

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie
Campus Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin
Berlin

DISSERTATION

Verlängerte tägliche Online-Hoch-Volumen-
Hämodiafiltration in der Therapie des septischen
Multiorganversagens

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Susanne Kron
aus Frankfurt/Oder

Datum der Promotion: 23.06.2013

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1. | Einleitung..... | 5 |
| 1.1 | Sepsis..... | 6 |
| 1.2 | Akutes Nierenversagen und Nierenersatztherapie..... | 7 |
| 1.2.1 | Hämofiltration..... | 8 |
| 1.3 | Hämofiltration bei Sepsis..... | 9 |
| 1.4 | Hoch-Volumen-Hämofiltration bei Sepsis..... | 11 |
| 1.5 | Fragestellung..... | 14 |
| 2. | Material und Methoden..... | 15 |
| 2.1 | Patienten..... | 15 |
| 2.2 | Ablauf der Nierenersatztherapie..... | 19 |
| 2.3 | Das Ultracontrol-System..... | 20 |
| 2.4 | Statistik..... | 23 |
| 3. | Ergebnisse..... | 25 |
| 3.1 | Behandlungsdaten..... | 25 |
| 3.2 | Patientenüberleben..... | 26 |
| 3.3 | Klinische Verträglichkeit..... | 29 |
| 3.3.1 | Blutdruck..... | 30 |
| 3.3.2 | Noradrenalinbedarf..... | 31 |
| 3.3.3 | Herzfrequenz..... | 33 |
| 3.3.4 | Körpertemperatur..... | 34 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.3.5 | Beatmung..... | 36 |
| 3.4 | Ultrafiltration und Monitoring des Blutvolumens..... | 37 |
| 3.5 | Kosten..... | 39 |
| 4. | Diskussion..... | 40 |
| 4.1 | Verträglichkeit..... | 40 |
| 4.2 | Überleben..... | 41 |
| 4.3 | Behandlungsdauer..... | 44 |
| 4.4 | Behandlungsverfahren..... | 45 |
| 4.5 | Risiken der Behandlung..... | 47 |
| 4.6 | Limitationen der Arbeit..... | 49 |
| 4.7 | Detoxikationsdosis..... | 50 |
| 4.8 | Volumenmonitoring..... | 51 |
| 4.9 | Kosten..... | 52 |
| 5. | Zusammenfassung..... | 54 |
| | Literaturverzeichnis..... | 56 |
| | Lebenslauf..... | 66 |
| | Publikationsliste..... | 68 |
| | Erklärung..... | 69 |
| | Danksagung..... | 70 |

1. Einleitung

Das akute Nierenversagen bei Patienten mit septischem Multiorganversagen ist mit einer hohen Mortalität behaftet. In der bisher größten prospektiven Untersuchung zu diesem Thema verstarben mehr als 70% der Patienten [1]. Jede Einschränkung der Nierenfunktion bedingt eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Dies konnte mit der Entwicklung der RIFLE-Kriterien durch die Acute Dialysis Quality Initiative zur Stratifizierung des akuten Nierenversagens eindrucksvoll gezeigt werden [2]. Anhand des Serumkreatininwertes, der glomerulären Filtrationsrate und der Urinausscheidung erfolgt eine Einteilung in die Stadien Risk, Injury, Failure, Loss und End Stage Renal Disease. Erhöht das Vorliegen eines Nierenversagens im Stadium Risk bei Krankenhauspatienten das Risiko zu sterben um 18%, so zeigt sich im Stadium Failure bereits eine 45%ige Risikoerhöhung [3]. 5-10% aller kritisch kranken Patienten erleiden ein akutes Nierenversagen, 20% davon im Stadium Failure. In etwa 50% der betroffenen kritisch Kranken ist die Ursache des Nierenversagens das Vorliegen einer Sepsis [4]. Dabei bedingt ein septisches Nierenversagen eine noch schlechtere Prognose als ein Nierenversagen ohne septischen Ursprung (70% vs. 50% Gesamtmortalität) [1]. Nur 14% der Patienten überleben 5 Jahre, womit die Prognose des septischen Nierenversagens etwa der Prognose einer malignen Erkrankung, wie z.B. der des Ösophaguskarzinoms entspricht [5][6]. Trotz wachsendem Fortschritt in medizinischen und technisch-apparativen Möglichkeiten der Sepsis-Therapie und des Organersatzes blieb die ungünstige Prognose in den vergangenen 30 Jahren unverändert schlecht [4]. Dies beruht mit auf der Tatsache, dass die betroffenen Patienten immer älter werden und an ernsten und chronischen Erkrankungen leiden. Neben schweren und häufig letalen Krankheitsverläufen bedingt das septische Nierenversagen zudem erhebliche Kosten. Etwa 20-30% der Gesamtkrankenhauskosten entfallen auf die 3-5% der Betten mit intensivmedizinischer Versorgung [7]. Alle diese Punkte verdeutlichen die Notwendigkeit der Entwicklung von

verbesserten und kostengünstigen Therapiestrategien des Nierenversagens bei septischem Multiorganversagen.

1.1 Sepsis

Der Begriff Sepsis stammt aus dem Griechischen und bedeutet Fäulnis. Nach einer Definition von Schuster und Werdan ist die Sepsis die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, biologische Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen [8]. Klinisch entwickelt sich hierbei eine systemische Hypotension, Hypoperfusion von Organen und konsekutiv ein Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) bis hin zum vollständigen Versagen lebenswichtiger Organe. Mit Hinblick auf die deutliche Verschlechterung der Gesamtprognose bei Auftreten eines Nierenversagens [1] kommt diesem eine besondere Bedeutung zu. Frühere Untersuchungen identifizierten beim septischen Nierenversagen eine akute oder relative Ischämie als wesentlichen Pathomechanismus [9]. Neuere experimentelle Studien ergaben aber, dass es in der hyperdynamen Kreislaufsituation der Sepsis sowohl zu einem gesteigerten Blutfluss, als auch zu einem Erhalt der bioenergetischen Versorgung kommt [10]. Es ist also wahrscheinlich, dass andere Mechanismen als Hämodynamik und Energieversorgung wesentlich für die Entwicklung des septischen Nierenversagens sind [11]. Die Sepsis ist gekennzeichnet durch die Freisetzung einer Vielzahl von inflammatorischen Zytokinen, vaso- und gerinnungsaktiven Substanzen sowie anderen biologisch aktiven Mediatoren (Tabelle 1). Zahlreiche Untersuchungen konnten zeigen, dass diese Mediatoren und ihre Wirkung wesentlich für die Entwicklung der septischen Organdysfunktion sind [12]. Bezüglich der Niere wurde z.B. tierexperimentell sowohl eine tubulotoxische Wirkung als

auch eine Apoptose-Induktion an Tubuluszellen durch septische Mediatoren nachgewiesen [13][14][15]. Darüber hinaus bedingen die inflammatorischen Mediatoren bei längerer Ausschüttung eine eingeschränkte Immunkompetenz, eine sogenannte Immunparalyse. Die daraus resultierende Anfälligkeit für Sekundärinfektionen trägt wesentlich zu der erhöhten Sterblichkeit in der Sepsis bei [16][17].

Tabelle 1: Mediatoren der Sepsis (Auswahl nach [12])

| Zytokin | Molekulargewicht (kDa) | Halbwertszeit (Minuten) |
|---------------|------------------------|-------------------------|
| TNF Monomer | 17 | 6-7 |
| TNF Trimer | 52 | ~15 |
| IL-1 | 18 | 6-10 |
| IL-2 | ~10 | ? |
| IL-6 | 26 | 6-10 |
| IL-8 | 6-8 | ~6 |
| IL-17A | 30-35 | ? |
| LPS | 67 | 10-30 |
| LPS Fragmente | 1-20 | 10-17 |
| Endothelin | 2,5 | 1-2 |
| C3a/C5a | ~11 | ? |
| Faktor D | 24 | ? |
| Bradykinin | 6-8 | 1-2 |
| MIF | 12,5 | ? |

1.2 Akutes Nierenversagen und Nierenersatztherapie

Das Auftreten eines akuten Nierenversagens bedeutet den plötzlichen Verlust der inkretorischen und exkretorischen Nierenfunktion. Diese Definition wurde konkretisiert mit der Einführung der RIFLE-Klassifikation

durch die Acute Dialysis Quality Initiative im Jahr 2007 [2]. Klinisch kommt es führend zu einer Retention von Harngiften und einer Störung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes. Sutton et al. beschreiben das akute Nierenversagen als eine phasenhafte Erkrankung [18]:

1. Initialphase mit tubulärer Schädigung,
2. Progressionsphase mit vaskulärer Schädigung,
3. Erholungsphase mit Wiederherstellung der Nierenfunktion.

Trotz der möglichen vollständigen Restitution der Nierenfunktion wird aber aus vitaler Indikation bei ca. 20-60% der Patienten mit akutem Nierenversagen eine Nierenersatztherapie erforderlich [3][19]. Mit der von Willem Kolff entwickelten Trommelniere überlebte 1945 erstmals eine Patientin eine Urämie durch die extrakorporale Elimination von Urämietoxinen mittels Diffusion (Dialyse) [20]. Mit den Modifikationen dieses Modells durch Nils Alwall war 1946 auch erstmals eine Ultrafiltration von Flüssigkeit möglich [21]. Peter Kramer führte 1977 die kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration zur Behandlung der Hypervolämie auf Intensivstationen ein [22]. Ungenügende Effektivität bei hämodynamisch instabilen Patienten führte dann zur Entwicklung von blutdruckunabhängigen pumpengesteuerten Systemen. Die erste pumpengetriebene kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration wurde 1982 von Bischoff und Doehm vorgestellt [23].

1.2.1 Hämofiltration

Bei der Hämofiltration werden Substanzen durch Konvektion (Ultrafiltration) und Membranadsorption aus dem Blut eliminiert [24]. Dabei wird das Ausmaß der Elimination sowohl von den Membraneigenschaften (Porengröße, Oberfläche, pH-Wert) als auch von den Substanzeigenschaften (Molekülgröße, Proteinbindung, Geometrie) bestimmt [25][26]. Die Fähigkeit einer Substanz durch die Membran eliminiert zu werden, wird über ihren Siebkoeffizienten ausgedrückt

(Verhältnis der Substanzmenge im Blut und im Ultrafiltrat). Die konvektive Entfernung einer Substanz ergibt sich aus dem Produkt von Siebkoeffizienten und Ultrafiltrationsrate. Dies gilt im Hämofiltrationsmodus der Post-Filter-Dilution. Bei Prädilution wird der konvektive Transport durch die Ultrafiltratverdünnung entsprechend reduziert. Durch Konvektion können Substanzen von mittlerer Molekülgröße (15-50 Kilo-Dalton) besser eliminiert werden als allein durch Diffusion (Dialyse). Bei einer Porengröße herkömmlicher Membranen von 5 nm besteht eine freie Membranpassage von Substanzen bis zu einer Größe von ca. 30 kDa. Die meisten inflammatorischen Mediatoren haben eine mittlere Molekülgröße (Tabelle 1), sind aber oft proteingebunden oder formen Multimere, so dass ihre freie Filtration behindert ist [27]. Ihre Entfernung hängt somit wesentlich von der Ultrafiltrationsrate ab [28]. Einige Mediatoren werden auch über eine Membranadsorption eliminiert [29]. Neben der Elimination wurde in Studien auch ein immunmodulatorischer Effekt durch die Hämoabsorption nachgewiesen [30]. Der Einfluss der Hämofiltration auf die Menge an zirkulierenden inflammatorischen Mediatoren ist somit abhängig von deren Siebkoeffizienten, der Ultrafiltrationsrate, dem Hämofiltrationsmodus (Prä- oder Post-Dilution), der Membranadsorption, dem Verteilungsvolumen und der Rate der Neubildung im Gewebe.

1.3 Hämofiltration bei Sepsis

Mit den besseren Möglichkeiten der Nierenersatztherapie entwickelte sich die Hypothese, auf diesem Wege gleichzeitig septische Mediatoren entfernen zu können und damit die Prognose des septischen Multiorganversagens zu verbessern [31]. 1984 erzielten Gotloib et al. durch Hämofiltration einen positiven Einfluss auf den Verlauf des akuten respiratorischen Distress-Syndroms bei septischen Patienten [32]. Sie postulierten einen über die Nierenersatztherapie hinausgehenden Nutzen der Hämofiltration durch die Entfernung von inflammatorischen Mediatoren. In tierexperimentellen Studien konnte bereits belegt werden,

dass septische Mediatoren durch Hämofiltration entfernt werden. Grootendorst et al. zeigten, dass die Infusion von Ultrafiltrat septischer Donor-Tiere in gesunde Tiere die hämodynamische Stabilität beeinflusst [33]. Andere Untersuchungen konnten den konkreten Nachweis von inflammatorischen Mediatoren im Ultrafiltrat erbringen (TNF-alpha, IL-1, IL-6) [34]. Es fanden sich aber jeweils nur geringe Mediatorkonzentrationen im Ultrafiltrat. Zudem blieben die Serumspiegel der Zytokine weitgehend unbeeinflusst. Für das Konzept der Mediatorentfernung durch Hämofiltration wurden daher Theorien entwickelt, um den günstigen Effekt der Hämofiltration bei Sepsis zu erklären.

Hypothese der Spitzenkonzentration: Ronco et al. entwickelten die Hypothese der Spitzenkonzentration [35]. Sie geht davon aus, dass durch Hämofiltration die Spitzenkonzentrationen der inflammatorischen Zytokine gesenkt und damit auch ihre toxischen Effekte gemindert werden können. Der inflammatorische Prozess wird hierbei als ein komplexes Gebilde aus korrespondierenden pro- und antiinflammatorischen Mediatoren gesehen. Ronco et al. vermuten die positive Wirkung der Hämofiltration in der nichtselektiven Senkung der Spitzenkonzentration von Mediatoren beider Systeme. Darüber soll die Immunhomöostase wieder hergestellt werden.

Hypothese der Immunmodulations-Schwelle: Kellum et al. konnten mittels Hämoadsorption relevante Mengen an inflammatorischen Mediatoren bei septischen Tieren entfernen [36]. In früheren Untersuchungen war ein Shift von Mediatoren zwischen Gewebe und Plasma nachgewiesen worden [37]. Honoré et al. nahmen eine Reduktion der Kinetik der Inflammation im Gewebe durch die Mediator-Reduktion im Plasma an, wenn diese eine gewisse immunmodulatorische Schwelle unterschritten [38].

Hypothese der Mediatorfreisetzung: Di Carlo et al. stellten die Hypothese auf, dass die günstige Wirkung der Hämofiltration auf

einer Aktivierung des Lymphflusses und folgender Mediatorfreisetzung beruht [39]. Sie gehen davon aus, dass durch die Infusion kristalloider Substitut-Lösungen zum Volumenersatz bei großen Ultrafiltrationsvolumina (48-72 l/d) eine Umverteilung in Interstitium und Lymphe stattfindet. Hierbei kommt es zur Ausschwemmung von inflammatorischen Mediatoren, die damit wieder einer endogenen (z.B. endoplasmatisches Retikulum) und exogenen Clearance (Hämofilter) zugeführt werden können.

