurven der Patienten der HELIOS Kliniken Schwerin und Erfurt<sup>22</sup>**

Bei Betrachtung des Überlebens 60 Tage nach der Aufnahme auf die Intensivstation ist auffällig, dass in Schwerin noch 30 Patienten (55,6%) lebten, während dieses in Erfurt bereits nur noch für zwölf Patienten (27,9%) zutraf. In Schwerin verstarben nach Ablauf der Frist des 60-Tage-Überlebens nach Aufnahme auf die Intensivstation noch drei Patienten, während in Erfurt noch ein Patient verstarb. In Tabelle 16 sind für die Spätverstorbenen nach 60 Tagen die durchgeführte extrakorporale Nierenersatztherapie und die Todesursachen dokumentiert.

<sup>21</sup> Die Schätzung des Mittelwertes ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn diese zensiert ist

<sup>22</sup> Zensierte Werte zeigen, dass ein Patient mindestens den Beobachtungszeitraum (d. h. 60 Tage nach Klinikentlassung) überlebt hat

**Tabelle 16: Spätverstorbene Patienten – Überlebensdauer, extrakorporales Nierenersatzverfahren und Todesursache**

Patient	Überlebensdauer [d]	Extrakorporales Verfahren	Todesursache
Schwerin 1	82	Initial KNEV, dann IHD	Sepsis
Schwerin 2	93	Ausschließlich KNEV	Rhythmusstörungen
Schwerin 3	97	Ausschließlich KNEV	Herzinsuffizienz
Erfurt 1	61	Ausschließlich KNEV	Sepsis

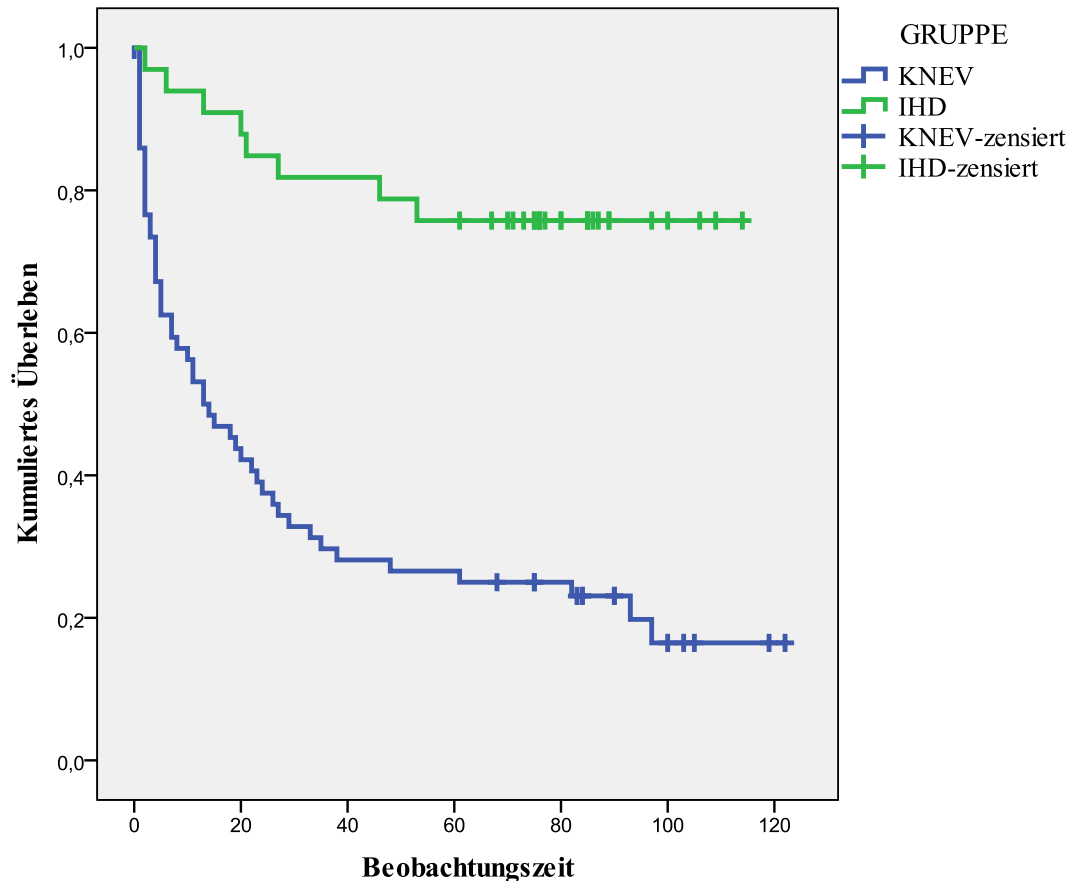
### 3.10.2 Vergleich des Überlebens in den Behandlungsgruppen IHD und KNEV

Von 69 Schweriner und Erfurter Patienten, die initial ein KNEV erhielten, gingen 64 in die Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse ein. Von 35 Schweriner und Erfurter Patienten, die initial eine IHD erhielten, gingen 33 in die Analyse ein.

Die mediane Überlebenszeit betrug bei den KNEV 13 Tage. Für die IHD ließ sich kein Median ermitteln, da mehr als 50% der Patienten ihren Beobachtungszeitraum überlebten (Mittelwert<sup>23</sup> für die Überlebenszeit bei den KNEV 37,2 Tage, bei der IHD 92,1 Tage).

Die Überlebensrate 60 Tage nach der Aufnahme auf die Intensivstation betrug für die kontinuierliche Nierenersatztherapie 26,6%. Für die intermittierende Nierenersatztherapie lag die Überlebensrate 60 Tage nach der Aufnahme auf die ITS bei 75,8%. Beim Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven der beiden Nierenersatzmodalitäten (siehe Abbildung 4) konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens festgestellt werden (Log-Rang-Test:  $p < 0,001$ ).

<sup>23</sup> Die Schätzung des Mittelwertes ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn diese zensiert ist



**Abbildung 4: Überlebenskurven der Patienten in den Behandlungsgruppen IHD und KNEV<sup>24</sup>**

### 3.11 Cox-Regressionsanalyse

In die Cox-Regressionsanalyse wurden nur Patienten aufgenommen, für die alle getesteten Variablen vollständig vorlagen. Sechshundneunzig Patienten von 104 konnten in der Cox-Regressionsanalyse berücksichtigt werden.

Getestet wurde das Vorhandensein gegen das Nichtvorhandensein eines Merkmals, z. B. weibliches Geschlecht vorhanden vs. weibliches Geschlecht nicht vorhanden (d. h. männliches Geschlecht), kardiovaskuläre Vorerkrankung vorhanden gegen kardiovaskuläre Vorerkrankung nicht vorhanden, Diabetes mellitus vorhanden gegen Diabetes mellitus nicht vorhanden, oder die höchste gegen die niedrigste kategorisierte skalierte Variable (z. B. hohes Kreatinin gegen niedriges Kreatinin).

<sup>24</sup> Zensierte Werte zeigen, dass ein Patient mindestens den Beobachtungszeitraum (d. h. 60 Tage nach Klinikentlassung) überlebt hat

### 3.11.1 Univariate Cox-Regressionsanalyse

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse hatten die Variablen Geschlecht, Oligurie, initiale Dialysemethode (IHD oder KNEV) und Adrenalinbedarf einen signifikanten Einfluss ( $p < 0,05$ ) auf die Mortalität (siehe Tabelle 17).

Frauen hatten nach der univariaten Analyse ein annähernd doppelt so hohes Risiko zu versterben als Männer, die Hazard Ratio (HR) betrug 2,166 (1,030 – 4,551). Ein oligurisches Nierenversagen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität mit einer HR 2,745 (1,140 – 6,609). Die intermittierende Hämodialyse wies im Vergleich zur kontinuierlichen Nierenersatztherapie ein niedrigeres Mortalitätsrisiko auf mit einer HR 0,164 (0,034 – 0,794). Der Einsatz von Adrenalin besaß in der univariaten Cox-Regressionsanalyse ein 14-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko mit einer HR 14,023 (3,765 – 52,229).

Einen „grenzwertig“ signifikanten Einfluss ( $p < 0,2$ ) konnte dagegen für die Variablen zuweisende Fachabteilung, maligne Tumorerkrankung, kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankung zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation und APACHE II Score gezeigt werden (siehe Tabelle 17).

Primär chirurgisch und primär neurologisch behandelte Patienten hatten gegenüber primär internistisch behandelten Patienten kein signifikant unterschiedliches Mortalitätsrisiko, während die unter „andere“ zuweisende Fachabteilung klassifizierten Patienten (z. B. Urologie und Psychiatrie als primär behandelnde Fachrichtungen) ein geringeres Mortalitätsrisiko mit einer HR 0,111 (0,018 – 0,677) gegenüber primär internistisch behandelten Patienten bei einem signifikanten Einfluss ( $p = 0,017$ ) besaßen. Eine maligne Vorerkrankung hatte einen „grenzwertig“ signifikanten Einfluss auf die Mortalität ( $p = 0,12$ ) mit einer HR 1,906 (0,844 – 4,301). Auch eine kardiovaskuläre und eine pulmonale Erkrankungsmanifestation bei Aufnahme auf die Intensivstation besaß einen „grenzwertig“ signifikanten Einfluss ( $p = 0,112$  bzw.  $p = 0,111$ ). Dabei bestand bei einer kardiovaskulären Erkrankung ein annähernd doppeltes Risiko zu versterben mit einer HR 2,331 (0,820 – 6,627), während bei einer pulmonalen Erkrankung zum Aufnahmezeitpunkt das Risiko um die Hälfte niedriger war mit HR 0,476 (0,191 – 1,188). In der univariaten Cox-Regressionsanalyse hatte der APACHE II Score einen „grenzwertig“ signifikanten Einfluss ( $p = 0,067$ ) auf die Mortalität.