1.4 Hoch-Volumen-Hämofiltration bei Sepsis

Der genaue Einfluss der Hämofiltration bei der Sepsis-Therapie ist unklar [40]. Tierexperimentelle Studien konnten keine klare Evidenz für einen günstigen Effekt bei der Applikation von Dosen <30 ml/kg/h erbringen (41). Der Einsatz niedrigdosierter Hämofiltration bei Patienten mit Sepsis ohne begleitendes Nierenversagen brachte gleichfalls keinen nachweisbaren Überlebensvorteil [42]. In einer kleineren klinischen Studie an Patienten mit Sepsis und akutem Nierenversagen konnte ein signifikanter Überlebensvorteil bei Behandlung mit niedrig dosierter Hämofiltration (45 ml/kg/h) nachgewiesen werden, allerdings im Gegensatz zur Behandlung mit der wenig effektiven Peritonealdialyse [43]. Grootendorst et al. demonstrierten, dass die Hoch-Volumen-Hämofiltration (170 ml/kg/h) eine Verbesserung der Hämodynamik bei septischen Schweinen bewirkte [44]. Ronco et al. untersuchten in der bisher größten randomisierten kontrollierten klinischen Studie zu diesem Thema den Einfluss der Ultrafiltrationsdosis auf das Gesamtüberleben kritisch kranker Patienten mit oligurischem Nierenversagen mit und ohne Sepsis [45]. Dabei wurden die Patienten mit einer Dosis von 20 ml/kg/h, 35 ml/kg/h oder 45 ml/kg/h behandelt. 15 Tage nach Ende der Nierenersatztherapie war das Überleben in der Niedrigdosisgruppe signifikant geringer (41%) als in den beiden höher dosierten Gruppen (57% bzw. 58%). In der Untergruppe der septischen Patienten war der Überlebensvorteil noch ausgeprägter (47%

vs. 18% bzw. 25%), wenn auch dieser Unterschied keine Signifikanz erreichte. Auf der anderen Seite erbrachte eine Metaanalyse der diesbezüglichen klinischen Daten der vergangenen 60 Jahre bei allerdings sehr heterogenem Patientengut keinen Überlebensvorteil oder verbesserte renale Endpunkte durch eine Hämofiltrationsbehandlung mit Dosen von 35 und 48 ml/kg/min [46]. Auch durch die Behandlung kritisch Kranker mit verlängerter täglicher Hämodialyse gelang keine Verbesserung des Überlebens [47]. Aber bei Applikation konventioneller Nierenersatzverfahren, wie z.B. in den beiden größten klinischen Studien hierzu (20-40 ml/kg/h) [48][49], bleibt die Clearance von Substanzen im Mittelmolekülbereich auf 5-10 ml/min beschränkt [50]. In einer jüngeren experimentellen Arbeit konnte gezeigt werden, dass die effektive Clearance im Mittelmolekülbereich im Vergleich zwischen 20 ml/kg/h und 35 ml/kg/h nur um weniger als 2 ml/min differiert [51]. Eine adäquate adjunktive Sepsis-Therapie scheint jedoch wesentlich höhere Filtrationsdosen zu erfordern. Tierexperimentelle Daten erbrachten eine deutlich bessere Ultrafiltration von inflammatorischen Mediatoren und auch einen Überlebensvorteil bei Applikation von sehr hohen Ultrafiltrationsdosen (50 ml/kg/h) [44][52][53][54]. Kleinere Vergleichsstudien an septischen Patienten mit Nierenversagen zeigten gleichfalls ein besseres Überleben und eine bessere hämodynamische Kontrolle bei Vergleich von niedriger (<20 ml/kg/h) und sehr hoher Dosis der Hämofiltration (>50 ml/kg/h) [55][56]. Gleiches konnte in nichtrandomisierten Beobachtungsstudien nachgewiesen werden [57][58]. Die Filtrationsmembran stellt einen weiteren Faktor dar, der in Bezug auf eine optimierte Entfernung von septischen Mediatoren untersucht wurde [59][60]. In Tierexperimenten an septischen Schweinen war bei Hämofiltration unter Nutzung einer großporigen Membran (cutoff 100 kDa) eine Steigerung von Überleben und Mediator-Clearance zu erreichen, verglichen mit der Hämofiltration durch eine herkömmliche Membran [61]. In einer sehr kleinen klinischen Studie zeigte sich eine bessere Effektivität der Mittelmolekül-Clearance bei Hämofiltration (in allerdings niedriger Dosis von 15 ml/kg/h) als bei Hämodialyse, wenn auch verbunden mit

einem größeren Proteinverlust [59]. Das Verfahren erwies sich als sicher und gleichwertig, zeigte allerdings auch keine Vorteile gegenüber der Hämofiltration mit konventioneller Membran [62]. Zusammenfassend muss man sagen, dass trotz der genannten Hinweise auf einen günstigen Einfluss der Hoch-Volumen-Hämofiltration bei septischem Nierenversagen zum aktuellen Zeitpunkt Daten aus großen randomisierten Studien fehlen. Die kürzlich vorzeitig abgebrochene IVOIRE-Studie, in der Behandlungsdosen von 35 ml/kg/h und 70 ml/kg/h verglichen werden sollten, rekrutierte nur etwa ein Drittel der geplanten 460 Patienten [63]. In einer Interims-Analyse zeigten sich keine Unterschiede, was zum Abbruch der Studie führte. Die genauen Daten sind derzeit noch nicht im Schrifttum publiziert. Die Hoch-Volumen-Hämofiltration ist aufgrund der derzeitig eingesetzten Technik mit Dialysatbeuteln in der täglichen Praxis nicht nur sehr teuer (ca. 5 Euro/l) sondern auch unpraktikabel und bleibt auf Studien beschränkt [55][57][58][63][64][65]. Mit den aktuell hauptsächlich in der Nierenersatztherapie von chronischen Dialysepatienten eingesetzten Geräten ist die Online-Dialysat- und Substitutat-Herstellung möglich. Zudem zeigte sich eine hohe Effektivität dieser Geräte im Modus der Hämofiltration bei der Clearance von Mittelmolekülen. Unter bestimmten Bedingungen konnten Beta-2-Mikroglobulin-Clearances bis zu 207 ml/min erreicht werden [66].

1.5 Fragestellung

Die Hoch-Volumen-Hämofiltration scheint sich durch eine gesteigerte Entfernung inflammatorischer Mediatoren günstig auf den Verlauf des septischen Multiorganversagens auszuwirken. Dabei kommt der Ultrafiltrationsdosis eine entscheidende Bedeutung zu. In der vorliegenden Dissertation wird der Einsatz von konventionellen Online-Hämodialysegeräten bei der Nierenersatztherapie kritisch kranker Patienten mit akutem Nierenversagen und septischem Multiorganversagen im septischen Schock untersucht. Die Nierenersatztherapie erfolgt dabei als Hoch-Volumen-Hämodiafiltration mit dem in der chronischen Nierenersatztherapie angewendeten und praktisch bewährten Dialysesystem AK 200 ULTRA S der Firma Gambro. Das Verfahren wurde als verlängerte tägliche Behandlung durchgeführt. Ziel der Arbeit ist es, in einer Pilot-Studie die praktische Einsetzbarkeit der Hoch-Volumen-Behandlung und ihren Einfluss auf den Verlauf des septischen Multiorganversagens zu untersuchen. Wichtige dabei untersuchte Größen sind physiologische Parameter, die Hämodynamik und das Überleben. Zudem wurden Praktikabilität und Kosten evaluiert.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

In der interdisziplinären Intensivtherapiestation der DRK-Kliniken Berlin-Köpenick werden seit 2007 alle Patienten mit einem akuten Nierenversagen im Rahmen eines schweren septischen Multiorganversagens, mit einem akuten Nierenversagen nach Herzstillstand außerhalb der Klinik oder im Rahmen einer schweren Pankreatitis mit einer verlängerten täglichen Online-Hoch-Volumen-Hämodiafiltration behandelt. Im Zeitraum von Juli 2007 bis Dezember 2009 war auf dieser Intensivstation insgesamt bei 163 Patienten mit einem akuten Nierenversagen eine Nierenersatztherapie erforderlich. Davon wurden 35 Patienten in der Initialphase mit einer täglichen verlängerten Hoch-Volumen-Hämodiafiltration behandelt (Abbildung 1). Bei 25 Patienten lag ein schweres septisches Multiorganversagen vor. Davon wurden 21 konsekutive Patienten mit einem mehr als 50 prozentigem Mortalitätsrisiko in eine prospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen. Dieses Mortalitätsrisiko entsprach einem Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score über 25 und einem Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II über 50 als Einschlusskriterium [67][68]. Bei allen eingeschlossenen Patienten bestand ein akutes Nierenversagen nach den RIFLE-Kriterien [2] auf dem Niveau „failure“ mit einer Anurie oder Oligurie. Alle Patienten waren beatmet, benötigten Katecholamine und hatten ein CRP über 240 mg/l. Bei 3 Patienten wurde zunächst mit der Hoch-Volumen-Hämodiafiltrationsbehandlung begonnen, später aber festgestellt, dass ihr Mortalitätsrisiko unter 50% lag (APACHE II < 25 und SAPS II < 50). Diese 3 Patienten wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen bzw. die Hoch-Volumen-Therapie wurde nicht weiter fortgesetzt. Ausschlusskriterien für eine Hoch-Volumen-Hämodiafiltrationsbehandlung waren eine Dauer der Behandlung auf der Intensivstation bis zum Beginn der Nierenersatztherapie von mehr als 6 Tagen, eine terminale Nieren- oder Leberinsuffizienz sowie sterbende

Patienten. Ein Patient, der unmittelbar nach Beginn der Behandlung verstarb und bei dem somit keine vollständige Behandlung durchgeführt werden konnte, wurde ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen.

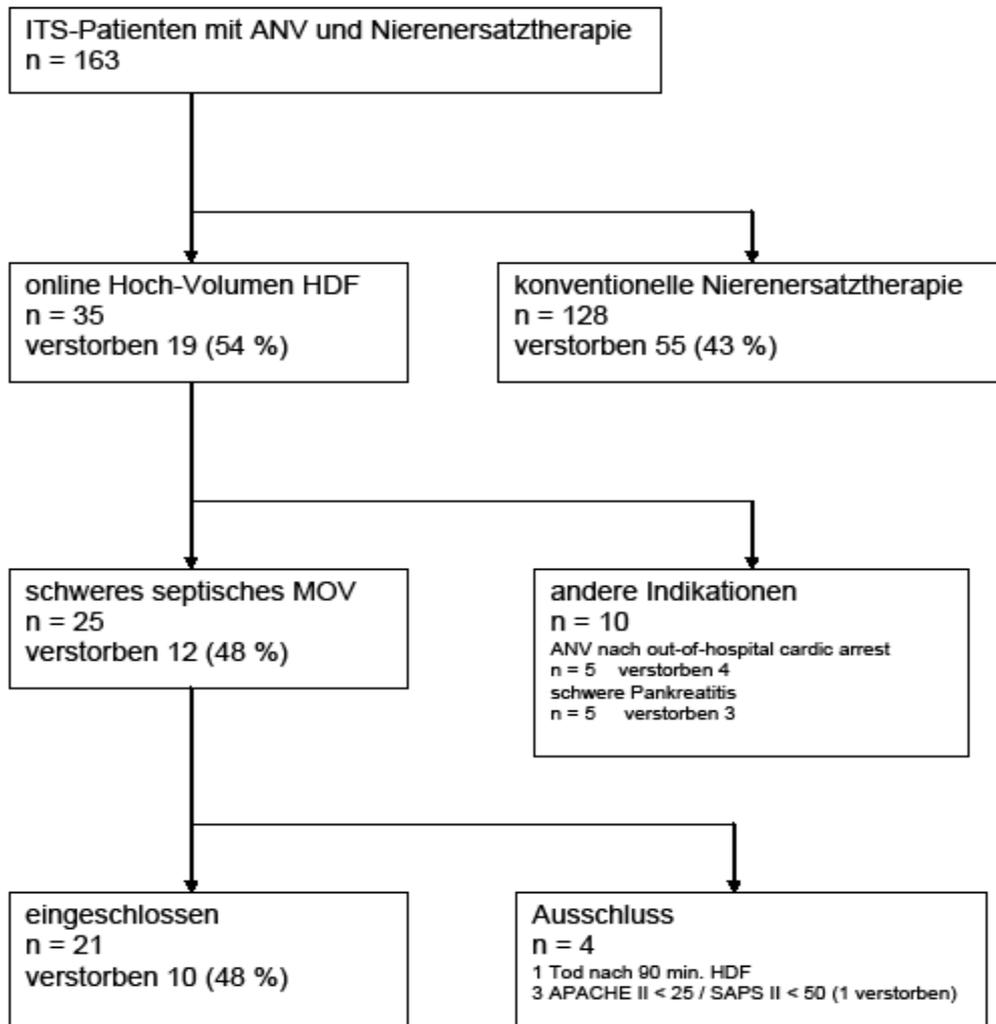


Abbildung 1: Einschluss der Patienten in die Studie. Einschlusskriterium: Mortalitätsrisiko > 50% (APACHE-II > 25, SAPS-II >50)

Die Basisdaten der 21 Patienten sind aus Tabelle 2 und 3 ersichtlich.

Tabelle 2: Patienten

| Patienten Nr. | Alter Jahre | Geschlecht | Sepsisursache |
|---------------|-------------|------------|---|
| 1. | 55 | m | Pneumonie |
| 2. | 75 | m | Peritonitis bei Cholangitis mit sekundärer Pankreatitis |
| 3. | 78 | w | Peritonitis bei Dünndarmschämie |
| 4. | 67 | m | Peritonitis nach Nahtinsuffizienz nach Duodenopankreatektomie bei Pankreas-Ca |
| 5. | 71 | w | Peritonitis bei gangränöser Cholecystitis und Ileozökalperforation |
| 6. | 72 | m | Thrombophlebitis, Abszess am Unterarm |
| 7. | 69 | m | Peritonitis nach postoperativer Nahtinsuffizienz nach Rectum-Ca |
| 8. | 57 | m | Peritonitis bei Gallenblasenempyem |
| 9. | 83 | m | Peritonitis bei phlegmonöser Cholecystitis |
| 10. | 74 | w | Infektion nach Thrombendarteriektomie A. femoralis |
| 11. | 68 | w | Peritonitis Nahtinsuffizienz nach Ileostomarückverlagerung |
| 12. | 51 | m | Peritonitis und biliäre Pankreatitis |
| 13. | 76 | m | Pleuraempyem nach Perforation einer infizierten Pankreaspseudocyste |
| 14. | 57 | w | Pyoderma gangraenosum |
| 15. | 74 | m | Peritonitis nach Magenulkusperforation |
| 16. | 48 | w | infizierter Port |
| 17. | 70 | w | Sinusitis |
| 18. | 66 | m | Pneumonie |
| 19. | 46 | m | Pneumonie |
| 20. | 71 | m | Peritonitis bei perforierter Sigmadiverticulitis |
| 21. | 87 | m | Peritonitis nach Gallenblasenperforation |

Tabelle 3: Basisdaten der Patienten

| | n = 21 |
|--|---------------|
| Alter (Jahre) | 70 (46 – 87) |
| Geschlecht (weiblich) | 7 (33 %) |
| Gewicht (kg) | 89.0 ± 15.4 |
| APACHE II | 33.6 ± 5.8 |
| SAPS II | 68.4 ± 9.3 |
| SOFA | 15.1 ± 2.7 |
| Kreatinin (µmol/l) | 349 ± 101.0 |
| Harnstoff (mmol/l) | 20.0 ± 8.1 |
| CRP (mg/dl) | 34.2 ± 10.0 |
| Leukozyten (Gpt/l) | 24.2 ± 12.1 |
| Thrombozyten (Gpt/l) | 131.5 ± 90.1 |
| Urinausscheidung in 24 h vor der 1. HDF (ml/h) | 5 (0 – 21,5) |

Alle Patienten erhielten eine Ernährung von 25 – 30 kcal/kg/d. Die tägliche Eiweißzufuhr lag bei 1,2 – 1,5 g/kg. 100 mg Vitamin B1 und 500 mg Vitamin C wurden täglich supplementiert. Die intravenöse Phosphatsubstitution richtete sich nach den täglich bestimmten Serumphosphatspiegeln und wurde individuell gestaltet. 12 Patienten erhielten Hydrocortison (3 x 100 mg/d), 3 Patienten Selen (1000 µg/d) und 1 Patient aktiviertes Protein C. Die Antibiotika-Therapie konnte in der Regel nicht zeitnah nach Spiegelbestimmungen gesteuert werden. Wegen der zu erwartenden sehr hohen Elimination während der Hoch-Volumen-

Behandlung erfolgte die Antibiotika-Therapie während der Nierenersatztherapie in voller Dosierung, wie bei Patienten ohne Einschränkung der Nierenfunktion bzw. sogar in leicht erhöhter Dosierung. Unmittelbar nach Beendigung jeder Hoch-Volumen-Behandlung erhielten die Patienten eine weitere Antibiotika-Gabe. Ein frühzeitiger Beginn der Hoch-Volumen-Hämodiafiltration wurde angestrebt. So wurde bei 14 der 21 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation mit dieser Therapie begonnen. Bei weiteren 4 Patienten lag der Behandlungsbeginn zwischen 24 und 48 Stunden nach-Aufnahme auf der Intensivstation und nur bei 3 Patienten über 48 Stunden.

2.2 Ablauf der Nierenersatztherapie

Die Nierenersatztherapie wurde als verlängerte tägliche Hoch-Volumen-Hämodiafiltration mit einer Dauer von minimal 6 Stunden und maximal 23 Stunden pro Tag durchgeführt. Die Behandlungsdauer richtete sich nach dem klinischen Schweregrad und nach organisatorischen Gegebenheiten, wie diagnostischen Untersuchungen und chirurgischen Eingriffen. Als Dialysegerät kam die AK 200 ULTRA S (Gambro, Lund, Schweden) zur Anwendung. Es wurde ein Gesamtfluss von 700 ml/min online hergestelltem, ultrareinem Dialysat und sterilem, pyrogenfreiem Substitut eingestellt. Die Temperatur der Dialysat- und Substitut-Flüssigkeit wurde auf 35.5 bis 36 °C geregelt. Die Natriumkonzentration betrug 140 mmol/l, Kalium, Kalzium und Bikarbonat wurden individuell an die Serumspiegel der Patienten angepasst. Die Wasseraufbereitung erfolgte mit dem Einzelplatzosmosegerät WRO 300 (Gambro, Lund, Schweden) akzessorisch zum Dialysegerät. Alle Patientenräume der Intensivstation sind mit einem bettseitigem Wasser- und Abwasseranschluss ausgestattet. Der Gefäßzugang erfolgte über einen 11 French Doppellumenkatheter in der Vena jugularis interna oder der Vena femoralis. Der Blutfluss wurde auf 200 ml/min eingestellt. Zur Hämodiafiltration wurde der Highflux-Dialysator Polyflux 210 H (Gambro

Dialysatoren, Hechingen) mit einer Oberfläche von 2,1 m² und einem Ultrafiltrationskoeffizienten von 85 ml/h/mmHg eingesetzt. Das Substitut wurde als Prädilutions-Infusion im Ultracontrol-Modus infundiert.

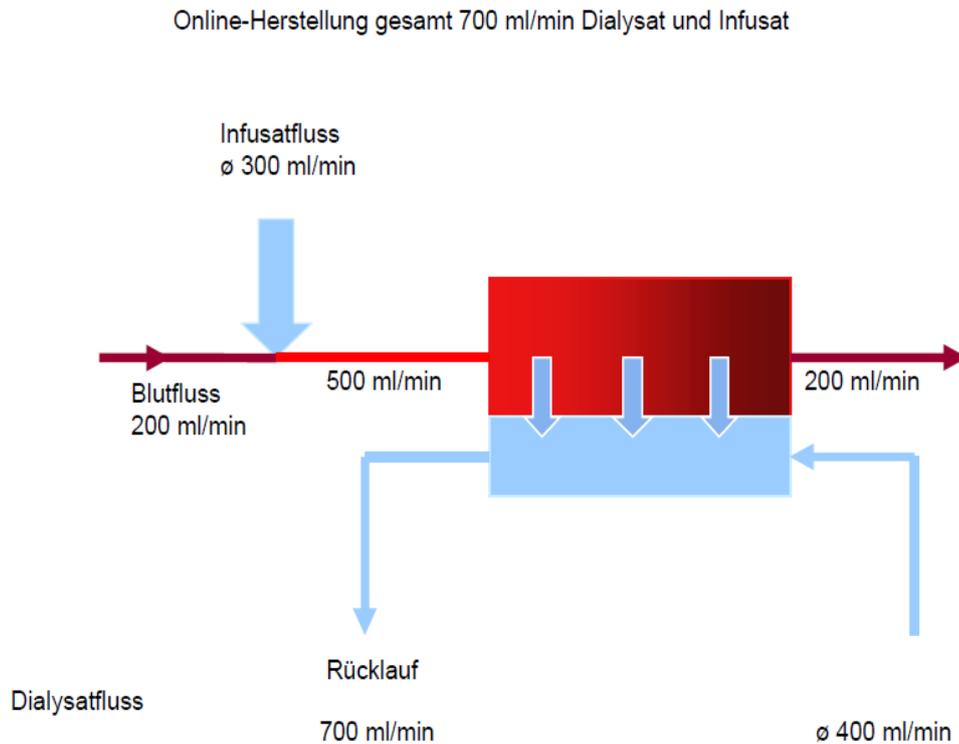


Abbildung 2: Hämodiafiltration im Prädilutions-Modus

2.3 Das Ultracontrol-System

Im Ultracontrol-Modus findet die Ultrafiltration im Rahmen einer automatisierten Drucksteuerung statt. Das Filtrationsvolumen wird dabei immer in dem technischen Maximum gehalten, das unter den jeweiligen Behandlungsbedingungen möglich ist. Im Allgemeinen wird bei einer Hämodiafiltration oder Hämofiltration mit einer Volumensteuerung gearbeitet. Das gewünschte UF-Volumen wird dabei voreingestellt. Danach steuert das Gerät den dafür erforderlichen Transmembrandruck. Die stündliche Ultrafiltrationsrate bleibt dabei über die gesamte

Behandlungszeit konstant. Da die Ultrafiltrationsleistung des Filters während der Behandlung abnimmt, kann nur das Filtrationsvolumen eingestellt werden, was auch in der letzten Behandlungsphase noch mit der vorgegebenen Ultrafiltrationsrate erreicht werden kann. Dadurch wird am Beginn der Behandlung nicht das Filtrationsvolumen erreicht, welches technisch möglich wäre. Mit einer Drucksteuerung kann dieser Nachteil ausgeglichen werden. Bei der klassischen Form der Drucksteuerung wird ein konstanter Transmembrandruck für die gesamte Behandlung eingestellt. Daraus resultiert dann das Ultrafiltrationsvolumen als variable Größe. In der Regel ist bei konstantem Transmembrandruck am Beginn der Behandlung die Ultrafiltrations-Rate höher als am Ende. Da bei dieser Form der Drucksteuerung der Transmembrandruck empirisch vorgegeben werden muss, kann dieser sich als zu hoch oder als zu niedrig erweisen. Bei einem zu niedrig eingestellten Druck wird ebenfalls, wie bei der Volumensteuerung, nicht das technisch mögliche Ultrafiltrations-Maximum erreicht. Bei einem zu hoch eingestellten Transmembrandruck droht andererseits ein vorzeitiger Rückgang der Filtrationsleistung durch den Verschluss der Filterporen.

Das Ultracontrol-System ist eine durch die Firma Gambro entwickelte automatisierte Form der Drucksteuerung, bei der der optimale Transmembrandruck unter den jeweiligen Behandlungsbedingungen über die gesamte Behandlungszeit gehalten wird. So wird gewährleistet, dass immer das unter den jeweiligen Behandlungsbedingungen (Zustand des Filters, Blut des Patienten) technische Maximum des konvektiven Austausches erreicht wird. Dazu wird am Beginn der Behandlung der Transmembrandruck stufenweise um 25 mmHg erhöht und jeweils die Zunahme der Filtrationsrate über 30 Sekunden gemessen. Kommt es dabei zu einer Steigerung der Ultrafiltrations-Rate um mindestens 10 ml/min wird der Transmembrandruck um weitere 25 mmHg erhöht. Dieser Vorgang wird bis zu dem Transmembrandruck fortgesetzt, an dem es zu keiner weiteren Zunahme der Ultrafiltration mehr kommt. Mit diesem optimalen Druck, an dem die technisch maximale Ultrafiltration unter den

jeweiligen Behandlungsbedingungen erreicht ist, arbeitet das System dann in der weiteren Behandlung. Dieser Transmembrandruck-Scan wird stündlich wiederholt, so dass über die gesamte Behandlungszeit die technisch maximale konvektive Detoxikationsleistung gegeben ist (Abbildung 3).

Schrittweise Erhöhung des TMP bis UF max erreicht ist:

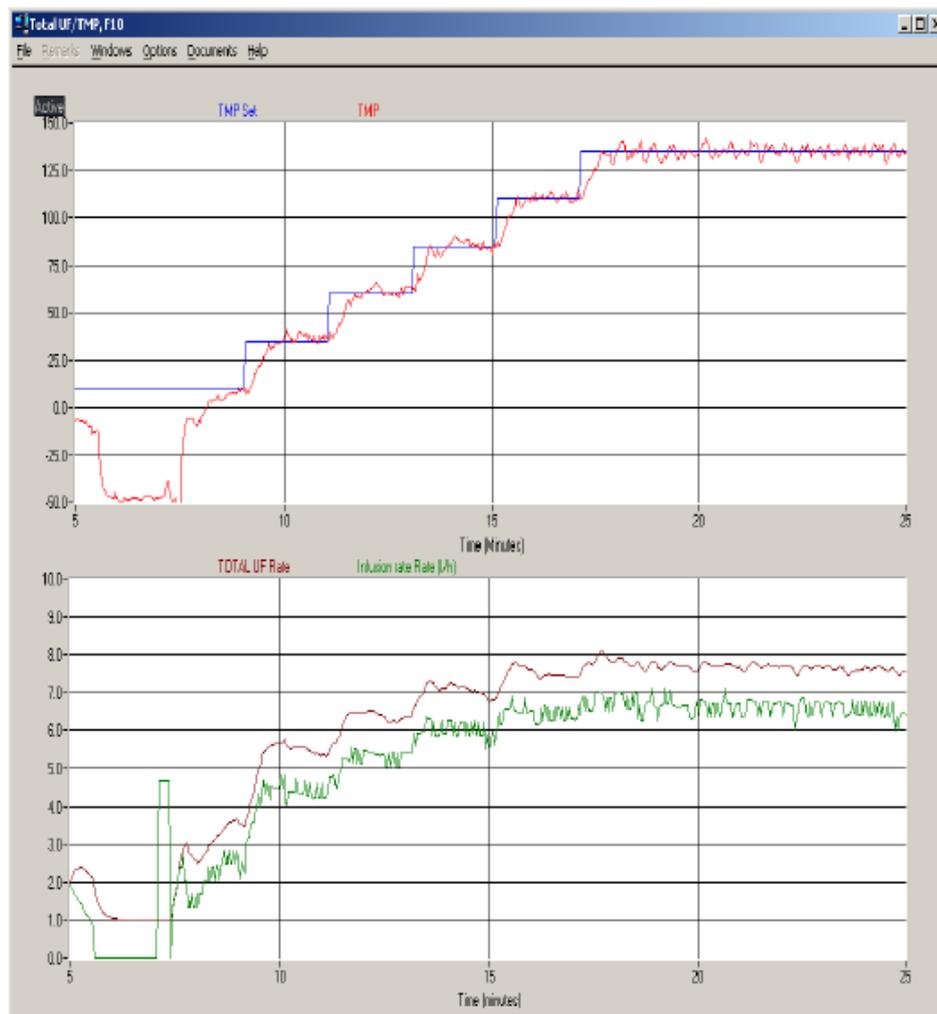


Abbildung 3: Ultracontrol-System

In der hier dargestellten Untersuchung wurde die Filtrationsrate auf maximal 500 ml/min begrenzt, der Transmembrandruck auf maximal 450

mmHg. Die Substitutionsinfusion entspricht während der Behandlung immer der aktuellen Filtrationsrate. Da diese schwankt, ist auch die Substituatrate während der Behandlung nicht konstant. Die Substituatflüssigkeit wird von den 700 ml/min Dialysatfluss abgeleitet. Der aktuelle Dialysatfluss beträgt somit immer 700 ml/min minus der aktuellen Filtrationsrate.

Das verwendete Dialysegerät AK 200 Ultra S ist standardmäßig mit einem Blutvolumen-Sensor ausgestattet. Dabei erfolgt während der Behandlung eine kontinuierliche Überwachung der relativen Veränderung des Blutvolumens durch eine optische Hämoglobin-Messung vor dem Filter. Eine Reduzierung des Plasmawassers führt zu einem relativen Anstieg der Hämoglobin-Konzentration. Dieser Anstieg wird auf dem Monitor des Dialysegerätes als relative Reduzierung des Blutvolumens (in Prozent) kontinuierlich angezeigt.

Die Antikoagulation erfolgte kontinuierlich mit unfraktioniertem Heparin in einer individuell angepassten Dosis (durchschnittlich 806 IU/h), oder in 11% (n = 32) der Behandlungen bei besonders blutungsgefährdeten Patienten mit einer regionalen Antikoagulation mit Citrat.

Die Hochvolumen-Hämodiafiltration wurde beendet, wenn sich die klinischen Parameter des Patienten besserten und die akute septische Phase überwunden war. Die Entscheidung über die Beendigung der Hochvolumen-Behandlung wurde durch die behandelnden Ärzte getroffen. Anschließend wurde die Nierenersatztherapie als tägliche Hämodialysebehandlung mit einer Dauer von 4 bis 6 Stunden bis zum Wiedereinsetzen der Nierenfunktion fortgesetzt.