Dem hingegen hatten folgende Variablen keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten:

- kardiovaskuläre, pulmonale, renale, metabolische, gastrointestinale, hepatische, neurologische und psychiatrische Vorerkrankung,
- metabolische, gastrointestinale, hepatische und neurologische Erkrankung zum Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation,
- Diabetes mellitus,
- Beatmung,
- Ursache des akuten Nierenversagens,
- Noradrenalinbedarf,
- PiCCO-Methode,
- Patientenalter,
- Kreatinin bei Dialysebeginn,
- MAD bei Aufnahme.

Die Aufnahme der Kovariaten zeigte einen signifikanten Effekt auf den negativ doppelten Wert des Logarithmus der Likelihood-Funktion (Signifikanz < 0,001). Somit bildete das Modell die Daten gut ab.

**Tabelle 17: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse**

Variable	p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall für HR
<b>Geschlecht weiblich vs. männlich</b>	0,041	2,166	1,030 – 4,551
<b>Zuweiser</b>	0,118		
- <b>Chirurgie vs. Innere Medizin</b>	0,680	0,805	0,287 – 2,257
- <b>Neurologie vs. Innere Medizin</b>	0,747	1,515	0,121 – 18,986
- <b>Andere <sup>25</sup> vs. Innere Medizin</b>	0,017	0,111	0,018 – 0,677
<b>Vorerkrankung</b>			
- <b>Kardiovaskulär</b>	0,652	0,797	0,298 – 2,135
- <b>Pulmonal</b>	0,908	1,063	0,376 – 3,009
- <b>Renal</b>	0,608	1,304	0,473 – 3,591
- <b>Metabolisch</b>	0,268	0,515	0,159 – 1,665

<sup>25</sup> Andere zuweisende Fachabteilung (in Schwerin Pädiatrie, Psychiatrie, Ophtalmologie, in Erfurt Urologie)

Variable	p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall für HR
- Gastrointestinal	0,248	2,008	0,616 – 6,549
- Hepatisch	0,408	1,758	0,462 – 6,686
- Neurologisch	0,201	1,916	0,707 – 5,187
- Psychiatrisch	0,682	1,419	0,265 – 7,589
- Karzinom	0,120	1,906	0,844 – 4,301
<b>Erkrankung bei Aufnahme</b>			
- Kardiovaskulär	0,112	2,331	0,820 – 6,627
- Pulmonal	0,111	0,476	0,191 – 1,188
- Metabolisch	0,429	0,246	0,008 – 7,973
- Gastrointestinal	0,691	1,177	0,527 – 2,630
- Leber	0,206	1,917	0,699 – 5,259
- Neurologisch	0,333	1,751	0,563 – 5,442
<b>Beatmung</b>	0,517	2,053	0,234 – 18,047
<b>Diabetes mellitus</b>	0,620	1,329	0,431 – 4,093
<b>Oligurie</b>	0,024	2,745	1,140 – 6,609
<b>IHD vs. KNEV initial</b>	0,025	0,164	0,034 – 0,794
<b>Ursache ANV</b>	0,389		
- Sepsis vs. Ischämie	0,544	1,375	0,491 – 3,855
- Nephrotoxine vs. Ischämie	0,108	4,151	0,732 – 23,545
- Multifaktoriell vs. Ischämie	0,840	0,889	0,285 – 2,776
- Postrenal vs. Ischämie	0,552	2,288	0,150 – 35,009
<b>Noradrenalin</b>	0,933	0,917	0,123 – 6,860
<b>Adrenalin</b>	< 0,001	14,023	3,765 – 52,229
<b>PiCCO-Methode</b>	0,606	1,258	0,526 – 3,007
<b>Alter ≥ 70 vs. &lt; 70</b>	0,224	1,936	0,668 – 5,609
<b>APACHE II Score</b>	0,067		
- ≥ 20 und < 30 vs. < 20	0,434	1,683	0,457 – 6,196
- ≥ 30 vs. < 20	0,513	0,641	0,169 – 2,426



Variable	p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall für HR
<b>Kreatinin</b>	0,227		
- $\geq 300$ und $< 600$ vs. $< 300$	0,713	1,153	0,541 – 2,457
- $\geq 600$ vs. $< 300$	0,145	0,357	0,089 – 1,428
<b>MAD bei Aufnahme</b>	0,353		
- $\geq 65$ und $< 85$ vs. $< 65$	0,674	0,796	0,275 – 2,302
- $\geq 85$ vs. $< 65$	0,173	0,467	0,156 – 1,397

### 3.11.2 Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Nach Durchführung der multivariaten Vorwärts-Regression nach Cox, unter Einschluss von Geschlecht, Oligurie, initiales Dialyseverfahren und Adrenalin und der „grenzwertig“ signifikanten Einflussfaktoren sowie nach Elimination aller nicht signifikanten Faktoren, fanden sich nur noch das Geschlecht ( $p = 0,041$ ), das initiale Dialyseverfahren ( $p < 0,001$ ) und ein Adrenalinbedarf ( $p < 0,001$ ) als signifikante Einflussfaktoren, die die Mortalität bestimmten (siehe Tabelle 18). Das weibliche Geschlecht wies eine Hazard Ratio von 1,730 (1,023 – 2,924) gegenüber dem männlichen Geschlecht auf. Die Anwendung der IHD reduzierte das Mortalitätsrisiko mit einer HR 0,183 (0,082 – 0,408). Durch den Einsatz von Adrenalin erhöhte sich das Mortalitätsrisiko um das Neunfache mit HR 9,153 (3,522 – 23,790).

Die Aufnahme der Kovariaten zeigte einen signifikanten Effekt auf den negativ doppelten Wert des Logarithmus der Likelihood-Funktion (Signifikanz  $< 0,001$ ).

**Tabelle 18: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse**

Variable	p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall für HR
<b>Geschlecht weiblich vs. männlich</b>	0,041	1,730	1,023 – 2,924
<b>IHD vs. KNEV initial</b>	$< 0,001$	0,183	0,082 – 0,408
<b>Adrenalin</b>	$< 0,001$	9,153	3,522 – 23,790

## 4 Diskussion

Das akute Nierenversagen stellt eine häufige Komplikation in der Intensivmedizin dar. Da in der Vergangenheit lange keine einheitliche Definition des ANV verwendet wurde, bestand in den bisherigen Studien jedoch eine große Spannbreite bezüglich der Inzidenz und der Prognose dieser Erkrankung. Mit der Einführung der RIFLE-Kriterien wurde eine Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien ermöglicht. In der vorliegenden Arbeit wird als ANV entsprechend der RIFLE-Kriterien eine schwere renale Dysfunktion mit einer interdisziplinären Entscheidung für ein Nierenersatzverfahren verwendet.

Bisher konnte keine Überlegenheit der unterschiedlichen Nierenersatzverfahren in der Therapie des akuten Nierenversagens nachgewiesen werden. In den beiden untersuchten Krankenhäusern der Maximalversorgung bildeten sich daher unterschiedliche Therapiepräferenzen heraus, so dass ein intensivpflichtiges akutes Nierenversagen in den HELIOS Kliniken Schwerin bevorzugt mittels intermittierender, in dem HELIOS Klinikum Erfurt dagegen mittels kontinuierlicher Nierenersatzverfahren behandelt wird. Die Entscheidung für ein diskontinuierliches oder kontinuierliches Verfahren war neben klinischen Gründen in erster Linie von der Verfügbarkeit der entsprechenden extrakorporalen Technik und dem Personal beeinflusst.

Die Richtigkeit für die Präferenz des jeweiligen Verfahrens fanden die Befürworter in der Arbeit des The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, in der die Gleichwertigkeit beider Ansätze im Wesentlichen belegt wurde (The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network 2008).

Diese Arbeit soll die Indikationsstellung und die Auswirkung der Anwendung intermittierender und kontinuierlicher Dialyseverfahren in beiden Maximalversorgungskrankenhäusern unter unterschiedlicher Präferenz für intermittierende und kontinuierliche Verfahren bei intensivmedizinischen Patienten mit ANV untersuchen. Dabei wird bewusst auf die Analyse von sogenannten weichen Endpunkten, z. B. Kt/V als Parameter zur Bestimmung der Dialyseeffektivität, verzichtet, da die Analyse retrospektiver Daten in zwei unterschiedlich organisierten Einrichtungen zwangsläufig Lücken aufweist und in erster Linie das Langzeitüberleben der Patienten von Bedeutung ist. In einem weiteren Schritt werden Faktoren analysiert, die einen Einfluss auf die Prognose der Patienten in beiden Maximalversorgern haben könnten.