2.4 Statistik

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS statistics 18 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Die Behandlungsdaten,

die die Noradrenalin-Dosis, den Blutdruck, die Herzfrequenz, die Körpertemperatur und die Beatmungsparameter betreffen, wurden mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben auf statistische Signifikanz geprüft, ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Normalverteilte Daten sind als Mittelwerte zu- und abzüglich der Standardabweichung angegeben. Alle anderen Daten, die keiner Normalverteilung unterliegen, sind als Medianwerte und Wertebereich (Range) dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Behandlungsdaten

Die Behandlungsdaten sind in Tabelle 4 dargestellt. Bei den 21 eingeschlossenen Patienten wurden insgesamt 289 Hoch-Volumen-Hämodiafiltrationsbehandlungen auf einer täglichen Basis durchgeführt. Im Mittel erfolgten 10 (2-49) Hoch-Volumen-Behandlungen pro Patient. Die durchschnittliche tägliche Behandlungsdauer betrug 10:15 Stunden (6-23). Pro Behandlung wurden durchschnittlich 173 Liter (75 – 439 l) ausgetauscht. Das entspricht einer stündlichen Austauschrate von 17,8 Liter ($\pm 3,7$ l) bzw. bezogen auf das Körpergewicht von 208 ± 66 ml/kg/h. Als Maximum wurden Austauschmengen von 439 Liter pro Tag und 26,6 Liter pro Stunde erreicht.

Bei 6 Patienten kam es bei insgesamt 15 Behandlungen zu einem Clotting im Blutsystem.

Die Serumspiegel von Kreatinin, Harnstoff und Phosphat lagen vor den jeweiligen Hoch-Volumen-Behandlungen bei

Kreatinin : $173,7 \pm 62,4$ $\mu\text{mol/l}$

Harnstoff : $8,98 \pm 3,5$ $\mu\text{mol/l}$

Phosphat : $1,07 \pm 0,31$ $\mu\text{mol/l}$.

Bei 14 Patienten wurde zu irgendeinem Zeitpunkt trotz Phosphatsubstitution eine Hypophosphatämie ($<0,8$ mmol/l) beobachtet.

Tabelle 4: Behandlungsdaten

| | |
|--|----------------|
| Hoch-Volumen-HDF- Behandlungen | n = 289 |
| Dauer (h:min) | 10:15 (6 – 23) |
| Konvektiver Volumenaustausch pro Behandlung (l) | 173 (75 – 439) |
| Konvektiver Volumenaustausch pro Stunde (l/h) | 17.8 ± 3.7 |
| Konvektiver Volumenaustausch pro Körpergewicht (ml/kg/h) | 208 ± 66 |
| tägliche Pre-HV-HDF-Parameter | |
| Kreatinin (µmol/l) | 173.7 ± 62.4 |
| Harnstoff (mmol/l) | 8.98 ± 3.5 |
| Phosphat (mmol/l) | 1.07 ± 0.31 |

3.2 Patientenüberleben

Das Patientenüberleben ist in Abbildung 4 und in Tabelle 5 dargestellt. Die 28-Tage-Mortalität lag bei 19% (4/21). 9 Patienten starben bis zum 60. Tag (43%). Die 90-Tage-Mortalität lag bei 48% (10/21), verglichen mit der erwarteten Mortalität von 81% gemäß APACHE-II-Score und SAPS-II-Score [67][68]. 3 Patienten verstarben erst nach Beherrschung der Sepsis und nach Wiedererlangung der Nierenfunktion.

Bei allen überlebenden Patienten kehrte die Nierenfunktion zurück. Der mediane Serumkreatininspiegel bei Krankenhausentlassung lag bei 97 µmol/l (53 – 299).

Die Einzelheiten der Behandlungsergebnisse der 21 Patienten sind aus der Tabelle 5 ersichtlich. Die Dauer der Behandlung mit der Hoch-Volumen-Hämodiafiltration, die Gesamtdauer der Nierenersatztherapie und die Verweildauer auf der Intensivstation sind in Tabelle 6 dargestellt.

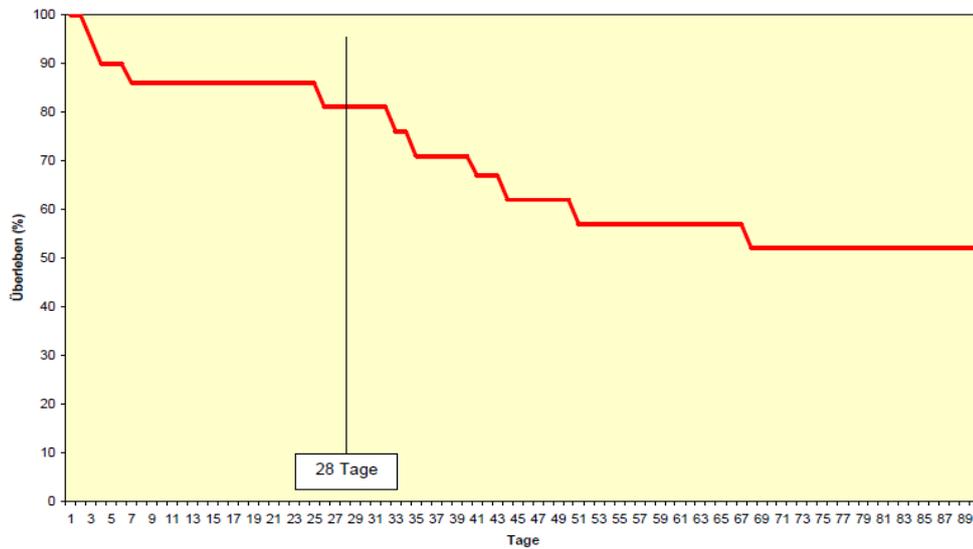


Abbildung 4: Überlebensraten (Kaplan-Meier [69]) nach Beginn der Hoch-Volumen-Hämodiafiltration

Tabelle 5: Patientenüberleben

| Patienten Nr. | APACHE II | SAPS II | Dauer der HV-HDF Tage | verstorben n. Tagen | Überleben ITS-Verweildauer Tage | Kreatinin bei Krankenhausentlassung $\mu\text{mol/l}$ |
|---------------|-----------|---------|-----------------------|---------------------|---------------------------------|---|
| 1. | 34 | 67 | 10 | | 107 | 97 |
| 2. | 38 | 71 | 34 | 34 | | |
| 3. | 38 | 85 | 39 | 40 | | |
| 4. | 28 | 56 | 24 | 25 | | |
| 5. | 26 | 75 | 49 | 50 | | |
| 6. | 32 | 64 | 4 | | 76 | 246 |
| 7. | 31 | 68 | 14 | 43 | | |
| 8. | 47 | 77 | 3 | 3 | | |
| 9. | 39 | 79 | 8 | | 66 | 202 |
| 10. | 30 | 74 | 10 | 32 | | |
| 11. | 29 | 60 | 7 | | 32 | 88 |
| 12. | 27 | 59 | 14 | | 139 | 71 |
| 13. | 35 | 63 | 12 | | 65 | 97 |
| 14. | 44 | 68 | 5 | | 128 | 132 |
| 15. | 37 | 70 | 5 | 6 | | |
| 16. | 27 | 64 | 3 | | 16 | 53 |
| 17. | 27 | 67 | 6 | 68 | | |
| 18. | 28 | 48 | 9 | | 62 | 299 |
| 19. | 38 | 61 | 21 | | 49 | 88 |
| 20. | 32 | 78 | 10 | | 49 | 167 |
| 21. | 39 | 84 | 2 | 2 | | |

Tabelle 6: Behandlungsdauer mit der Hoch-Volumen-HDF-Therapie, Gesamtdauer der Nierenersatztherapie und Verweildauer auf der ITS

| | | |
|--------------------------------|------|-----------------|
| Dauer der HV-HDF-Behandlung | | |
| alle Patienten | 10 | (2 – 49) Tage |
| überlebende Patienten | 9 | (3 – 21) Tage |
| verstorbene Patienten | 24 | (2 – 49) Tage |
| Dauer der Nierenersatztherapie | | |
| alle Patienten | 29 | (2 – 49) Tage |
| überlebende Patienten | 24 | (4 – 45) Tage |
| verstorbene Patienten | 31.5 | (2 – 49) Tage |
| Verweildauer auf der ITS | | |
| alle Patienten | 49 | (2 – 139) Tage |
| überlebende Patienten | 65 | (16 – 139) Tage |
| verstorbene Patienten | 33 | (2 – 68) Tage |

3.3 Klinische Verträglichkeit

Während der 289 Behandlungen stieg der mittlere arterielle Blutdruck (mean arterial pressure bzw. MAP) von $85,9 \pm 8,3$ auf $90,9 \pm 12,9$ mmHg signifikant an ($p < 0,001$), obwohl bei 41 Prozent der Behandlungen die Noradrenalin-Dosis reduziert wurde. Der Verlauf von Blutdruck, Noradrenalin-Dosis, Herzfrequenz, Körpertemperatur, positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) und inspiratorischer Sauerstoff-Fraktion (FiO₂) wurden während der ersten 4 Behandlungstage gesondert untersucht. Das Behandlungsverfahren erwies sich insbesondere in der Initialphase des septischen Multiorganversagens als klinisch sehr gut

verträglich. Während sich die Kreislaufsituation hinsichtlich Blutdruck, Nordadrenalinbedarf und Herzfrequenz deutlich verbesserte, zeigten die Beatmungsparameter keine Veränderungen während der einzelnen Behandlungen.

3.3.1 Blutdruck

Während der beiden ersten Behandlungen stieg der Blutdruck jeweils signifikant an. Der Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes zwischen dem Beginn der ersten Behandlung und dem Ende der vierten Behandlung war hoch signifikant ($P = 0,004$). Der Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes während der ersten 4 Behandlungstage ist in Abbildung 5 und Tabelle 7 dargestellt.

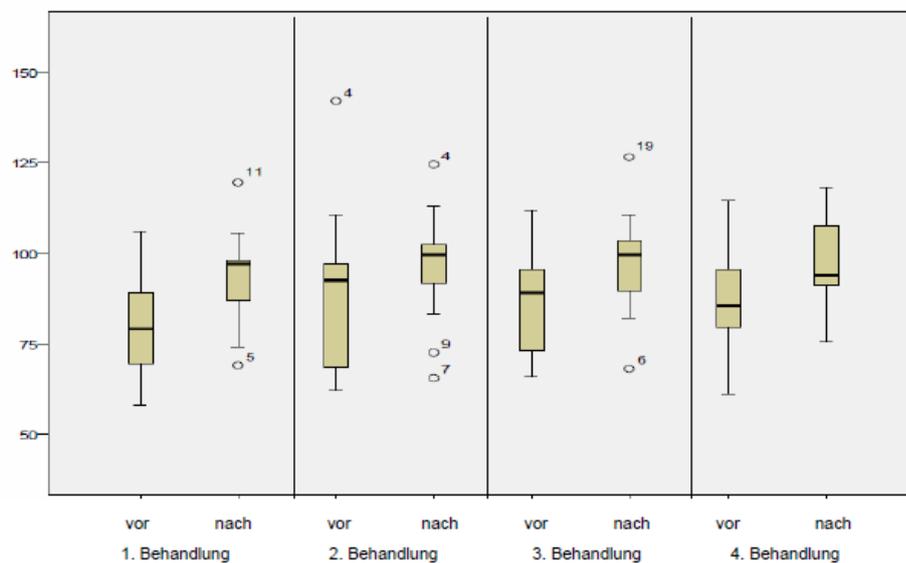


Abbildung 5: Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP in mmHg) während der ersten 4 Behandlungen

Tabelle 7: Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdruckes (mmHg) während der ersten 4 Behandlungen

| | | Mittelwert | (95 % CI) | P |
|---------------|------|------------|----------------|-------|
| 1. Behandlung | vor | 80,1 | (72,6 – 87,7) | 0,022 |
| | nach | 93,1 | (87,0 – 99,2) | |
| 2. Behandlung | vor | 86,5 | (75,3 – 99,2) | 0,040 |
| | nach | 96,4 | (89,2 – 103,7) | |
| 3. Behandlung | vor | 88,0 | (81,0 – 95,0) | 0,123 |
| | nach | 96,9 | (90,0 – 103,9) | |
| 4. Behandlung | vor | 87,4 | (80,1 – 94,9) | 0,218 |
| | nach | 95,6 | (88,8 – 102,3) | |

3.3.2 Noradrenalinbedarf

Zu dem Blutdruckanstieg während der Behandlungen kam es, obwohl die Noradrenalin-Dosis während der Behandlungen leicht gesenkt werden konnte. Die Verringerung der Noradrenalin-Dosis zwischen dem Beginn der ersten Behandlung und dem Ende der vierten Behandlung war signifikant ($p = 0,012$). Die Entwicklung des Noradrenalinbedarfes während der ersten 4 Behandlungen ist aus Abbildung 6 und Tabelle 8 ersichtlich.

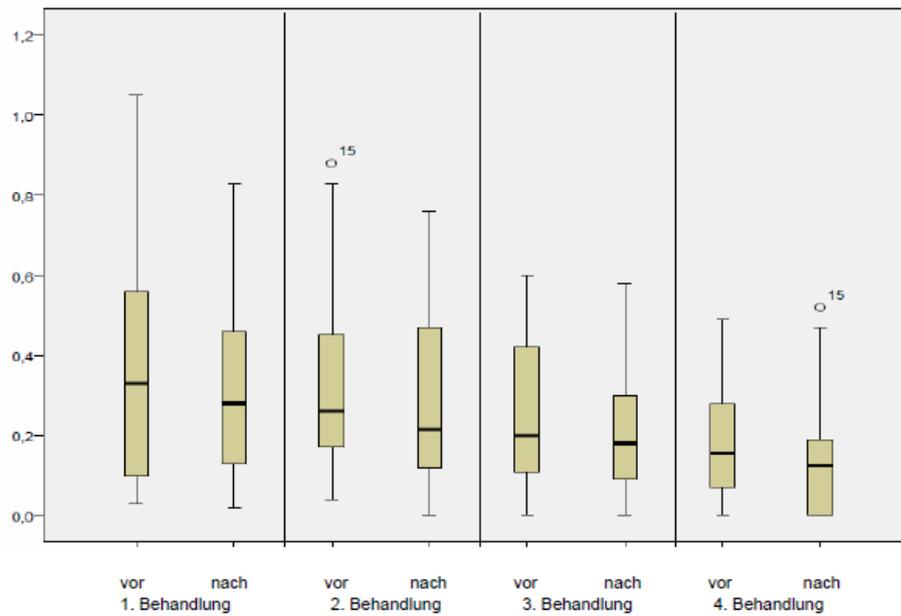


Abbildung 6: Veränderungen der Noradrenalin-Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) während der ersten 4 Behandlungen

Tabelle 8: Veränderungen der Noradrenalin-Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) während der ersten 4 Behandlungen

| | | Mittelwert | (95 % CI) | P |
|---------------|------|------------|---------------|-------|
| 1. Behandlung | vor | 0,35 | (0,20 – 0,49) | 0,817 |
| | nach | 0,31 | (0,18 – 0,44) | |
| 2. Behandlung | vor | 0,33 | (0,20 – 0,46) | 0,653 |
| | nach | 0,28 | (0,17 – 0,39) | |
| 3. Behandlung | vor | 0,24 | (0,14 – 0,34) | 0,525 |
| | nach | 0,20 | (0,11 – 0,29) | |
| 4. Behandlung | vor | 0,19 | (0,12 – 0,27) | 0,462 |
| | nach | 0,16 | (0,08 – 0,24) | |

3.3.3 Herzfrequenz

Parallel mit dem Anstieg des Blutdruckes kam es während der Hoch-Volumen-Hämodiafiltration zu einer Senkung der Herzfrequenz. Die Herzfrequenz vor der ersten und nach der vierten Behandlung unterschied sich signifikant. ($p = 0,003$). Die Veränderungen der Herzfrequenz während der ersten 4 Behandlungen zeigen Abbildung 7 und Tabelle 9.