## **4.1 Patientencharakteristika**

### **4.1.1 Inzidenz des akuten dialysepflichtigen Nierenversagens**

Im Jahr 2007 wurden in Schwerin 1977 Patienten und in Erfurt, nach Abzug der postinterventionellen Patienten nach Herzkatheteruntersuchung, 2142 Patienten intensivmedizinisch behandelt. Hiervon wiesen in Schwerin 55 Patienten (2,8%) eine schwere renale Dysfunktion der RIFLE-Kategorie 3 mit Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie auf. In Erfurt wurden 49 derartige Patienten (2,3%) identifiziert. In einer prospektiven internationalen multizentrischen Kohortenstudie hatten 5,7% der untersuchten Patienten während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation ein akutes Nierenversagen, 4,2% der untersuchten Patienten wurden mit einer Nierenersatztherapie behandelt (Uchino et al. 2005). In einer prospektiven österreichischen Studie kritisch erkrankter Patienten wurde für das akute dialysepflichtige Nierenversagen eine Prävalenz von 4,9% ermittelt (Metnitz et al. 2002). In einer prospektiven multizentrischen italienischen Studie trat bei 10% der Patienten auf Intensivstationen ein ANV auf. Ein Drittel dieser Patienten erhielten eine Nierenersatztherapie (Cruz et al. 2007). Somit lag die Inzidenz des dialysepflichtigen ANV in beiden Kliniken zwar unter den Angaben von Uchino und Metnitz, jedoch war sie durchaus vergleichbar mit den Ergebnissen von Cruz.

### **4.1.2 Patientencharakteristika bei Aufnahme auf die Intensivstation**

Generell kann von vergleichbaren Patientenkollektiven in Schwerin und Erfurt ausgegangen werden, wie sie in Krankenhäusern vergleichbarer Größe anzutreffen sind:

In beiden Krankenhäusern fanden sich bezüglich des Alters und des Geschlechts der Patienten annähernd gleiche Verteilungen. Das mediane Alter der Schweriner und Erfurter Patienten lag bei 68,4 bzw. 68,7 Jahren. Somit waren die Patienten etwas älter als die Patienten einer internationalen multizentrischen Studie, in der das mittlere Alter der Patienten mit einem akuten dialysepflichtigen Nierenversagen mit 65 Jahren angegeben wurde (Uchino et al. 2007), und einer randomisierten belgischen Studie, in der das mittlere Alter 66 Jahre betrug (Lins et al. 2009). Der Anteil männlicher und weiblicher Patienten lag in beiden HELIOS Kliniken im Verhältnis 3:2 vor. Vergleichbar ist dieses mit den Ergebnissen einer schwedischen und einer internationalen multizentrischen Studie, die intensivpflichtige ANV-Patienten mit einer Nierenersatztherapie auf Intensivstationen untersuchten: 66,4% bzw. 64,9% waren

männlichen und 33,6% bzw. 35,1% weiblichen Geschlechts (Bell et al. 2007, Uchino et al. 2007).

Die Auswertung der Komorbiditäten vor Auftreten des akuten intensivpflichtigen Nierenversagens ergab bezüglich der Häufigkeit kardiovaskulärer Vorerkrankungen einen signifikanten Unterschied (82% in Schwerin vs. 63% in Erfurt,  $p = 0,046$ ). Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation lagen jedoch keine signifikant unterschiedlichen Nebendiagnosen (kardiovaskuläre, pulmonale, gastroenterologische, hepatische oder neurologische Erkrankungen) in beiden Patientengruppen vor. In beiden Kliniken wurde in der Mehrzahl der Fälle eine internistische Erkrankung bei Aufnahme auf die ITS diagnostiziert. Eine Sepsis fand sich als häufigste Ursache für das akute Nierenversagen. In einer international durchgeführten Studie war ebenfalls eine internistische Diagnose (58,9% der Patienten) der Hauptgrund für die Aufnahme auf die ITS. Mehrheitlich (47,5% der Patienten) war ein septischer Schock mit einem akuten Nierenversagen assoziiert (Uchino et al. 2005).

Auch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kliniken in Bezug auf den Erkrankungsschweregrad, klassifiziert nach dem APACHE II Score (Mittelwert in Schwerin  $27,2 \pm 8,4$ , in Erfurt  $26,1 \pm 8,5$ ). Das in der Literatur angegebene Mortalitätsrisiko für einen APACHE II Score von 25 bis 29 beträgt 55% (Knaus et al. 1985). Folglich war die Mortalität auf den Intensivstationen in Schwerin mit 36% niedriger als die durch den APACHE II Score vorhergesagte Mortalität, während sie in Erfurt mit 53% der vorhergesagten Mortalität entsprach. Der durchschnittliche APACHE II Score lag in der amerikanischen Studie bei 26,4 und ist somit mit den Ergebnissen dieser Dissertation vergleichbar (The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network 2008). In einer belgischen Studie (Lins et al. 2009) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten des APACHE II Score der Patienten, die IHD und KNEV erhielten, nachgewiesen werden ( $27,1$  vs.  $26,3$ ).

Beim Vergleich der untersuchten Kohorten miteinander ist eine positivere Flüssigkeitsbilanz bei ITS-Aufnahme in Erfurt auffällig. Die Flüssigkeitsbilanz wurde aus der aufgenommenen bzw. zugeführten Flüssigkeitsmenge und der Diurese errechnet, so dass sich in Schwerin ein Mittelwert von  $2473 \pm 2366$  ml und in Erfurt von  $4241 \pm 4024$  ml ergab. Eine positive Flüssigkeitsbilanz kann als Reaktion auf eine bestehende oder als Prophylaxe einer hämodynamischen Instabilität gewertet werden und aufgrund eines möglichen Auftretens eines Lungenödems mit einer gehäuften

Beatmung assoziiert sein. In einer prospektiven multizentrischen europäischen Studie, in der ein Einfluss des Flüssigkeitsmanagements auf die Mortalität kritisch kranker Patienten mit einem ANV erforscht wurde, konnte eine positivere Flüssigkeitsbilanz bei den Nicht-Überlebenden im Vergleich zu den Überlebenden nachgewiesen werden (Payen et al. 2008).

Umgekehrt fand sich häufiger ein oligurisches Nierenversagen in Schwerin. Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation bestand bei 82% der Schweriner und bei 41% der Erfurter Patienten ein oligurisches Nierenversagen ( $p < 0,001$ ). In einer randomisierten multizentrischen Studie fanden amerikanische Wissenschaftler bei 78% der dialysepflichtigen Patienten auf Intensivstationen ein oligurisches Nierenversagen (The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network 2008), was in der Größenordnung der in Schwerin beobachteten Oligurie bzw. Anurie lag. Rauf et al. berichteten dagegen in einer retrospektiven Untersuchung (Rauf et al. 2008) das Auftreten einer Oligurie in lediglich 47% der mit IHD behandelten Patienten, während Patienten unter KNEV in 64% eine Oligurie hatten ( $p = 0,025$ ). Laut anderer Untersuchungen weist ein oligurisches Nierenversagen eine erhöhte Mortalität auf (Ostermann et Chang 2009, de Mendonca et al. 2000). Dies konnte jedoch in der eigenen Untersuchung nicht bestätigt werden.

#### **4.1.3 Klinische Charakteristika und Laborwerte bei Beginn der Nierenersatztherapie**

Zu Beginn der Nierenersatztherapie fand sich eine signifikant unterschiedliche Serumkaliumkonzentration in beiden Patientenkollektiven (Serumkalium in Schwerin 4,6 mmol/l, in Erfurt 5,6 mmol/l,  $p = 0,007$ ). Eine erhöhte Serumkaliumkonzentration könnte bei niereninsuffizienten, schwer kranken Patienten zu vermehrten Herzrhythmusstörungen führen. Kein Unterschied im Serumkalium fand sich in einer epidemiologischen internationalen Studie (Uchino et al. 2007), in der zu Beginn der Nierenersatztherapie das Serum-Kalium 4,6 mmol/l (4,1 – 5,2 mmol/l) bei den KNEV und 4,6 mmol/l (3,8 – 5,4 mmol/l) bei der IHD betrug.

Obwohl die Patienten in beiden Kliniken zu Beginn der Nierenersatzbehandlung gleichermaßen an einer moderaten Anämie mit einem Hämoglobin von 6,4 mmol/l und 6,3 mmol/l in Schwerin bzw. Erfurt litten, waren bei Einleitung der Hämodialyse bzw. Hämofiltration die Thrombozytenkonzentrationen, obwohl noch im Normbereich, signifikant unterschiedlich. Die Thrombozytenzahl in Erfurt lag mit 160 Gpt/l im

unteren Normbereich, in Schwerin betrug sie 222 Gpt/l ( $p = 0,008$ ). In einer retrospektiven Studie des Jahres 1995 konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Thrombozytenzahl zwischen den untersuchten Gruppen IHD ( $140 \pm 12$  Gpt/l) vs. KNEV ( $105 \pm 9$  Gpt/l) nachgewiesen werden (van Bommel et al. 1995). Möglicherweise könnte die bereits im unteren Normbereich liegende Thrombozytenkonzentration in Erfurt bei den Patienten unter einer kontinuierlichen extrakorporalen Behandlung zu vermehrten Komplikationen geführt haben.