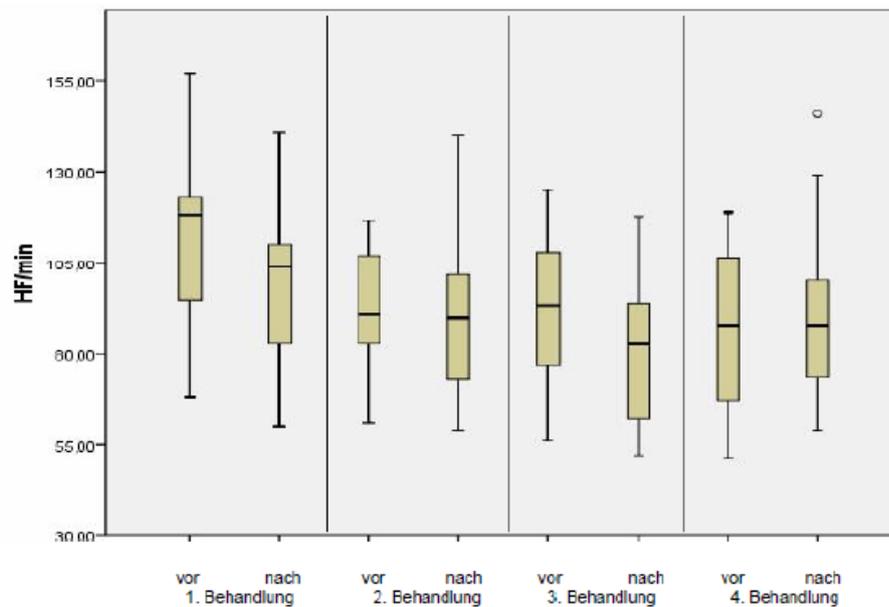


Abbildung 7: Veränderungen der Herzfrequenz (f/min) während der ersten 4 Behandlungen

Tabelle 9: Veränderungen der Herzfrequenz (f/min) während der ersten 4 Behandlungen

| | | Mittelwert | (95 % CI) | P |
|---------------|------|------------|-----------------|-------|
| 1. Behandlung | vor | 111,7 | (100,6 – 122,8) | 0,004 |
| | nach | 100,4 | (90,7 – 110,1) | |
| 2. Behandlung | vor | 91,5 | (83,6 – 99,4) | 0,334 |
| | nach | 91,3 | (80,2 – 102,4) | |
| 3. Behandlung | vor | 92,1 | (82,5 – 101,6) | 0,003 |
| | nach | 81,5 | (71,2 – 91,8) | |
| 4. Behandlung | vor | 86,3 | (75,1 – 97,4) | 0,587 |
| | nach | 89,9 | (77,2 – 102,7) | |

3.3.4 Körpertemperatur

Durch die einzelnen Behandlungen kam es zu einem Absinken der Körpertemperatur. Die Temperaturen von Dialysat und Infusat waren auf 35,5 °C bis 36 °C vorgegeben. Im Verlauf der ersten 3 Hoch-Volumen Behandlungen war die behandlungsassoziierte Senkung der Körpertemperatur signifikant. Die Temperaturen vor der ersten und nach der vierten Behandlung unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,173$). Die Veränderungen der Körpertemperatur während der ersten 4 Behandlungen sind in Abbildung 8 und Tabelle 10 dargestellt.

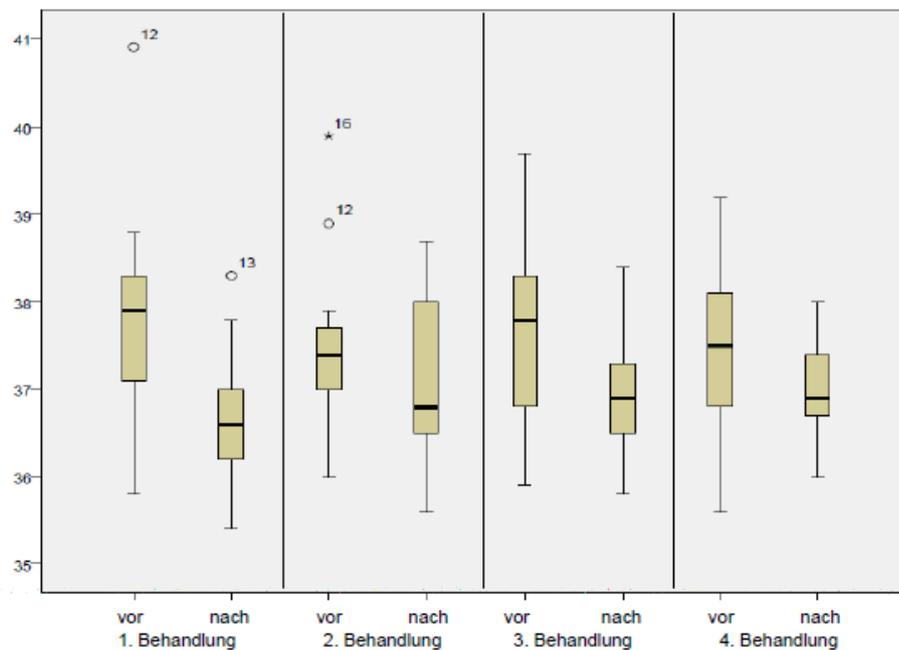


Abbildung 8: Veränderungen der Körpertemperatur (°C) während der ersten 4 Behandlungen

Tabelle 10: Veränderungen der Körpertemperatur (°C) während der ersten 4 Behandlungen

| | | Mittelwert | (95 % CI) | P |
|---------------|------|------------|---------------|-------|
| 1. Behandlung | vor | 37,7 | (37,2 – 38,2) | 0,001 |
| | nach | 36,7 | (36,3 – 37,1) | |
| 2. Behandlung | vor | 37,4 | (37,0 – 37,8) | 0,015 |
| | nach | 36,9 | (36,5 – 37,4) | |
| 3. Behandlung | vor | 37,5 | (37,0 – 38,0) | 0,005 |
| | nach | 36,8 | (36,4 – 37,2) | |
| 4. Behandlung | vor | 37,3 | (36,9 – 37,7) | 0,116 |
| | nach | 37,0 | (36,7 – 37,3) | |

3.3.5 Beatmung

Hinsichtlich der untersuchten Beatmungsparameter PEEP (positiver endexpiratorischer Druck) und FiO₂ (inspiratorische Sauerstoff-Fraktion) kam es während der einzelnen Hoch-Volumen-Hämodiafiltrationsbehandlungen zu keinen Veränderungen. Die Unterschiede bezüglich des PEEP im Vergleich vor der ersten und vor der vierten Behandlung waren nicht signifikant (p= 0,197). Lediglich im Vergleich vor der ersten und nach der vierten Behandlung verbesserte sich die Oxygenierung (FiO₂) signifikant (p = 0,027). Die Veränderungen des PEEP und der FiO₂ während der ersten 4 Behandlungen sind in den Tabellen 11 und 12 dargestellt.

Tabelle 11: Veränderungen PEEP (cmH₂O)

| | | Mittelwert (95 % CI) | | P |
|---------------|------|----------------------|---------------|-------|
| 1. Behandlung | vor | 11,8 | (10,7 – 12,9) | 0,317 |
| | nach | 11,9 | (10,8 – 12,9) | |
| 2. Behandlung | vor | 12,1 | (10,9 – 13,3) | 1,0 |
| | nach | 12,1 | (10,9 – 13,3) | |
| 3. Behandlung | vor | 12,1 | (11,1 – 13,2) | 0,317 |
| | nach | 12,3 | (11,2 – 13,3) | |
| 4. Behandlung | vor | 12,2 | (11,1 – 13,3) | 1,0 |
| | nach | 12,2 | (11,1 – 13,3) | |

Tabelle 12: Veränderungen FiO₂

| | | Mittelwert | (95 % CI) | P |
|---------------|------|------------|---------------|-------|
| 1. Behandlung | vor | 0,60 | (0,50 – 0,70) | 0,344 |
| | nach | 0,58 | (0,49 – 0,66) | |
| 2. Behandlung | vor | 0,56 | (0,48 – 0,64) | 0,180 |
| | nach | 0,55 | (0,47 – 0,64) | |
| 3. Behandlung | vor | 0,53 | (0,45 – 0,61) | 0,180 |
| | nach | 0,52 | (0,44 – 0,60) | |
| 4. Behandlung | vor | 0,50 | (0,44 – 0,56) | 0,180 |
| | nach | 0,49 | (0,43 – 0,54) | |

3.4 Ultrafiltration und Monitoring des Blutvolumens

In der Initialphase des septischen Schocks bestand bei den meisten Patienten ein Volumenmangel, so dass auf eine Netto-Ultrafiltration verzichtet wurde. Die Veränderungen des relativen Blutvolumens während der Behandlungen an den ersten 4 Tagen konnte bei 66 der 78 Behandlungen ausgewertet werden. Bei 12 Behandlungen erhielten die Patienten Bluttransfusionen, so dass aus methodischen Gründen in diesen Fällen keine sichere Aussage über die tatsächlichen Änderungen des Blutvolumens möglich war. Bei den 66 auswertbaren Behandlungen war bei 26 Behandlungen keine Ultrafiltration geplant. Bei 40 Behandlungen war eine Netto-Ultrafiltration von median 1000 ml (400 bis 3 000 ml) vorgesehen. Bei den 40 Behandlungen mit einer geplanten Netto-

Ultrafiltration kam es zu einer Verminderung des Blutvolumens um 6,5 % ($\pm 5,4\%$), so dass die Ultrafiltrationsrate entsprechend angepasst wurde. Bei den 26 Behandlungen ohne Netto-Ultrafiltration kam es sogar zu einer Verminderung des Blutvolumens um 8,3 % ($\pm 7,3\%$) obwohl den Patienten während der Behandlung median 2375 ml (950 - 8700 ml) infundiert wurden. Durch das Blutvolumen-Monitoring wurden interne Verluste infolge des Kapillarlecks im septischen Schock von bis zu 8 Liter ermittelt. Die Nutzung der kontinuierlichen Messung der Veränderungen des relativen Blutvolumens gestattete während der Nierenersatztherapie eine situationsgerechte Korrektur des aktuellen Blutvolumens. Tabelle 13 zeigt die Ultrafiltrationsvolumina während der ersten 4 Behandlungen. Aus Tabelle 14 ist ersichtlich, in welcher Weise die Ultrafiltrationsrate in Zusammenhang mit den Ergebnissen der kontinuierlichen Blutvolumen-Messung verändert wurde.

Tabelle 13: Netto-Ultrafiltration während der ersten 4 Behandlungen

| | Behandlungen ohne Netto-Ultrafiltration in % | Behandlungen mit Netto-Ultrafiltration in Liter [Median (Range)] |
|---------------|--|--|
| 1. Behandlung | 80 | 1,0 (0,2 – 1,5) |
| 2. Behandlung | 57 | 1,0 (0,2 – 2,6) |
| 3. Behandlung | 20 | 0,6 (0,1 – 3,0) |
| 4. Behandlung | 20 | 1,1 (0,1 – 4,4) |

Tabelle 14: Veränderungen der Ultrafiltrationsziele in Abhängigkeit von der Blutvolumen-Messung bei 40 Behandlungen mit geplanter Netto-Ultrafiltration

| | | | |
|------|----------------------------------|--------|------------------|
| 23 x | UF-Ziel beibehalten und erreicht | | |
| 10 x | UF-Ziel gesenkt um median | 480 ml | (200 – 700 ml) |
| 7 x | UF-Ziel erhöht um median | 840 ml | (200 – 2 400 ml) |

3.5 Kosten

Die Materialkosten pro Behandlung lagen etwa bei 35 Euro. Sie entsprechen etwa denen einer chronischen Hämodialysebehandlung. Lediglich der Konzentratverbrauch war bedingt durch die verlängerte Behandlungsdauer etwas höher und es wurde eine zweite, in einigen Fällen sogar eine dritte Bikarbonatkartusche benötigt.

4. Diskussion

Die 3. Internationale Consensus-Konferenz der Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) befand, dass es gegenwärtig eine eindeutige biologische Rationale für den Einsatz von extrakorporalen Blutreinigungsverfahren in der Behandlung der Sepsis gibt [70]. Patienten mit einem akuten Nierenversagen und Sepsis sollten anders behandelt werden als Patienten mit einem akuten Nierenversagen ohne Sepsis. Von einem Hoch-Volumen-Plasmawasseraustausch könnten insbesondere Patienten mit einem schweren septischen Schock profitieren. Die zukünftige Entwicklung sollte zu sicheren, technisch einfacheren und effektiven Verfahren führen mit dem Ziel einer bequemeren klinischen Handhabung und einer weiteren Verbreitung der Anwendbarkeit. Damit eröffneten sich Möglichkeiten, die klinische Effektivität der Nierenersatztherapie bei Sepsis zu verbessern [71]. Diese Kriterien erfüllt die hier dargestellte Studie. Bei der Behandlung kamen ausschließlich Geräte und Verbrauchsmaterialien zum Einsatz, wie sie in einer konventionellen Dialyseeinheit vorhanden sind und auch bei der Durchführung der chronischen Hämodialyse verwandt werden. Das Equipment ist sicher und das Dialysepersonal im täglichen Umgang mit dem Verfahren vertraut. Das in dieser Studie angewendete tägliche intermittierende Verfahren erwies sich als sehr flexibel und konnte den praktischen Erfordernissen angepasst werden. Insbesondere in den ersten Tagen wurde die Behandlung zeitlich verlängert. Sie entsprach damit nahezu einer kontinuierlichen Behandlung [72]. Andererseits konnte die Behandlungszeit im Bedarfsfall für wichtige diagnostische und therapeutische Maßnahmen verkürzt werden.

4.1 Verträglichkeit

Unter der verlängerten intermittierenden Behandlung gelang es, die hämodynamischen Verhältnisse zu stabilisieren und die notwendige

Noradrenalin-Dosis zu senken. Dies ist aus früheren Untersuchungen der Hoch-Volumen-Hämofiltration bekannt [55][58][73]. In den Intervallen zwischen den Behandlungen kam es graduell zu einer Verschlechterung der Hämodynamik. Die hämodynamischen Verhältnisse zeigten sich insgesamt während der Hoch-Volumen-HDF stabiler, als außerhalb der Nierenersatztherapie. Die präsentierten Daten zeigen, dass mit einem verlängerten intermittierenden täglichen Verfahren zumindest die gleiche Kreislaufstabilität wie mit der kontinuierlichen Nierenersatztherapie erreichbar ist. Die relativ niedrige Temperatur von Dialysat und Infusat kann erheblich zur Kreislaufstabilität beitragen [74]. Die Hoch-Volumen-Therapie ermöglicht eine optimale Kontrolle von Blut- und Körpertemperatur. Mit dem Online-Gerät lässt sich die Temperatur während der Behandlung problemlos entsprechend den klinischen Erfordernissen regulieren. Ein positiver Einfluss auf die Beatmungsparameter konnte für die Einzelbehandlungen nicht nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen [58][73][75].

4.2 Überleben

Ein höheres 28-Tage-Überleben als bei den in dieser Studie untersuchten Patienten (Abbildung 4) wurde bisher nicht beschrieben. Ein Vergleich mit den Daten der BEST-Kidney-Studie [1] zeigt ein deutlich besseres Überleben der hier untersuchten Patienten, insbesondere in der Frühphase der Sepsis (Abbildung 9).

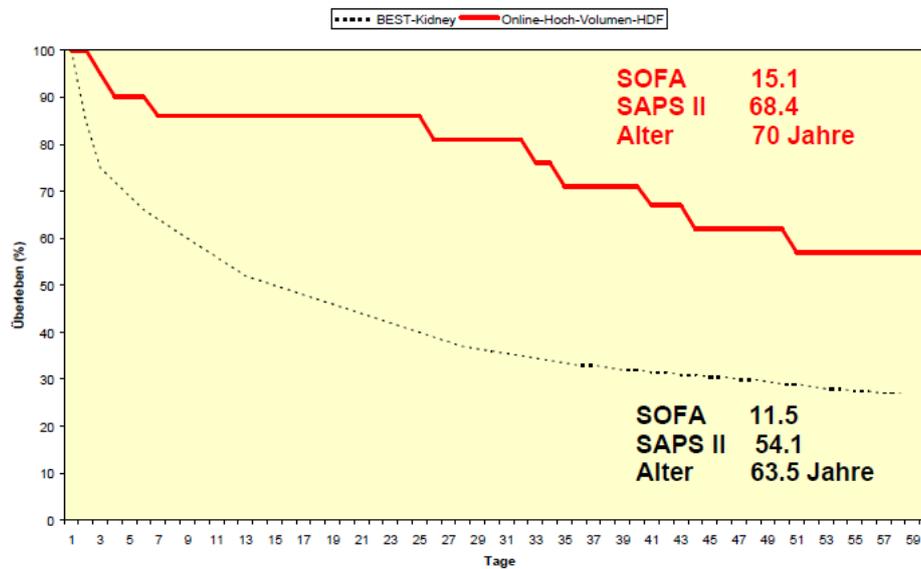


Abbildung 9: Überlebensraten der Patienten dieser Studie vs. BEST-Kidney [1]

In der BEST-Kidney-Studie mit einer konventionellen Nierenersatztherapie verstarben 2 Drittel der Patienten innerhalb von 28 Tagen. Auch gegenüber den bisher publizierten Studien mit einem Plasmawasseraustausch von über 50 ml/kg/h, ein als „very-high-volume-haemofiltration“ bezeichnetes Verfahren [31], hatten die Patienten der hier präsentierten Studie ein deutlich besseres Überleben (Tabelle 15). In der Literatur wird in 4 Studien über den Einsatz eines Very-high-volume-Verfahrens bei schwerem septischem Multiorganversagen mit akutem Nierenversagen berichtet [57][58][64][73].

Tabelle 15: Vergleich der Online-HDF mit den bisher publizierten very high volume HF Studien (UF > 50 ml/kg/h)

| Referenz | Anzahl der Patienten | UF-Rate ml/kg/ h | Dauer | SOFA | SAPS II | APACHE II | 28-Tage-Mortalität | Hospitalmortalität |
|---------------------------|----------------------|------------------|---------------------------------|------|---------|-----------|--------------------|--------------------|
| Joannes-Boyau et al. [73] | 24 | 60 | 96 h | 10,2 | - | - | 46 % | 54 % |
| Honore et al. [57] | 20 | 116 | 4 h | - | 67,5 | 31 | 55 % | - |
| Ratanarat et al. [58] | 15 | 85 | 6 h x 3,4 d (+18 h CVVH/d) | 14,2 | 62 | 31,2 | 47 % | - |
| Cornejo et al. [64] | 20 | 100 | 12 h | 13,3 | - | 26,1 | - | 40 % |
| eigene Untersuchung | 21 | 208 | 10,25 h x 13,8 d (= ø 141 h) | 15,1 | 68,4 | 33,6 | 19 % | 48 % |

Mit einer Untersuchung von Oudemans-van Straaten besteht eine begrenzte Vergleichbarkeit (~50 ml/kg/h) [65]. Hier lag allerdings nur bei einer Subgruppe der Patienten eine Sepsis vor und es befanden sich nicht alle Patienten in einem septischen Schock.

Das in der hier vorliegenden Studie dargestellte Patientengut ist hoch selektioniert. Dies zeigt sich an der nur geringen Zahl von 21 eingeschlossenen Patienten in einem Zeitraum von 27 Monaten (unter Berücksichtigung der 3-monatigen Nachbeobachtungszeit). Die eingeschlossenen Patienten hatten ein Mortalitätsrisiko von über 50 Prozent und wiesen damit die höchste Sterbewahrscheinlichkeit im Vergleich mit den anderen genannten Untersuchungen auf (Tabelle 15). Sie stellen somit eine Negativauswahl dar. Dies zeigt sich auch an der Schwere des Nierenversagens, das selbst bei den überlebenden Patienten eine Nierenersatztherapie von durchschnittlich fast 4 Wochen erforderlich machte (Tabelle 6).

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde, wie auch in den vergleichbaren Studien [57][58][64][73] früh mit der Hoch-Volumen-Therapie begonnen. Bei 2 Dritteln unserer Patienten begann die Nierenersatztherapie am ersten Tag des Aufenthaltes auf der Intensivstation, bei insgesamt 86 Prozent in den ersten beiden Tagen.

4.3 Behandlungsdauer

Ein wesentlicher Unterschied zu anderen Untersuchungen bestand in der Dauer der Hoch-Volumen-Behandlung. In der hier dargestellten Untersuchung gab es keine zeitliche Begrenzung. Die Hoch-Volumen-Hämodiafiltration wurde bis zur sicheren Beherrschung der Sepsis bzw. bis zum Tod des Patienten fortgesetzt. Fast alle anderen vergleichbaren Studien hatten ein zeitliches Limit für die Hoch-Volumen-Therapie bzw. es wurde nur eine initiale Very-high-volume-Behandlung durchgeführt [57][64]. Ratanarat et al. [58] führten die Hoch-Volumen-Hämodiafiltration als tägliche Puls-Therapie über jeweils 6 Stunden durch. In den übrigen 18 Stunden erhielten die Patienten eine konventionelle kontinuierliche Nierenersatztherapie mit einer Dosis von 48 ml/kg/h. Die Protokolle der Studien von Ratanarat et al. [58] und Oudemans-van Straaten et al. [65] waren zwar zeitlich unbegrenzt. Die durchschnittliche

Behandlungsdauer betrug allerdings nur 3,4 bzw. 3 Tage. Morgera et al. [76] verglichen in einer randomisierten Studie an Patienten mit einem septischen Nierenversagen die Behandlung mit einer kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration und Nutzung einer großporigen High-cutoff-Membran mit der Hämofiltrationsbehandlung mit einer konventionellen Membran. Die Anwendung der High-cutoff-Membran war auf 48 Stunden begrenzt. Mit der großporigen Membran konnten zwar mehr IL-6 und IL1ra (IL-1 receptor antagonist) eliminiert und der Bedarf an Noradrenalin reduziert werden. Bezüglich der 28-Tage-Mortalität bestand jedoch in beiden Gruppen kein Unterschied (60% bzw. 61%). In der Untersuchung von Joannes-Boyau et al. [73] war die Anwendung einer Hoch-Volumen-Hämofiltration bei septischen Patienten auf 96 Stunden beschränkt. Auch im Protokoll von der vom gleichen Autor initiierten IVOIRE-Studie [63] ist nur eine 96-stündige Hoch-Volumen-Hämofiltration vorgesehen.

Die Beherrschung der septischen Situation innerhalb von 4 Tagen stellte in der hier präsentierten Arbeit eine Ausnahme dar und gelang nur bei einer Patientin. Hier lagen besonders günstige Bedingungen vor. Der septische Primärherd, ein infiziertes venöses Port-System, konnte bei dieser jüngsten Patientin sofort vollständig chirurgisch saniert werden. Die überlebenden Patienten mussten durchschnittlich 9 Tage mit der Hoch-Volumen-Hämodiafiltration behandelt werden, maximal 21 Tage.

Der klinische Zustand von Patienten, bei denen eine Sanierung des septischen Primärherdes nicht gelang, konnte unter der Hoch-Volumen-Hämodiafiltration erstaunlich lange stabilisiert werden. Im initialen septischen Schock verstarben nur 3 Patienten. Die meisten Todesfälle waren nicht in der Frühphase sondern erst in der 5. bis 7. Behandlungswoche zu verzeichnen. Bei allen diesen Patienten gelang es nicht, den septischen Herd chirurgisch zu sanieren. Hier erreicht die Hoch-Volumen-Hämodiafiltration als adjunktive Sepsis-Therapie ihre Grenzen.

4.4 Behandlungsverfahren

In vergleichbaren Studien zur Nierenersatztherapie bei Sepsis kamen bisher keine Hämofiltrationsverfahren zur Anwendung [57][58][64][73]. In der hier dargestellten Arbeit wurde die Hoch-Volumen-Therapie als Hämodiafiltration mit einem sehr hohen

Dialysatfluss von durchschnittlich 400 ml/min durchgeführt. Ob mit der Erweiterung um die diffusive Komponente eine verstärkte Elimination relevanter kleinerer Moleküle und damit eine Prognoseverbesserung der Sepsis erreicht werden kann, bleibt offen. Ein verbessertes Überleben bei kritisch kranken Patienten im Nierenversagen (~60% mit Sepsis) unter Hämodiafiltration, verglichen mit Hämofiltration konnte bereits gezeigt werden [77]. Ein weiterer wesentlicher Unterschied zu anderen bisher durchgeführten Hoch-Volumen-Untersuchungen besteht in der Höhe der konvektiven Dosis. Ein Plasmawasseraustausch von 208 ml/kg/h wurde bisher noch nicht beschrieben. Die höchsten Ultrafiltrationsraten von 12,5 l/h (bis zu 200 ml/kg/h bei Patienten bis 60 kg) für eine Dauer von 8 Stunden erreichten Laurent et al. [78]. Das Verfahren wurde bei Patienten nach einem überlebten Out-of-hospital-Herzstillstand angewendet. In einer randomisierte Studie zeigte sich in der Gruppe der Patienten nach Hoch-Volumen-Therapie eine höhere 6-Monats-Überlebensrate als bei den konservativ behandelten Patienten. Allerdings litten die Patienten dieser Studie nicht an einer Sepsis. Es wurden dasselbe Dialysegerät und derselbe Filter wie in der hier präsentierten Arbeit verwendet. Das Verfahren erfolgte aber in einem reinen, volumengesteuerten Hämofiltrations-Modus.

Bei der Umsetzung hoher Filtrations-Volumina ist der Infusions-Modus von Bedeutung. Untersuchungen der Effektivität der Hämofiltration erfolgten im Modus der Postdilution, der als das maximal effektive Verfahren gilt [79][80]. Werden jedoch hohe Austauschvolumina angestrebt, wird in diesem Modus die Ultrafiltrationsrate durch die steigende Hämokonzentration und dadurch bedingte Hämolyse, Proteindenaturierung und Filterclotting begrenzt [81]. Bei bisher durchgeführten Untersuchungen zur Hoch-Volumen-Hämofiltration wurde daher die Prädilution [57][64] oder ein gemischtes Infusionsverfahren aus Prä- und Postdilution [58][73] angewendet (Mixed-Dilution). Bei gleichen Austauschvolumina sind Mixed- und Postdilution insbesondere bei der Elimination von kleinen Molekülen der Prädilution überlegen [82]. Bezüglich der Entfernung von Zytokinen zeigte sich hingegen kein Unterschied zwischen Prä- und Postdilution [25]. Im Bereich der Mittelmoleküle, z.B. bei Beta-2-Mikroglobulin, sind die Unterschiede nur noch gering [82], so dass hier das größere Austauschvolumen eine bedeutendere Rolle spielt, als der Substitutionsmodus. Da das in der hier dargestellten Arbeit verwendete Dialysegerät nicht für eine Mixed-Dilution geeignet ist, kam die Prädilution zur Anwendung. Auch unter Berücksichtigung der zeitlichen Begrenzung des Verfahrens auf

durchschnittlich ca. 10 Stunden pro Tag in der hier dargestellten Untersuchung, wurde im Vergleich mit kontinuierlich durchgeführten Very-high-volume-Studien die höchste tägliche Detoxikationsdosis zur Anwendung gebracht.

Die Pathogenese der Sepsis ist noch nicht hinreichend erforscht. Es ist unklar, welche Mediatoren in den ablaufenden inflammatorischen Kaskaden welche Rolle spielen. Ähnlich wie bei der Urämie wissen wir auch bei der Sepsis nicht, welche Substanzen wir entfernen müssen. Solange selektive Ansatzpunkte für eine adjunktive Therapie fehlen, stellt der Einsatz von extrakorporalen Blutreinigungsverfahren mit einer hohen unselektiven Clearance-Kapazität die einzige sinnvolle Therapieoption dar.

Mehrere Hypothesen versuchen die Wirkungsweise der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren auf den septischen Prozess zu erklären [35][38][39]. Welcher Mechanismus hier auch immer wirksam sein mag, mit der Hoch-Volumen-Therapie kommt es zu einer erheblichen Konzentrationsdifferenz von septischen Mediatoren. In einer Untersuchung an chronischen Dialysepatienten fanden sich bei der Anwendung von Hoch-Volumen-Hämodiafiltration Beta-2-Mikroglobulin-Reduktionsraten von über 30 % [66]. Damit kann angenommen werden, dass bei Molekülen mit einer Größe von 12 kDa, zu denen auch septische Mediatoren wie C5a, C3a, IL-8 oder MIF gehören (Tabelle 1), erhebliche Konzentrationsveränderungen nicht nur im Blut, sondern auch im Interstitium und im Gewebe eintreten. Dies könnte zum besseren Überleben der Patienten der hier dargestellten Studie beigetragen haben.