In der vorliegenden Studie wurden als Entzündungsparameter das CrP und das PCT bei Dialysebeginn dokumentiert. Das CrP und das PCT waren in beiden Kliniken gleichermaßen erhöht (in Schwerin 131 mg/l bzw. 4,0 ng/ml, in Erfurt 68 mg/l bzw. 4,4 ng/ml). CrP-Werte über 100 mg/l (normal  $< 5$  mg/l) sprechen für eine schwere Erkrankung und sind oft mit bakteriellen Infektionen verbunden, z. B. Sepsis, Pneumonie und Pankreatitis. Daneben werden erhöhte CrP-Werte nach schweren Operationen und bei ausgedehnten Tumoren beobachtet. PCT-Werte über 2 ng/ml (normal  $< 0,5$  ng/ml) geben Hinweise auf eine ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion, PCT-Werte  $> 10$  ng/ml weisen auf ein hohes Risiko für einen letalen Verlauf hin.

Bei der Bestimmung des Säure-Basen-Haushaltes konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Einrichtungen gefunden werden.

#### **4.1.4 Hämodynamik während der Nierenersatztherapie**

Eine Ursache für die unterschiedliche Sterblichkeit bei gleichen APACHE II Schweregraden in den Kollektiven könnte in der Hämodynamik der beobachteten Patienten liegen. Hierzu wurden die in beiden Kliniken dokumentierten Parameter systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Herzfrequenz systematisch aus den Patientenkurven erhoben. Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation lagen keine signifikant unterschiedlichen hämodynamischen Verhältnisse in beiden Patientengruppen vor. Der Mittelwert des MAD in Schwerin lag bei Aufnahme auf die Intensivstation bei  $80 \pm 18$  mmHg und in Erfurt bei  $74 \pm 23$  mmHg. Der Mittelwert der Herzfrequenz wurde in Schwerin mit  $89 \pm 27$ /min dokumentiert, in Erfurt mit  $92 \pm 24$ /min dokumentiert. Allerdings wurde die Erfassung der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte während der Nierenersatztherapie in beiden Kliniken unterschiedlich gehandhabt, sodass eine statistische Auswertung der Daten nicht möglich war. Deskriptiv konnten jedoch für die beiden Kliniken, unabhängig von dem

Dialyseverfahren, durchschnittliche MAD-Werte über 80 mmHg und durchschnittliche Herzfrequenzwerte zwischen 86 und 94/min registriert werden. Auch kam es nicht zu gehäuften Abfällen des durchschnittlichen MAD im Verlauf, so dass keine therapiebedingten hämodynamischen Instabilitäten in den einzelnen Kohorten beobachtet werden konnten. In einer nicht randomisierten Studie des Jahres 1995 (van Bommel et al. 1995) hatten die mittels KNEV behandelten Patienten zu Beginn der Nierenersatztherapie niedrigere Blutdruckwerte und einen höheren APACHE II Score. Dennoch fanden sich für die weniger schwer Erkrankten in der IHD-Gruppe relevante Hypotensionen in 19% der Fälle. Bei den KNEV fanden sich keine signifikanten Änderungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz. Auch in einer randomisierten kontrollierten Studie fanden sich Hinweise für eine Reduktion des arteriellen Mitteldruckes unter der IHD (Davenport et al. 1993). In einer anderen Studie konnte jedoch kein Unterschied bezüglich der hämodynamischen Stabilität der mit intermittierender oder kontinuierlicher Dialyse behandelten Patienten gezeigt werden (Uehlinger et al. 2005).

#### **4.1.5 Katecholaminanwendung während der Nierenersatztherapie**

In Erfurt konnte eine signifikant häufigere Anwendung des Katecholamins Dobutamin festgestellt werden (69% in Erfurt vs. 42% in Schwerin,  $p = 0,006$ ). Für das Katecholamin Noradrenalin fand sich eine tendenzielle, jedoch statistisch nicht signifikant häufigere Anwendung in Erfurt (84% vs. 75%,  $p > 0,05$ ). In einer Schweizer Studie (Uehlinger et al. 2005) konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Katecholaminanwendung (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin) in den Behandlungsgruppen IHD und KNEV festgestellt werden, jedoch wurde im Durchschnitt eine höhere Dobutamindosis bei den KNEV gegenüber der IHD verwendet ( $p < 0,001$ ).

In einer randomisierten internationalen multizentrischen Untersuchung wurden eine häufigere Anwendung von Vasopressoren und eine häufigere Beatmung für Patienten, die initial mit einem KNEV behandelt wurden, beschrieben (Uchino et al. 2007). So erhielten 84,4% der Patienten, die initial mit einem KNEV behandelt wurden, eine maschinelle Beatmung, vs. 61,8% der Patienten, die initial mittels IHD therapiert wurden ( $p < 0,001$ ). Der Einsatz von Vasopressoren betraf 78,8% der Patienten mit einem initialen KNEV und 50,7% mit einer IHD ( $p < 0,001$ ).

#### **4.1.6 Auswahl der Dialysemodalitäten**

In Schwerin erhielten 49% der Patienten entweder teilweise oder während der gesamten Dialysebehandlungszeit ein KNEV, während in Erfurt 96% der Patienten mittels eines KNEV behandelt wurden. Die Publikation einer österreichischen Studie aus dem Jahr 2002 ergab, dass 89% der Patienten mittels eines KNEV und 10% mittels einer IHD therapiert wurden (Metnitz et al. 2002). In einer italienischen Studie wurden 98% der Patienten teilweise oder ausschließlich mittels KNEV therapiert (Cruz et al. 2007). In einer Metaanalyse internationaler Studien wurden 79,8% der Patienten initial mit einer kontinuierlichen und 16,8% mit einer intermittierenden Nierenersatztherapie behandelt (Uchino et al. 2007). Im internationalen Vergleich kommt damit der Schweriner Klinik mit einem Anteil von 51% ausschließlich intermittierend dialysierter Intensivpatienten eine Sonderrolle zu.

Dreiundfünfzig Prozent der Schweriner erhielten initial eine Therapie mit einer IHD, 47% eine Therapie mit einem kontinuierlichen Verfahren. Dagegen wurden 12% der Erfurter Patienten initial mittels intermittierender Hämodialyse behandelt, 88% mittels eines KNEV. In Schwerin erfolgte ein Wechsel von KNEV auf IHD bei fünf Patienten (9%), in Erfurt ist ein Wechsel von KNEV auf IHD bei vier Patienten (8%) vollzogen worden. In Schwerin wurde in einem Fall (2%) von IHD auf KNEV umgestellt, in Erfurt in vier Fällen (8%).

Die geringe Anzahl von Patienten, bei denen ein Verfahrenswechsel erfolgte, veranlasste dazu, die nachfolgenden Auswertungen, bei denen zwischen den Dialysemodalitäten unterschieden wird (Kaplan-Meier-Überleben nach Behandlungsgruppen und Cox-Regressionsanalyse), auf das initial vorgeschlagene Verfahren zu begrenzen (Intention-to-treat-Analyse).

#### **4.1.7 Häufigkeit einer maschinellen Beatmung während des Aufenthaltes auf der Intensivstation**

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten bestand bezüglich der Häufigkeit einer maschinellen Beatmung während der Intensivtherapie ( $p = 0,031$ ). Die Häufigkeit der maschinellen Beatmung in Erfurt (82% der Patienten) entspricht der Auswertung der amerikanischen Studie, in der 80,6% der Patienten maschinell beatmet wurden (The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network 2008). In Österreich fand sich in 74% der dialysepflichtigen Intensivpatienten eine Beatmungspflichtigkeit (Metnitz et al. 2002).



In Schwerin betrug die Häufigkeit der maschinellen Beatmung 62%. In Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie konnte in einer retrospektiven Untersuchung an zwei Krankenhäusern in den USA aufgezeigt werden, dass eine maschinelle Beatmung bei Patienten mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (87%) häufiger zum Einsatz kam als bei Patienten, die mit einem intermittierenden Dialyseverfahren (58%) behandelt wurden (Rauf et al. 2008). In einer anderen retrospektiven Studie von Patienten mit einem akuten dialysepflichtigen Nierenversagen auf verschiedenen Intensivstationen in England und Deutschland war eine maschinelle Beatmung ein Risikofaktor der ITS-Mortalität (Ostermann et Chang 2009).

#### **4.2 Länge des ITS- bzw. Klinikaufenthaltes**

Ein signifikanter Unterschied bestand bei der Länge der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ( $p = 0,048$ ). Diese betrug in Schwerin im Median sechs Tage (1 – 62 Tage) und in Erfurt 13 Tage (1 – 59 Tage). Eine mögliche Ursache für diesen Unterschied kann man in der gehäuften Beatmungspflichtigkeit und einer möglichen längeren Entwöhnungsdauer von der Beatmungstherapie der Erfurter Patienten sehen.

Dagegen war die Gesamtdauer des Klinikaufenthaltes in beiden Kliniken gleich lang – in Schwerin im Median 19 Tage (1 – 97 Tage) und in Erfurt 15 Tage (1 – 91 Tage). Zu erkennen ist ein Unterschied der Weiterbetreuungsdauer der Patienten auf den peripheren Stationen nach Entlassung von der ITS, die in der HELIOS Klinik Erfurt kürzer stattfand. Dort fand sich häufiger eine Verlegung der Patienten in andere Krankenhäuser.

In einer Studie betrug die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zehn Tage, die mittlere Länge der Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei 22 Tagen (Uchino et al. 2005).

In einer Studie aus Österreich wurde die mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation mit 13 Tagen angegeben (Metnitz et al. 2002). In einer weiteren Studie, welche die Krankenhausaufenthaltsdauer getrennt nach den RIFLE-Kategorien auswertete, lag die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer in der Kategorie „schwere Dysfunktion“ bei 16 Tagen (Hoste et al. 2006).

### **4.3 Vergleiche der Mortalität der Schweriner und Erfurter Patienten**

Zwanzig Schweriner (36%) und 26 Erfurter Patienten (53%) verstarben noch auf der Intensivstation. Vierundzwanzig Schweriner (44%) und 32 Erfurter Patienten (66%) waren bis zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung verstorben.

In einer internationalen multizentrischen Studie lag die Mortalität der Patienten mit einem akuten Nierenversagen auf den Intensivstationen bei 52%, weitere 8% verstarben während des Krankenhausaufenthaltes (Uchino et al. 2005). Dieses Ergebnis stimmt mit dem Resultat einer österreichischen Studie über die Prognose von intensivmedizinisch behandelten Patienten mit einem akuten dialysepflichtigen Nierenversagen überein – hier betrug die Krankenhausmortalität 62% (Metnitz et al. 2002). Eine randomisierte Studie aus der Schweiz fand eine durchschnittliche Mortalität auf der Intensivstation und im Krankenhaus von 36 bzw. 49% (Uehlinger et al. 2005). Dabei konnte kein Unterschied zwischen einer Behandlung mittels IHD und KNEV nachgewiesen werden (Mortalität auf der ITS 38 vs. 34%, Krankenhausmortalität 51 vs. 47%). In einer retrospektiven Untersuchung in Kanada (Manns et al. 2003), die eine Kostenanalyse der KNEV und der IHD unter Berücksichtigung der klinischen Prognose und der Wiederherstellung der Nierenfunktion erstellte, fand sich eine Gesamtkrankhausmortalität von 62,5% (71,9% der initial mittels KNEV und 42,2% der initial mittels IHD therapierten Patienten).

Achtundzwanzig Tage nach der Entlassung aus dem Krankenhaus lag die Anzahl der Verstorbenen in Schwerin bei 27 (50%) und in Erfurt bei 32 (71%).

Die Mortalität betrug bis 60 Tage nach der Krankenhausentlassung in Schwerin 50% und in Erfurt 74%.

In einer retrospektiven schwedischen Studie betrug die 90-Tage-Mortalität, die mit der in dieser Studie untersuchten Mortalität 60 Tage nach Krankenhausentlassung vergleichbar ist, bei der IHD 45,7% und bei den KNEV 50,6% (Bell et al. 2007).

### **4.4 Vergleiche der Erholung der Nierenfunktion der Schweriner und Erfurter Patienten**

Von den ITS konnten acht der 55 Schweriner (14%) und vier der 49 Erfurter (8%) Patienten als „gesund“, d. h. mit vollständiger Erholung der Nierenfunktion, entlassen werden. Zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus fand sich bei zehn von 54 Schweriner Patienten (18%) eine Normalisierung der Retentionswerte, während dieses

für vier der 48 Erfurter Patienten (8%) zutraf. Achtundzwanzig Tage nach der Entlassung aus dem Krankenhaus waren sechs Schweriner (11%) und vier Erfurter Patienten (8%) gesund. Bei sieben Schweriner (13%) und fünf Erfurter Patienten (11%) konnte 60 Tage nach der Krankenhausentlassung eine Wiederherstellung der Nierenfunktion beobachtet werden. Aus dieser deskriptiven Analyse wird ersichtlich, dass ein tendenziell größerer Anteil der Schweriner Patienten mit einer Normalisierung der Retentionswerte sowohl von der Intensivstation als auch aus dem Krankenhaus entlassen wurde, während es bei Betrachtung der Erholung der Nierenfunktion 28 Tage und 60 Tage nach der Krankenhausentlassung zu einer Annäherung zwischen beiden Kliniken kommt.

Bei Entlassung von der Intensivstation bestand bei sechs Schweriner (10%) vs. drei Erfurter Patienten (6%) eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Jeweils ein Patient blieb bei Krankenhausentlassung in Schwerin und Erfurt dialysepflichtig. Achtundzwanzig Tage und 60 Tage nach Krankenhausentlassung waren zwei Patienten in Schwerin dialysepflichtig. Ein Patient war nach 28 Tagen in Erfurt dialysepflichtig, während nach 60 Tagen bei keinem überlebenden Patienten in Erfurt eine Dialysenotwendigkeit bestand.

In einer multizentrischen Studie waren 13,8% der überlebenden Patienten nach ihrer Krankenhausentlassung dialysepflichtig (Uchino et al. 2005). Dagegen war in einer Schweizer Studie zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung ein Patient pro Behandlungsgruppe bei insgesamt 125 randomisierten Patienten (70 KNEV, 55 IHD) dialysepflichtig (Uehliner et al. 2005). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der vorliegenden Studie.

Wenn auch keine Aussage über eine statistische Signifikanz der Häufigkeit der chronischen Dialysepflicht in dieser Arbeit getroffen werden kann, ist doch eine tendenziell größere Anzahl terminal niereninsuffizienter Patienten in Schwerin zu beobachten. Heutige Studien gehen von einer Verzögerung der Wiederherstellung der Nierenfunktion nach intermittierender Hämodialyse aus. So entwickelten in einer schwedischen Untersuchung von den Patienten, die 90 Tage überlebten, 8,3% der mit einer KNEV behandelten Patienten und 16,5% der mit einer IHD behandelten Patienten eine terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz (Bell et al. 2007). Als Ursache für diesen Unterschied wurden in der Vergleichsarbeit vermehrte intradialytische

Hypotensionen unter IHD angenommen, die renale Ischämien mit Verzögerung der Erholung der Nierenfunktion zur Folge haben können.

#### **4.5 Kosten der intermittierenden und kontinuierlichen Nierenersatztherapie**

Die direkten Kosten einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie liegen mit ca. 170 Euro pro Behandlungstag über den Tageskosten einer intermittierenden Hämodialyse, die ca. 93 Euro betragen. In internationalen Studien und auch in dieser Untersuchung deutet sich an, dass durch die KNEV weniger Patienten nach einem ANV dauerhaft chronisch dialysepflichtig bleiben. Dadurch könnte längerfristig, trotz initial höherer Kosten bei KNEV, eine Kostenreduktion erzielt werden, da Patienten mit einer bleibenden Dialyseabhängigkeit häufigere Krankenhausaufenthalte, höhere Arzneimittelkosten und hohe ambulante Dialysenkosten im Verlauf aufweisen. In einer Studie aus dem Jahr 2003 wurde nach der Durchführung einer Modellrechnung, in die verschiedene Annahmen eingingen, geschätzt, dass durch eine 5 – 10% höhere Rate einer Erholung der Nierenfunktion nach KNEV im Vergleich zur IHD die unmittelbaren Mehrkosten bei den KNEV durch die längerfristigen Einsparungen ausgeglichen werden könnten (Manns et al. 2003). Somit könnten kontinuierliche Nierenersatzverfahren bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine langfristige Dialyseabhängigkeit besitzen, ein ökonomisch effizientes Behandlungsverfahren darstellen, wenn es die Nierenfunktion der Überlebenden positiv beeinflusst.

#### **4.6 Vergleich des Überlebens in beiden Kliniken**

In der Untersuchung des Überlebens nach Kaplan-Meier konnte in den ersten sieben Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kliniken nachgewiesen werden: nach einer Woche lebten noch 39 Schweriner (72,2%) und 30 Erfurter Patienten (69,8%). Bereits zwei Wochen nach der Aufnahme auf die Intensivstation bestand ein deutlicher Unterschied des Überlebens zwischen den Kliniken: 38 Überlebende (70,4%) in Schwerin vs. 23 Überlebende (53,5%) in Erfurt. Nach 60 Tagen überlebten in Schwerin noch 30 (55,6%) und in Erfurt zwölf (27,9%) der Patienten. Die Überlebensrate in Schwerin betrug nach 122 Tagen 39,4%, in Erfurt dagegen nach 119 Tagen 25,6%. Für die drei spätverstorbenen Schweriner konnten folgende Todesursachen ermittelt werden: Sepsis, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz. Zwei der drei Patienten wurden ausschließlich mittels KNEV behandelt, während ein Patient im Verlauf einen Wechsel der Dialysemodalitäten

erhielt. Der in Erfurt Spätverstorbene wurde ausschließlich mittels KNEV therapiert und hatte als Todesursache eine Sepsis.

Die mediane Überlebensdauer, d. h. zu dem Zeitpunkt, an dem das Überleben die 50%-Grenze unterschritt, betrug in Schwerin 93 Tage, in Erfurt 18 Tage (Mittelwert<sup>26</sup> für die Überlebenszeit 68,5 und 41,6 Tage). Dies ist nach dem Log-Rang-Test signifikant ( $p = 0,02$ ).