4.5 Risiken der Behandlung

Die Anwendung einer sehr hohen Dosis des Blutreinigungsverfahrens birgt Risiken und Gefahren. Durch die hohe unselektive Clearance-Kapazität werden auch antiinflammatorische Mediatoren, Elektrolyte, Nährstoffe und sonstige wichtige Substanzen, insbesondere Antibiotika entfernt.

Wenn auch die Serum-Phosphatspiegel der Patienten dieser Untersuchung im Mittel im Normbereich lagen, so entwickelten doch 2 Drittel der Patienten zu irgendeinem

Zeitpunkt eine Hypophosphatämie, meist nach der ersten Behandlung. Die Substitution erfolgte hier nicht immer zeitgerecht. Auch in den beiden Behandlungsarmen der RENAL-Studie (Hämodiafiltration mit 25 vs. 40 ml/kg/h) [49] wurde bei 65% und 54% der Patienten eine Hypophosphatämie beobachtet. In der ATN-Studie (Hämodiafiltration mit 20 vs. 35 ml/kg/h) [48] bestand eine Hypophosphatämie bei 17,6% bzw. 10,9% der Patienten. Bei einer täglichen Hoch-Volumen-Therapie ist eine Phosphatsubstitution unumgänglich.

Besonders gefährlich für septische Patienten wäre eine Unterdosierung von Antibiotika. Diese kann bei einer täglichen intensiven Behandlung leicht auftreten [83][84][85][86]. Für einige Antibiotika konnte gezeigt werden, dass eine Erhaltung der Serumspiegel über einem kritischen, erregerabhängigen Schwellenwert einen günstigen klinischen und bakteriologischen Verlauf bedingt [87]. Besonders im immun-kompromittierten Zustand des septischen Multiorganversagens ist eine Antibiotika-Unterdosierung daher eine lebensbedrohliche Gefahr [17][85]. In früheren Studien unter den Bedingungen der verlängerten täglichen Dialysebehandlung mit einer High-Flux-Membran mussten die Antibiotika bis zur doppelten Menge der empfohlenen Dosierung appliziert werden [83][84][85][86]. In der ATN-Studie hatten septische Patienten unter der höher dosierten Hämodiafiltrationsbehandlung eine höhere Mortalität als unter einer niedriger dosierten Therapie [48]. Dies könnte durch die verstärkte Elimination von Antibiotika bedingt sein. In einer randomisierten französischen Studie an septischen Patienten ohne akutes Nierenversagen zeigten sich schwerere Krankheitsverläufe bei Patienten, die mit einer 96-stündigen kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration behandelt worden waren im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne Hämodiafiltrationsbehandlung [88]. Das Dilemma einer Unterdosierung der Antibiotika durch eine verstärkte Elimination unter der Nierenersatztherapie könnte erklären, warum besonders septische Patienten, bei denen ein therapeutischer Spiegel der Antibiotika eine vitale Bedeutung hat, zu einer höheren Mortalität unter den Bedingungen einer intensivierten Nierenersatztherapie tendieren [85]. Deshalb sollte die Optimierung der Antibiotikatherapie bei kritisch kranken septischen Patienten ein wichtiges Behandlungsziel sein [89]. Eine Antibiotikadosierung unter der Hoch-Volumen-Therapie anhand von Blutspiegelbestimmungen gelang in der hier dargestellten Arbeit nur in Einzelfällen. Prinzipiell erfolgte die Antibiotikagabe nach Beendigung der Hämodiafiltrationsbehandlung. Während der Behandlung wurden die Antibiotika in

der Regel etwas höher als bei einer normalen Nierenfunktion dosiert. Ziel war es, eine inadäquate Antibiotikatherapie zu vermeiden. Weitere Untersuchungen zur Pharmakokinetik der Antibiotika unter den Bedingungen der Very-high-volume-Hämodiafiltration sind dringend notwendig, denn die üblichen Dosierungsschemata sind für diese Behandlungsform nicht geeignet.

4.6 Limitationen der Arbeit

Die hier dargestellte Untersuchung ist eine Single-center-Studie. Eine typische diesbezügliche Limitation liegt sicher in dem sehr motivierten Team der Behandelnden. Die Chirurgen der betreuenden Klinik entwickelten im Verlauf der Studie ein viel aktiveres Vorgehen. Sie führten deutlich mehr Second-look-Eingriffe durch, zum Teil erfolgten tägliche abdominale Lavage-Prozeduren.

Eine zweite Limitation ist das Fehlen einer Vergleichsgruppe. Die Mortalität der hier untersuchten Patienten wurde lediglich mit der prädiktiven Mortalität anhand kohortenbasierter Scores verglichen [67][68]. Diese Limitation besteht allerdings auch in den bisherigen Untersuchungen zur Hoch-Volumen-Therapie.

Eine dritte Limitation stellt die geringe Patientenzahl dar. Auch dies trifft für die anderen Untersuchungen zu diesem Thema zu, in denen auch nur 15 bis 24 Patienten einbezogen wurden.

Viertens wurden keine systematischen Analysen hinsichtlich der Veränderungen von Zytokinen und anderen Mittelmolekülen durchgeführt. Lediglich in unsystematischen Untersuchungen konnte eine Reduktionsrate von Beta-2-Mikroglobulin von über 40% in der ersten Behandlungsstunde nachgewiesen werden.

Fünftens könnten die Ausschlusskriterien die Überlebensraten beeinflusst haben. In der hier dargestellten Untersuchung wurde die Hochvolumentherapie sehr früh begonnen, bei 75% der Patienten am ersten Tag des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Bei 86% in den ersten beiden Tagen. Patienten, die sich mehr als 6 Tage auf der Intensivstation befanden, wurden ausgeschlossen. Die Daten der BEST-Kidney-Studie zeigen jedoch, dass bei diesen Patienten ein zweifach höheres Sterberisiko besteht, als bei Patienten, bei denen in den ersten beiden Tagen mit der

Nierenersatztherapie begonnen wurde [90]. Eine adjunktive Sepsis-Therapie ist offensichtlich besonders in der Frühphase erfolgversprechend.

4.7 Detoxikationsdosis

Eine internationale Arbeitsgruppe befand, dass die Frage nach der optimalen Dosis der Nierenersatztherapie eines der 5 drängendsten Probleme bei der Behandlung des akuten Nierenversagens sei [91]. In einer Meta-Analyse von Jun et al. wurden die bisher vorliegenden 8 kontrollierten randomisierten Studien zur Intensität der Nierenersatztherapie mit insgesamt 3841 Patienten ausgewertet [46]. Dabei konnte insgesamt kein Überlebensvorteil durch eine höhere Dosis der Nierenersatztherapie festgestellt werden. Die vor dem Jahr 2008 durchgeführten Studien von Ronco et al. [45], Bouman et al. [92], Schiffli et al. [93] und Saudan et al. [77] fanden alle ein besseres Überleben in der Gruppe mit der intensiveren Behandlung. Die 4 seit 2008 publizierten Studien konnten hingegen übereinstimmend keinen Mortalitätsunterschied in Abhängigkeit von der Dosis der Nierenersatztherapie nachweisen [47][48][49][94]. Letztere wiesen zugleich eine größere Patientenzahl und eine höhere Studienqualität auf.

Im septischen Schock herrschen sicher andere Bedingungen als bei weniger schweren Verlaufsformen des akuten Nierenversagens [71]. Hier können mit den üblichen Dosierungen, wie sie in den 8 analysierten Studien auch jeweils im Arm der hohen Intensität zur Anwendung kamen (35-48 ml/kg/h), nur relativ wenige mittelmolekulare Substanzen entfernt werden [51].

Aber auch hinsichtlich der Hoch-Volumen-Therapie fehlen positive Ergebnisse aus kontrollierten randomisierten Studien. Bisher wurden nur 2 randomisierte Studien durchgeführt. Boussekey und Mitarbeiter [75] randomisierten 20 Patienten im septischen Schock mit akutem Nierenversagen entweder zu einer Hoch-Volumen-Hämofiltration mit einer Dosis von 65 ml/kg/h oder zu einer Niedrig-Volumen-Hämofiltration mit 35 ml/kg/h. In der Hoch-Volumen-Gruppe benötigten die Patienten signifikant weniger Norepinephrin. Innerhalb von 28 Tagen verstarben 3 Patienten in der Hoch-Volumen-Gruppe gegenüber 6 (von je 10 Patienten pro Gruppe) in der Niedrig-Volumen-Gruppe. Diese Differenzen waren aber bei der geringen

Patientenzahl nicht signifikant. In die französisch-belgische IVOIRE-Studie [63] sollten 460 Patienten eingeschlossen werden. Die Behandlung mit einer Hoch-Volumen-Dosis von 70 ml/kg/h über 96 Stunden sollte bei Patienten im septischen akuten Nierenversagen mit der Anwendung einer konventionellen Hämofiltrationsdosis von 35 ml/kg/h verglichen werden. Nach 139 eingeschlossenen Patienten erfolgte eine erste Auswertung. Da die Hoch-Volumen-Therapie keinen erkennbaren Überlebensvorteil zeigte, wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Ersten Mitteilungen der Autoren zufolge verstarben die Patienten überwiegend in den ersten Tagen der Behandlung. Dabei soll ein Depletions-Syndrom durch zu intensive Elimination von Antibiotika und Phosphat eine negative Rolle gespielt haben. Eine schriftliche Publikation der IVOIRE-Autoren lag bis zum Abschluss dieser Arbeit noch nicht vor. Dennoch spricht nach den ernüchternden Ergebnissen vieles dafür, dass auch im septischen Schock, ähnlich wie beim weniger komplizierten akuten Nierenversagen, mit einer Dosissteigerung keine Verbesserung der Überlebensraten zu erreichen ist. Die hier dargestellte Untersuchung unterscheidet sich zwar von der IVOIRE-Studie in einigen Punkten. So kam hier die Hoch-Volumen-Therapie deutlich länger zur Anwendung. Ferner wurde gezielt einem Depletions-Syndrom, insbesondere durch höhere Antibiotika-Dosen entgegen gewirkt. Dennoch stellt sich nach den negativen Ergebnissen der IVOIRE-Studie die Frage, ob die sehr guten Überlebensraten der hier präsentierten Studie tatsächlich durch die Hoch-Volumen-Therapie bedingt waren oder ob hier Bias-Faktoren vorlagen.

4.8 Volumenmonitoring

Es erscheint auffällig, dass bei den Patienten der hier dargestellten Studie insbesondere in der ersten Woche weniger Patienten verstarben, als in anderen vergleichbaren Studien. Damit stellt sich die Frage, ob in diesem Zeitraum besondere Bedingungen herrschten.

Das in dieser Untersuchung verwendete Hämodialysegerät AK 200 Ultra S verfügt über einen integrierten Blutvolumen-Sensor zur kontinuierlichen Überwachung des relativen Blutvolumens durch eine optische Hämoglobin-Messung. Dieses Blutvolumenmonitoring wurde insbesondere in der Initialphase des septischen Schocks aktiv zur Steuerung der Volumentherapie genutzt.

Über den Einsatz von diesen zunächst für die chronische Hämodialyse konzipierten Blutvolumen-Monitoring-Systemen bei akutem Nierenversagen liegen nur wenige Arbeiten vor [95][96]. Daten für den Einsatz dieser Hämoglobin-Differenz-Messungen im septischen Schock mit den Besonderheiten des Kapillarlecks fehlen vollständig. Wie die Messungen der hier gezeigten Arbeit zeigten, kam es bei den Behandlungen ohne geplante Ultrafiltration zu internen Volumenverlusten von bis zu über 8 Litern. Das Ausmaß des Kapillarlecks im septischen Schock wird offenbar erheblich unterschätzt. Ohne Blutvolumenmonitoring hätten die behandelnden Intensivmediziner kaum solch hohe Volumengaben verabfolgt. Dies könnte ebenfalls zu den sehr guten Überlebensraten der hier dargestellten Arbeit in der Frühphase des septischen Schocks beigetragen haben.

Die Daten erlauben die Schlussfolgerung, dass im septischen Multiorganversagen grundsätzlich ein Blutvolumenmonitoring während der Nierenersatztherapie sinnvoll ist. Gegenwärtig stehen dafür nur die in der chronischen Dialysebehandlung verwendeten Geräte zur Verfügung. Prinzipiell wäre ein solches System bei allen in der Therapie des akuten Nierenversagens eingesetzten Geräten sinnvoll für eine optimale Therapiesteuerung.

4.9 Kosten

Obwohl in allen Untersuchungen beim Multiorganversagen mit akutem Nierenversagen ein deutlich besseres Überleben, als anhand der Überlebensscores zu erwarten, erreicht wurde, hat sich die Very-high-volume-Therapie in der täglichen Praxis bisher nicht etabliert. Dies liegt sicher auch an den hohen Kosten. Joannes-Boyau gibt die Materialkosten (ohne Schwester, Arzt und Gerät) mit 400 Euro pro Tag an [73]. Diese hohen Kosten kann sich bei der Vielzahl der septischen Patienten kein Krankenhaus leisten. Mit der ausschließlichen Verwendung von Geräten und Verbrauchsmaterialien, wie sie in der chronischen Dialyse vergleichsweise günstig zur Verfügung stehen, ließe sich dieses Problem lösen [97]. Durch die Online-Herstellung der Substitutatflüssigkeit entstehen auch bei Steigerung der Austauschraten bis hin zum technischen Maximum keine zusätzlichen Kosten. Selbst ein täglicher Austausch von über 400 Litern mit einem Online-Gerät ist kostengünstiger als eine konventionelle kontinuierliche Nierenersatztherapie mit einer

Substitution von nur einem Liter pro Stunde unter Verwendung von Fertigbeuteln. Bezüglich des zeitlichen und personellen Aufwandes bestehen zwischen der verlängerten täglichen Online-Hämodiafiltration und einer konventionellen kontinuierlichen Nierenersatztherapie keine wesentlichen Unterschiede. Für die verlängerte tägliche Hämodiafiltration ist allerdings eine ausgebildete Dialyseschwester erforderlich. Die Personalkosten hängen wesentlich von der Organisation der Nierenersatztherapie auf der Intensivstation ab [98]. Prinzipiell ist es für die Leistung der Nierenersatztherapie jedoch unerheblich, wer die Personalkosten trägt, sofern diese für das Personal der Intensivstation und das Dialysepersonal etwa gleich sind. Auf der Intensivstation der DRK-Kliniken Berlin-Köpenick ist tagsüber ständig eine Dialyseschwester anwesend, die alle Nierenersatzbehandlungen durchführt. Nachts besteht ein Bereitschaftsdienst.

Gegenwärtig ist das Online-Verfahren somit auf Krankenhäuser beschränkt, die über eine nephrologische Abteilung bzw. über eine anderweitige nephrologische Kooperation verfügen. Dies eröffnet auch dem betreuenden Nephrologen die Chance, zukünftig mehr in die interdisziplinäre Behandlung von Intensiv-Patienten einbezogen zu werden.