In einer prospektiven internationalen multizentrischen Studie war das Überleben im Krankenhaus (Länge der Krankenhausaufenthaltsdauer bei KNEV durchschnittlich 24 Tage, bei IHD durchschnittlich 28 Tage) der initial mit KNEV therapierten Patienten mit 35,8% signifikant niedriger als das der initial mit IHD therapierten Patienten (51,9%), jedoch stellte die Anwendung von KNEV keinen signifikanten unabhängigen Prädiktor des Krankenhausüberlebens in der multivariaten Regressionanalyse dar (Uchino et al. 2007). Im Vergleich zu dieser Arbeit lebten in Erfurt nach 24 Tagen 39,5% der Patienten, während in Schwerin nach 28 Tagen noch 63% der Patienten am Leben waren. Somit entspricht das Auskommen der Patienten in Erfurt dem der Patienten der Untersuchung von Uchino et al., während die Schweriner Patienten eine geringfügig bessere Prognose als die Patienten der Vergleichsarbeit besitzen, trotz eines KNEV-Anteiles von 47%.

#### **4.7 Einflussfaktoren auf das Überleben**

In der 2008 veröffentlichten amerikanischen Studie wurden die beiden Dialyseverfahren als gleichwertig angesehen (The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network 2008). Primärer Endpunkt war die 60-Tage-Mortalität. In der intensiven Therapiegruppe verstarben innerhalb von 60 Tagen nach der Randomisierung 53,6% der Patienten, in der weniger intensiven Gruppe 51,5% der Patienten ( $p = 0,47$ ). Als sekundäre Endpunkte wurden die Krankenhausmortalität und die Herstellung der Nierenfunktion am Tag 28 und Tag 60 untersucht:

- Krankenhausmortalität: 51,2% in der intensiven Gruppe und 48% in der weniger intensiven Gruppe ( $p = 0,27$ );
- Komplette Herstellung der Nierenfunktion am Tag 28: 15,4% in der intensiven Gruppe und 18,4% in der weniger intensiven Gruppe ( $p = 0,24$ );

---

<sup>26</sup> Die Schätzung des Mittelwertes ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn diese zensiert ist

- Tag 60: insgesamt 15,7% dialysefrei in der intensiven Gruppe, 16,4% dialysefrei in der weniger intensiven Gruppe ( $p = 0,75$ ).

Daher wurden Einflussfaktoren gesucht, die den Unterschied in den Krankenhäusern erklären könnten. Hierzu wurden eine univariate und eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

Als signifikante ( $p < 0,05$ ) und „grenzwertig“ signifikante Prädiktoren ( $p < 0,2$ ) der Prognose des akuten Nierenversagens erwiesen sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse:

- das Geschlecht ( $p < 0,05$ ),
- der Adrenalinbedarf ( $p < 0,05$ ),
- die initiale Dialysemethode ( $p < 0,05$ ),
- das Vorhandensein einer Oligurie ( $p < 0,05$ ),
- der APACHE II Score ( $p < 0,2$ ),
- die zuweisende Fachabteilung ( $p < 0,2$ ),
- eine maligne Tumorerkrankung ( $p < 0,2$ ),
- eine kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankung zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation ( $p < 0,2$ ).

Die drei Haupt-Einflussfaktoren ( $p < 0,05$ ) in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse waren:

- das Geschlecht ( $p = 0,041$ ),
- der Adrenalinbedarf ( $p < 0,001$ ),
- das initiale Dialyseverfahren ( $p < 0,001$ ).

Frauen wiesen gegenüber Männern ein höheres Mortalitätsrisiko mit einer Hazard Ratio von 1,730 (1,023 – 2,924) auf. Durch den Einsatz von Adrenalin erhöhte sich das Mortalitätsrisiko um das 9-fache mit einer HR 9,153 (3,522 – 23,790). Die Anwendung der IHD reduzierte das Mortalitätsrisiko mit einer HR 0,183 (0,082 – 0,408).

In einigen Studien konnten geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der intensivmedizinischen Versorgung und der Prognose kritisch Erkrankter gezeigt werden. So wurde in einer kanadischen Studie beobachtet, dass – in der Gruppe der über Fünfzigjährigen – Frauen im Vergleich zu Männern seltener auf die Intensivstation verlegt, seltener maschinell beatmet und seltener mit einem pulmonalerteriellen Katheter versorgt wurden sowie eine höhere Mortalität auf der ITS besaßen (Fowler et

al. 2007). Auch in einer retrospektiven belgischen Studie konnte eine höhere Mortalität für Frauen über 50 Jahre und Frauen in der Subgruppe mit kardiovaskulären Erkrankungen festgestellt werden (Romo et al. 2004). Als mögliche Ursachen für die geschlechtsspezifischen Mortalitätsunterschiede wurden in der kanadischen Studie die Entscheidungsfindung sowie die Präferenzen der männlichen und weiblichen Patienten bzw. ihrer bevollmächtigten Angehörigen diskutiert. Daneben könnten aber auch verschiedene biologische Ursachen eine Rolle spielen. So wurden geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und der Wirksamkeit der Therapie sowie unterschiedliche Geschlechtshormonspiegel und Zytokinantworten nachgewiesen.

Dagegen war aber in einer multizentrischen internationalen Untersuchung der Prognose des akuten Nierenversagens (Uchino et al. 2005) das Geschlecht kein signifikanter unabhängiger Prädiktor. Auffällig war ein größerer Anteil chirurgischer Patienten mit 41,1% im Vergleich zu 58,8% internistischen Patienten. Zudem wurde am häufigsten eine kardiochirurgische Diagnose (23,2%) gestellt. Der Anteil chirurgischer Patienten betrug sowohl in Schwerin als auch in Erfurt nur 16%, während der Großteil der Patienten auf Grund einer internistischen Erkrankung intensivmedizinisch behandelt wurde (76% in Schwerin, 71% in Erfurt). Sowohl in den HELIOS Kliniken Schwerin als auch in dem HELIOS Klinikum Erfurt ist derzeit keine Herzchirurgie vertreten, so dass sich das Erkrankungsspektrum von dem der Vergleichsarbeit unterscheidet.

Als ein wichtiger Risikofaktor wurde in der 2005 veröffentlichten Studie die Verwendung von Vasopressoren angesehen (Uchino et al. 2005). Auch in einer Berner Studie war u. a. der Einsatz von Katecholaminen ein starker Prädiktor der Mortalität, auch hier hatte das Geschlecht keinen Einfluss (Uehlinger et al. 2005). Direkt konnte kein Einfluss des MAD auf die Mortalität festgestellt werden. Die MAD-Werte lagen während des Aufenthaltes auf der Intensivstation in beiden Kliniken unabhängig vom Dialyseverfahren über 80 mmHg. Die Intensivmediziner versuchen jedoch generell, den mittleren arteriellen Druck über 65 mmHg zu halten, z. B. durch höhere Katecholamingaben.

Darüber hinaus besaß in der univariaten Regressionsanalyse das oligurische Nierenversagen einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität mit einer HR 2,745 (1,140 – 6,609). Auch in einer internationalen multizentrischen Studie verdoppelte sich durch eine Oligurie das Risiko zu versterben (de Mendonca et al. 2000).

Es ist erwiesen, dass heutzutage, gleichgültig mit welchem gewählten Verfahren, eine erfolgreiche Nierenersatztherapie durchgeführt werden kann. In dieser Studie war die intermittierende Nierenersatztherapie jedoch mit einem geringeren Mortalitätsrisiko assoziiert. Ursächlich könnte eine intensivere, tägliche, nephrologische Betreuung bei der IHD sein, die eine rasche Anpassung der extrakorporalen Behandlung an die täglich wechselnden Bedürfnisse des Patienten ermöglicht. Nach den Ergebnissen einer amerikanischen Studie des Jahres 2001 ist für eine optimale Prognose von intensivpflichtigen Patienten mit nephrologischen Erkrankungen eine enge Zusammenarbeit zwischen Intensivmedizinern und Nephrologen erforderlich (Charytan et al. 2001).

Inwieweit die tatsächlich verabreichte Dialysedosis bei den Patienten, die mittels KNEV behandelt wurden, und Patienten, die eine IHD erhielten, eine Rolle im unterschiedlichen Auskommen beider Patientengruppen spielte, kann aufgrund der fehlenden Daten in der retrospektiven Analyse nicht beantwortet werden.



## 5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Ein akutes Nierenversagen ist häufig bei Patienten auf Intensivstationen anzutreffen und mit einer hohen Morbidität und einer Mortalität von 50 – 60% assoziiert. In bisherigen retrospektiven und prospektiven Studien konnte die Frage nach dem optimalen Dialyseverfahren zur Behandlung des akuten intensivpflichtigen Nierenversagens nicht abschließend beantwortet werden. Die Daten deuten daraufhin, dass das Überleben der Patienten nicht von einem speziellen Dialyseverfahren abhängig ist. Sogar durch eine intensive Nierenersatztherapie konnte keine Senkung der Mortalität kritisch Erkrankter nachgewiesen werden.

Auf Grund der prinzipiellen Gleichwertigkeit intermittierender und kontinuierlicher Nierenersatzverfahren in Bezug auf die Prognose des akuten Nierenversagens entwickelten sich unterschiedliche Indikationsstellungen für die Einzelverfahren an den unterschiedlichen Kliniken. In dieser Studie sollte die Effektivität der gebräuchlichen Dialyseverfahren zweier Maximalversorgungskrankenhäuser mit unterschiedlicher Bevorzugung der kontinuierlichen bzw. diskontinuierlichen Nierenersatztherapie bei intensivpflichtigen Patienten mit ANV, der HELIOS Kliniken Schwerin und des HELIOS Klinikums Erfurt, durch retrospektive Analyse untersucht werden.

In Schwerin konnten signifikant häufiger ein oligurisches Nierenversagen und eine kardiovaskuläre Vorerkrankung nachgewiesen werden. In Erfurt sind eine signifikant positivere Flüssigkeitsbilanz bei ITS-Aufnahme, eine häufigere Beatmung und Dobutaminanwendung auffällig. Als weitere signifikante Unterschiede konnten eine Hyperkaliämie und eine Thrombozytenzahl im unteren Normbereich in Erfurt nachgewiesen werden. Ansonsten aber handelte es sich prinzipiell entsprechend dem Maximalversorgerauftrag um vergleichbar schwer erkrankte Patienten.

Bei der Auswahl der Dialysemethode bestanden signifikante Unterschiede. In Schwerin wurden primär 47% der Patienten, in Erfurt 88% der Patienten mit KNEV behandelt. Obgleich es keinen Unterschied in der Intensivbehandlungs- und Krankenhausmortalität gab, fand sich in der Überlebensanalyse 60 Tage nach der Aufnahme auf die Intensivstation ein deutlicher Unterschied. In Schwerin überlebten 55,6% und in Erfurt 27,9% der Patienten. Die mediane Überlebensdauer, d. h. zu dem Zeitpunkt, an dem das Überleben die 50%-Grenze unterschritt, betrug in Schwerin 93 Tage, in Erfurt 18 Tage. Dies ist nach dem Log-Rang-Test signifikant ( $p = 0,02$ ).

Die niedrigere Mortalität scheint aber nicht zwangsläufig mit der primären Wahl des intermittierenden Verfahrens zusammenzuhängen. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse fanden sich als weitere Prädiktoren das Geschlecht und der Adrenalinverbrauch. Darüber hinaus hatte in der univariaten Analyse das Vorhandensein einer Oligurie bei Aufnahme einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten.

Es kann vermutet werden, dass das Langzeitüberleben nach einem akuten Nierenversagen auf der Intensivstation maßgeblich von der im Rahmen der intermittierend durchgeführten Hämodialyse erfolgenden, täglichen Visite eines Nephrologen mit Evaluierung des Zustandes des Patienten und der individualisierten Rezeptur des Nierenersatzverfahrens abhängig ist. Bei diesen täglichen Visiten kann in einem intensiven Meinungsaustausch mit den betreuenden Intensivmedizinern eine individuelle Beurteilung der Situation des Patienten bezüglich seines Wasser-, Elektrolyt- und Ernährungshaushaltes sowie die Anpassung des durchzuführenden intermittierenden Nierenersatzverfahrens erfolgen.

Aufbauend auf die Ergebnisse dieser retrospektiven Arbeit sind zur Untersuchung des Langzeitüberlebens nach einem akuten, intensivpflichtigen Nierenversagen für die Zukunft prospektive, randomisierte Datenerhebungen notwendig, unter Berücksichtigung der hier ermittelten Einflussfaktoren sowie der Rolle des Nephrologen in der Intensivmedizin und der Dialysedosis.

## 6 Anhang

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AaDO <sub>2</sub>	alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANV	akutes Nierenversagen
APACHE II Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BD	Blutdruck
bzw.	beziehungsweise
CCI	Charlson Comorbidity Index
CrP	C-reaktives Protein
CVVHD	kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
CVVHDF	kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
CVVHF	kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
d. h.	das heißt
ED	verlängerte tägliche Dialyse
etc.	et cetera
et al.	et alii (Maskulinum), und andere
ESRD	terminale Niereninsuffizienz
FiO <sub>2</sub>	Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HCO <sub>3</sub>	Bicarbonat

HF	Herzfrequenz
HR	Hazard Ratio
IHD	intermittierende Hämodialyse
inkl.	inklusive
ITS	Intensivstation
k. A.	keine Angabe
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KNEV	kontinuierliche Nierenersatzverfahren
Kt/V	K = Harnstoff-Clearance in ml/min, t = Dialysezeit in min, V = Harnstoffverteilungsvolumen in ml
lat.	latein
MAD	mittlerer arterieller Druck
max.	maximal
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
n	Anzahl
$p_AO_2$	alveolärer Sauerstoffpartialdruck
$p_aO_2$	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PASW	Predictive Analytics Software
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PB	Barometerdruck
PCT	Procalcitonin
$PH_2O$	Wasserdampfdruck
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
$pO_2$	Sauerstoffpartialdruck

RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, Endstage renal failure
RQ	respiratorischer Quotient
SD	Standardabweichung
SLEDD	langsame verlängerte tägliche Dialyse
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
UF	Ultrafiltrationsmenge
VA/NIH	Veterans Affairs/National Institutes of Health
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

Es gelten die allgemeinen SI-Einheiten.

## 6.2 Literaturverzeichnis

1. **Abuelo** JG: Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007, 357, 797-805.
2. **Andrikos** E, Tseke P, Balafa O, Cruz DN, Tsinta A, Androulaki M, Pappas M, Ronco C: Epidemiology of acute renal failure in ICU: a multi-center prospective Study. *Blood Purif* 2009, 28, 239-244.
3. **Bagshaw** SM, George C, Dinu I, Bellomo R: A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 23, 1203-1210.
4. **Bell** M, Granath F, Schön S et al.: Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* 2007, 33, 773-780.
5. **Bellomo** R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup: Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004, 8, R204-R212.
6. **Bouman** CSC, Oudemans-van Straaten HM, Tijssen JGP, Zandstra DF, Kesecioglu J: Effects of early high-volume continuous venovenous haemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002, Vol. 30, No 10, 2205-2211.
7. **Cerda** J and Ronco C: Modalities of continuous renal replacement therapy: technical and clinical considerations. *Seminars in Dialysis* 2009, Vol. 22, No 2, 114-122.
8. **Charytan** C, Kaplan AA, Paganini EP, Weiss J, Owen WF Jr.: Role of the nephrologist in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis.* 2001, Aug; 38(2): 426-9.
9. **Chertow** GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J: Independent association between acute renal failure and mortality following after cardiac surgery. *Am J Med* 1998, 104, 343-348.
10. **Cruz** DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M et al.: North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): Targeting the problem with the RIFLE criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2, 418-425.
11. **Davenport** A, Will E, Davidson AM: Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Critical Care Medicine* 1993, Vol 21, No. 3, 328-338.
12. **de Mendonca** A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C: Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000, 26(7), 915-21.
13. **Fowler** RA, Sabur N, Li P, Juurlink DN, Pinto R, Hladunewich MA, Adhikari NK, Sibbald WJ, Martin CM: Sex-and age-based differences in the delivery and outcomes of critical care. *CMAJ* 2007, Dec 4, 177(12), 1513-9.

14. **Goodman** JW and Goldfarb DS: The role of continuous renal replacement therapy in the treatment of poisoning. *Seminars in Dialysis* 2006, Vol. 19, No 5, 402-407.
15. **Gorbet** MB and Sefton MV: Biomaterial associates thrombosis: roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes. *Biomaterials* 2004, Nov, 25 (26): 5681-703.
16. **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 (10), 1411-18.
17. **Hall** WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S: An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* 2004, 4 (94).
18. **HELIOS Klinikum Erfurt** (Kohlberg B, Ehrt A, Rothkopf K): Klinikführer 2007, erweiterter Geschäftsbericht. Herausgeber: HELIOS Klinikum Erfurt GmbH.
19. **HELIOS Kliniken Gruppe** (Baberg H, Fotuhi P, Mansky T, Meyer A, Ropers S, Schluter T, Schmid L, Schmidt D): Geschäftsbericht 2008, Medizin, Wissen, Finanzen, Fehler zeigen – Qualität steigern. Herausgeber: HELIOS Kliniken GmbH, Berlin.
20. **HELIOS Kliniken Schwerin** (Kortüm T, Worreschk M, Knie B, Ehrt A, Rohkopf K): Klinikführer 2007, erweiterter Qualitätsbericht. Herausgeber: HELIOS Kliniken Schwerin.
21. **Hoste** EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, de Bacquer D, Kellum JA: RIFLE Criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care* 2006, 10, R73.
22. **Joannidis** M: Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure. *Seminars in Dialysis* 2009, Vol. 22, No 2, 160-164.
23. **John** S, Griesbach D, Baumgärtel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H: Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16, 320-327.
24. **Kielstein** JT, Kretschmer U, Ernst T, Hafer C, Bahr MJ, Haller H, Fliser D: Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: A randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 2004, 43, 342-349.
25. **Knaus** WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985, 13 (10), 818-829.
26. **Levey** AS, Greene T, Kusek JW, Beck GL: A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000, Sep, 11, 155A.
27. **Lins** RL, Elseviers MM, van der Niepen P, Hoste E et al.: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24, 512-518.

28. **Liu** KD, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SH: Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006, 915-919.
29. **Mann**s B, Doig CJ, Lee H, Dean S, Tonelli M, Johnson CD: Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. *Crit Care Med* 2003, Vol. 31, No. 2, 449-455.
30. **Mann**s M, Sigler MH, Teehan BP: Intradialytic renal hemodynamics – potential consequences for the management of the patient with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12, 870-872.
31. **Mehta** RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MTA, Farkas A et al.: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney International* 2001, Vol. 60, 1154-1163.
32. **Mehta** RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A and the Acute Kidney Injury Network: Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007, 11, R31.
33. **Metnitz** PGH, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, Le Gall J-G, Druml W: Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002, Vol. 30, No. 9, 2051-2058.
34. **Murray** P and Hall J: Renal replacement therapy for acute renal failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, Vol. 162, 777–781.
35. **Ostermann** M and Chang RWS: Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury. *Critical Care* 2009, 13, R175.
36. **Pannu** N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M: Renal replacement therapy in patients with acute renal failure. A systematic review. *JAMA* 2008, 299 (7), 793-805.
37. **Payen** D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL: A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical Care* 2008, 12, R74.
38. **Rabindranath** KS, Strippoli GF, Daly C, Roderick PJ, Wallace S, MacLeod AM: Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
39. **Rauf** AA, Hall Long K, Gajic O, Anderson SS, Swaminathan L, Albright RC: Intermittent hemodialysis versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in the intensive care unit. *Journal of Intensive Care Medicine* 2008, Vol. 23, No 3, 195-203.
40. **Ricci** Z, Ronco C, Bachetoni A, D'amico G, Rossi S, Alessandri E, Rocco M and Pietropaoli P: Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion. *Critical Care* 2006, 10, R67.
41. **Romo** H, Kajdacsy-Balla Amaral AC, Vincent J-L: Effect of patient sex on intensive care unit survival. *Arch Intern Med* 2004, 164, 61-65.
42. **Ronco** C, Bellomo R, Homel P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomized trial. *Lancet* 2000, 356, 26-30.



43. **Swartz** RD, Messana JM, Orzol S, Port FK: Comparing continuous hemofiltration with hemodialysis in patients with severe acute renal failure. *American Journal of Kidney Diseases* 1999, Vol. 34, No 3, 424-432.
44. **Trotman** RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL: Antibiotic dosing in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2005, 41, 1159-66.
45. **Uchino** S, Kellum JA, Bellomo R et al.: Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005, 294(7), 813-818.
46. **Uchino** S, Bellomo R, Kellum JA, Morimatsu H et al.: Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2007, 30, 281-292.
47. **Uehlinger** DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti H-P et al.: Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20, 1630-1637.
48. **van Bommel** EFH, Bouvy ND, So KL, Zietse R, Vincent HH, Bruining HA, Weimar W: Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1995, 15, 192-200.
49. **The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network** (Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM et al.): Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008, 359, 1-14.

### 6.3 Thesen zur Dissertation

#### **Vergleichende Untersuchung zur Effektivität kontinuierlicher und diskontinuierlicher Nierenersatzverfahren bei intensivpflichtigen Patienten mit akutem Nierenversagen in Krankenhäusern der Maximalversorgung.**

##### These 1:

Ein akutes Nierenversagen (ANV) ist eine der häufigsten Komplikationen in der Intensivmedizin und mit einer Mortalität von 50 – 60% assoziiert.

##### These 2:

In bisherigen retrospektiven und prospektiven Studien konnte nicht geklärt werden, ob bei intensivpflichtigen Patienten mit einem ANV eine kontinuierliche Nierenersatztherapie (KNEV) im Vergleich zu einer intermittierenden Hämodialyse (IHD) einen Überlebensvorteil oder eine schnellere Wiederherstellung der Nierenfunktion bringt. Die Daten deuten daraufhin, dass das Überleben der Patienten nicht von einem speziellen Dialyseverfahren abhängig ist. Sogar durch eine intensive Nierenersatztherapie konnte keine Senkung der Mortalität kritisch Erkrankter nachgewiesen werden (*The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network* 2008).

##### These 3:

Da die Frage nach dem idealen Nierenersatzverfahren bei einem akuten Nierenversagen intensivmedizinischer Patienten bislang nicht abschließend beantwortet werden konnte, entwickelten sich auch an Deutschlands Kliniken unterschiedliche Vorgehensweisen, je nach Verfügbarkeit von personellen und maschinellen Ressourcen. In den HELIOS Kliniken Schwerin wird beispielsweise bevorzugt intermittierend dialysiert, nur unter bestimmten Bedingungen, z. B. bei hämodynamischer Instabilität, wird von dem Behandlungsplan abgewichen. Im HELIOS Klinikum Erfurt wird dagegen fast ausschließlich das kontinuierliche Nierenersatzverfahren angewendet.

##### These 4:

Da prinzipiell von einer Gleichwertigkeit kontinuierlicher und intermittierender Verfahren auszugehen ist (*The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network* 2008), wurde in einer retrospektiven Kohortenuntersuchung die Prognose des ANV bei intensivmedizinischen Patienten in zwei Kliniken der Maximalversorgung (HELIOS Kliniken Schwerin und HELIOS Klinikum Erfurt) und unterschiedlicher Präferenz für die beiden extrakorporalen Nierenersatzverfahren untersucht.

These 5:

Die Daten wurden an Hand eines systematischen Fragebogens durch eine Recherche in den elektronischen Datenbanken der HELIOS Kliniken Schwerin und des HELIOS Klinikums Erfurt (in Schwerin auch Recherche in archivierten Patientenakten) ermittelt. In die Studie wurden alle intensivpflichtigen Patienten mit einem akuten, dialysepflichtigen Nierenversagen des Jahres 2007 eingeschlossen. Patienten mit einer vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz im Stadium 4 und 5 nach den K/DOQI-Leitlinien wurden nicht berücksichtigt.

These 6:

Bei 55 Schweriner und 49 Erfurter Patienten wurde auf Grund eines ANV eine Nierenersatztherapie auf der Intensivstation eingeleitet. Die Analyse der Patientencharakteristika ergab, entsprechend dem Maximalversorgerauftrag, vergleichbar erkrankte Patienten. In Schwerin konnten signifikant häufiger ein oligurisches Nierenversagen und eine kardiovaskuläre Vorerkrankung nachgewiesen werden. In Erfurt sind eine signifikant positivere Flüssigkeitsbilanz bei ITS-Aufnahme, eine häufigere Beatmung und Dobutaminanwendung auffällig. Als weitere signifikante Unterschiede konnten eine Hyperkaliämie und eine Thrombozytenzahl im unteren Normbereich in Erfurt nachgewiesen werden.

These 7:

In Schwerin erhielten 53% der Patienten initial eine Therapie mit einer IHD und 47% eine Therapie mit einem kontinuierlichen Verfahren. In Erfurt wurden 12% der Patienten initial mittels intermittierender Hämodialyse behandelt, 88% mittels eines KNEV. Da nur bei einer geringen Anzahl von Patienten ein Verfahrenswechsel erfolgte, wurden die nachfolgenden statistischen Auswertungen auf das initial vorgeschlagene Verfahren begrenzt (Intention-to-treat-Analyse).

These 8:

In der Überlebensanalyse fand sich 60 Tage nach der Aufnahme auf die Intensivstation ein deutlicher Unterschied. In Schwerin überlebten 55,6% und in Erfurt 27,9% der Patienten. Die mediane Überlebensdauer betrug in Schwerin 93 Tage, in Erfurt 18 Tage. Dies ist nach dem Log-Rang-Test signifikant ( $p = 0,02$ ).

These 9:

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse fanden sich als signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben nach einem ANV neben der initialen Dialysemodalität auch das Geschlecht und der Adrenalinverbrauch. Darüber hinaus hatte in der univariaten Analyse das Vorhandensein einer Oligurie bei Aufnahme einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten.

These 10:

Die niedrigere Mortalität scheint nicht zwangsläufig mit der primären Wahl des intermittierenden Verfahrens zusammenzuhängen. Es kann vermutet werden, dass das Langzeitüberleben nach einem akuten Nierenversagen auf der Intensivstation maßgeblich von der im Rahmen der intermittierend durchgeführten Hämodialyse erfolgenden, täglichen Visite eines Nephrologen mit Evaluierung des Zustandes des Patienten und der individualisierten Anpassung des Nierenersatzverfahrens abhängig ist.

These 11:

Für die Zukunft sind zur Untersuchung des Langzeitüberlebens nach einem akutem, intensivpflichtigen Nierenversagen prospektive, randomisierte Datenerhebungen notwendig, unter Berücksichtigung der hier ermittelten Einflussfaktoren, insbesondere der Rolle des Nephrologen in der Intensivmedizin und der Dialysedosis.

#### **6.4 Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Die verwendeten Quellen sind im Text kenntlich gemacht und im Literaturverzeichnis vollständig aufgeführt. Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Die dem angestrebten Promotionsverfahren zu Grunde liegende Promotionsordnung ist mir bekannt.

Schwerin, den 01.11.2010

---

Antje Brinker

## **7 Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei Priv. Doz. Dr. med. habil. Norbert Braun, MediClin Müritz-Klinikum Waren (Müritz), für die Bereitstellung des Themas und für seine Geduld und Mühe, die er über lange Zeit bei der Betreuung dieser Arbeit aufgebracht hat, danken. Herrn Dr. med. Christoph C. Haufe, HELIOS Klinikum Erfurt, gilt mein Dank für die Unterstützung bei der Studienplanung und bei der Bereitstellung der Patientendaten.

Ein Dank geht auch an Frau Helga Krentz, Universität Rostock, die mir bei der statistischen Auswertung mit einem fachlichen Rat zur Seite stand.

Den beteiligten Mitarbeitern der HELIOS Kliniken Schwerin möchte ich ebenfalls danken.