Bisherige Studien zur Hoch-Volumen-Therapie wurden wahrscheinlich mit noch nicht ausreichenden Austauschmengen und einer zu kurzen Behandlungsdauer durchgeführt. Es ist zu vermuten, dass bei der Studienplanung auch die hohen Kosten eine begrenzende Rolle gespielt haben. Mit der Online-Substituatherstellung eröffnen sich für die Zukunft deutlich günstigere finanzielle Möglichkeiten der Planung von Studien zu Dosis, Substitutionsmodus, Membran, Beginn und Dauer einer Hoch-Volumen-Therapie. Mit dem Einsatz von konventionellen Online-Hämodialysegeräten lassen sich die Vorteile von höherer Effektivität, Kostensenkung und der besseren Therapiesteuerung (Blutvolumenmonitoring) in optimaler Weise kombinieren. Die tägliche verlängerte Behandlung mit herkömmlichen Dialysegeräten hat sich, wie die hier gezeigten Daten belegen, auch in der Behandlung des septischen Multiorganversagens nicht als unterlegen erwiesen. Bei der steigenden Inzidenz des septischen Multiorganversagens und den knappen finanziellen Ressourcen des Gesundheitswesens kommt dem eine erhebliche ökonomische Bedeutung zu.

5. Zusammenfassung

Das akute Nierenversagen bei Patienten mit septischem Multiorganversagen ist trotz medizinischer Fortschritte mit einer hohen Mortalität behaftet. Septische Komplikationen belasten in zunehmendem Maße die Kosten des Gesundheitswesens. In experimentellen und klinischen Untersuchungen konnte ein positiver Effekt auf den Krankheitsverlauf durch die Behandlung mit einer Hoch-Volumen-Hämodialyse erzielt werden. Die Nutzung herkömmlicher Geräte der Therapie des akuten Nierenversagens ist bei diesem Verfahren auf Grund sehr hoher Kosten für die Fertig-Substitutbeutel unpraktikabel und unwirtschaftlich. Die Hoch-Volumen-Hämodialyse kann kostengünstig nur unter Verwendung von Dialysegeräten mit einer Online-Substituatherstellung angewendet werden. Mit dem Einsatz von konventionellen Online-Hämodialysegeräten ließen sich die beiden Vorteile von höherer Effektivität und gleichzeitiger Kostensenkung optimal kombinieren. In der hier dargestellten Arbeit wurde die Praktikabilität und Effektivität der verlängerten täglichen Online-Hämodialyse bei Patienten mit septischem Multiorganversagen in einer Pilotstudie untersucht.

Dabei wurden die technisch maximal möglichen konvektiven Volumina umgesetzt. 21 kritisch kranke Patienten mit einem septischen Multiorganversagen im septischen Schock wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Die Patienten hatten eine extrem schlechte Prognose, das prädiktive Sterberisiko lag über 50 Prozent (SAPS II score > 50, APACHE II score > 25). Die Nierenersatztherapie erfolgte als verlängerte tägliche Hämodialyse mit dem Dialysegerät AK 200 Ultra S der Firma Gambro im Ultracontrol-Modus mit einer Prädilutionsinfusion. Die Dialysat- und Substitutlösungen wurden online durch das Dialysegerät hergestellt.

Die Patienten erhielten insgesamt 289 Behandlungen. Die mittlere Dauer der Behandlung lag bei 10:15 Stunden (6 bis 23 Stunden) pro Tag. Pro Behandlung wurden durchschnittlich 182,6 Liter ausgetauscht. Das entspricht einer stündlichen Austauschrate von $17,8 \pm 3,7$ Liter bzw. 208 ± 66 ml/kg. Maximal wurden Austauschmengen von 439 Liter pro Tag und 26,6 Liter pro Stunde erreicht.

Insbesondere in der Frühphase des septischen Multiorganversagens konnten sehr gute Überlebensraten erreicht werden. 17 von 21 Patienten (81%) überlebten 28

Tage. Ein höheres 28-Tage-Überleben wurde bisher nicht beschrieben Die 90-Tage-Überlebensrate betrug 52 Prozent (11/21), bei einer erwarteten Überlebensrate von 19 Prozent gemäß APACHE-II- und SAPS-II-Score.

Das Verfahren zeigte sich klinisch als sehr gut verträglich Die hämodynamischen Verhältnisse verbesserten sich unter der Behandlung. Das tägliche verlängerte Verfahren erwies sich hinsichtlich der notwendigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zur kausalen Behandlung der Sepsis als außerordentlich flexibel und den praktischen Erfordernissen angepasst.

Der Einsatz von konventionellen Hämodialysegeräten gestattete darüber hinaus eine kontinuierliche Kontrolle des relativen Blutvolumens und ermöglichte während der Behandlungen eine Anpassung der Dialysattemperatur. Bei der Behandlung kamen ausschließlich Verbrauchsmaterialien zum Einsatz, wie sie in einer Dialyseeinheit vorhanden sind und auch bei der chronischen Dialyse verwendet werden. Das Equipment ist somit sicher und das Dialysepersonal ist im täglichen Umgang mit dem Gerät und den Verbrauchsmaterialien bestens vertraut. Die Materialkosten pro Behandlung lagen bei ca. 35 Euro und sind damit mit den Kosten einer chronischen Hämodialysebehandlung vergleichbar.

In dieser Untersuchung scheint die verlängerte tägliche Online-Hämodiafiltration das Überleben von Patienten im septischen Multiorganversagen zu verbessern, besonders in der Frühphase der Erkrankung. Mit der bisher höchsten angewandten Dosis und der längsten Therapiedauer wurden die bisher besten Überlebensraten erreicht. Das untersuchte Verfahren erwies sich als praktikabel, gut verträglich und deutlich kostengünstiger als eine konventionelle kontinuierliche Nierenersatztherapie. Es ließe sich bereits gegenwärtig in allen Intensivtherapieeinheiten mit nephrologischer Betreuung anwenden.

Literaturverzeichnis

- 1 Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; *May,2(3): 431-9.*
- 2 Bellomo R, Ronco C, Kellum JA. 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. *Crit Care* 2004; *8(4): R204-12.*
- 3 Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008; *73: 538-46.*
- 4 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; *294(7): 813-18.*
- 5 Morgera S, Schneider M, Neumayer HH. Long-term outcomes after acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; *36(4 Suppl): S 193-7.*
- 6 Thompson AM, Rapson T, Gilbert FJ et al. Hospital volume does not influence long-term survival of patients undergoing surgery for oesophageal or gastric cancer. *Br J Surg* 2007; *94(5): 578-84.*
- 7 Manns B, Doig CJ, Lee H et al. Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. *Crit Care Med* 2003; *31(2): 449-55.*
- 8 Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U. Sepsis und MODS 4 Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2005
- 9 Badr KF, Kelley VE, Rennke HG, Brenner BM. Roles for thromboxane A2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1986; *30(4): 474-80.*
- 10 Bellomo R, Wan L, Langenberg C et al. Septic acute kidney injury: new concepts. *Nephron Exp Nephrol* 2008; *109(4): e95-100.*

- 11 Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med* 2008; *36 (4 Suppl)*: S198-203.
- 12 Marshall JC, Vincent JL, Fink MP et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003; *31(5)*: 1560-7.
- 13 Siebert HG, Kierdorf HP. Is cytokine removal by continuous hemofiltration feasible? *Kidney Int* 1999; *56, (Suppl. 72)*: 79-83.
- 14 Knotek M, Rogachev B, Wang W et al. Endotoxemic renal failure in mice: Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase. *Kidney Int* 2001; *59(6)*: 2243-9.
- 15 Schumer M, Colombel MC, Sawczuk IS. Morphologic, biochemical, and molecular evidence of apoptosis during the reperfusion phase after brief periods of renal ischemia. *Am J Pathol* 1992; *140(4)*: 831-8.
- 16 Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care* 2011; *15(1)*: 205.
- 17 Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression. *Nat Med* 2009; *15(5)*: 496-7.
- 18 Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002; *62(5)*: 1539-49.
- 19 Bagshaw SM, Mortis G, Doig CJ et al. One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment. *Am J Kidney Dis* 2006; *48(3)*: 402-9.
- 20 Kolff WJ. The artificial kidney. *J Mt Sinai Hosp N Y.* 1947; *14(2)*: 71-9.

- 21 Klinkmann H. Die Bedeutung von Nils Alwall bei der Einführung der Hämodialyse und Ultrafiltration im europäischen Raum. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2005; 34: 305-8.
- 22 Kramer P, Wigger W, Rieger J. [Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics]. *Klin Wochenschr* 1977; 55(22): 1121-2.
- 23 Burchardi H. History and development of continuous renal replacement techniques. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: S120-4.
- 24 Bellomo R, Ronco C. Continuous renal replacement therapy: continuous blood purification in the intensive care unit. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27(3): 426-9.
- 25 Bouman CS, van Olden RW, Stoutenbeek CP. Cytokine filtration and adsorption during pre- and postdilution hemofiltration in four different membranes. *Blood Purif* 1998; 16: 261-8.
- 26 Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ. Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56(6): 2005-15.
- 27 Clark WR, Gao D. Low-molecular weight proteins in end-stage renal disease: potential toxicity and dialytic removal mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 Suppl 1: S41-7.
- 28 Kellum JA, Johnson JP, Kramer D et al. Diffusive vs. convective therapy: effects on mediators of inflammation in patient with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26(12): 1995-2000.
- 29 De Vriese AS, Colardyn FA, Philippé JJ et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(4): 846-53.
- 30 Ono S, Tsujimoto H, Matsumoto A et al. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock

- using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg* 2004; 188(2): 150-6.
- 31 Bouman CS, Oudemans-van Straaten HM, Schultz MJ et al. Hemofiltration in sepsis and systemic inflammatory response syndrome: the role of dosing and timing. *J Crit Care* 2007; 22(1): 1-12.
 - 32 Gotloib L, Barzilay E, Shustak A et al. Sequential hemofiltration in nonoliguric high capillary permeability pulmonary edema of severe sepsis: preliminary report. *Crit Care Med* 1984; 12(11): 997-1000.
 - 33 Grootendorst AF, van Bommel EF, van Leengoed LA et al. Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs. *J Crit Care* 1993; 8(3): 161-9.
 - 34 De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M et al. Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? *Intensive Care Med* 1999; 25(9): 903-10.
 - 35 Ronco C, Tetta C, Mariano F et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003; 27(9): 792-801.
 - 36 Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappaB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 801-5.
 - 37 Banks WA, Kastin AJ, Ehrensing CA. Diurnal uptake of circulating interleukin-1alpha by brain, spinal cord, testis and muscle. *Neuroimmunomodulation* 1998; 5: 36-41.
 - 38 Honoré PM, Matson JR. Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level - the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 896-7.

- 39 Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs* 2005; 28(8): 777-86.
- 40 Reiter K, Bellomo R, Ronco C et al. Pro/con clinical debate: is high-volume hemofiltration beneficial in the treatment of septic shock? *Crit Care* 2002; 6(1): 18-21.
- 41 Stein B, Pfenninger E, Grünert A et al. Influence of continuous haemofiltration on haemodynamics and central blood volume in experimental endotoxic shock. *Intensive Care Med* 1990; 16(8): 494-9.
- 42 Cole L, Bellomo R, Hart G et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 100-6.
- 43 Phu NH, Hien TT, Mai NT et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med* 2002; 347: 895-902.
- 44 Grootendorst AF, van Bommel EF, van Leengoed LA et al. High volume hemofiltration improves hemodynamics and survival of pigs exposed to gut ischemia and reperfusion. *Shock* 1994; 2: 72-8.
- 45 Ronco C, Bellomo R, Homel P et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
- 46 Jun M, Heerspink HJ, Ninomiya T et al. Intensities of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 956-63.
- 47 Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2179-86.
- 48 VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20.

- 49 RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; *361*: 1627-38.
- 50 Brunet S, Leblanc M, Geadah D et al. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis* 1999; *34*: 486-92.
- 51 Hofmann CL, Fissell WH. Middle-molecule clearance at 20 and 35 ml/kg/h in continuous venovenous hemodiafiltration. *Blood Purif* 2010; *29*: 259-63.
- 52 Wang H, Zhang ZH, Yan XW et al. Amelioration of hemodynamics and oxygen metabolism by continuous venovenous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; *11*: 127-31.
- 53 Yekebas EF, Eisenberger CF, Ohnesorge H. Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous veno-venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis. *Crit Care Med* 2001; *29*: 2423-30.
- 54 Heidemann SM, Ofenstein JP, Sarnaik AP. Efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration in endotoxic shock. *Circ Shock* 1994; *44*: 183-7.
- 55 Cole L, Bellomo R, Journois D et al. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001; *27*: 978-86.
- 56 Jiang HL, Xue WJ, Li DQ et al. Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; *11*: 4815-21.
- 57 Honore PM, Jamez J, Wauthier M et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 2000; *28*: 3581-7.
- 58 Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 2005; *9*: R294-R302.

- 59 Morgera S, Klonower D, Rocktäschel J et al. TNF-alpha elimination with high cut-off haemofilters: a feasible clinical modality for septic patients? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1361-9.
- 60 Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D et al. Super high flux hemofiltration: a new technique for cytokine removal. *Intensive Care Med* 2002; 28: 651-5.
- 61 Lee PA, Weger GW, Pryor RW et al. Effects of filter pore size on efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus*-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med* 1998; 26: 730-7.
- 62 Morgera S, Rocktäschel J, Haase M et al. Intermittent high permeability hemofiltration in septic patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1989-95
- 63 Joannes-Boyau O, Honore PM. Impact of High-volume Venovenous Continuous Hemofiltration in the Early Management of Septic Shock Patients With Acute Renal Failure. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00241228>
- 64 Cornejo R, Downey P, Castro R et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 2006; 32: 713-722.
- 65 Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JI et al. Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 814-21.
- 66 Pedrini LA, Cozzi G, Faranna P et al. Transmembrane pressure modulation in high-volume mixed hemodiafiltration to optimize efficiency and minimize protein loss. *Kidney Int* 2006; 69: 573-9.
- 67 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
- 68 Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957-63.

- 69 Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ* 1998; *317*: 1572.
- 70 Kellum JA, Bellomo R, Ronco C et al. The 3rd International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Int J Artif Organs* 2005; *28*: 441-4.
- 71 Bellomo R, Honoré PM, Matson J et al. Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis. *Int J Artif Organs* 2005; *28*: 450-8.
- 72 Uchino S, Fealy N, Baldwin I et al. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 2003; *29*: 575-8.
- 73 Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R et al. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *ASAIO J* 2004; *50*: 102-9.
- 74 Maggiore Q, Pizzarelli F, Sisca S et al. Blood temperature and vascular stability during hemodialysis and hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982; *28*: 523-7.
- 75 Boussekey N, Chiche A, Faure K et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med* 2008; *34*: 1646-53.
- 76 Morgera S, Haase M, Kuss T et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2006; *34*: 2099-104.
- 77 Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; *70*: 1312-1317.
- 78 Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C et al. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2005; *46*: 432-7.

- 79 Floege J, Granolleras C, Descholdt G et al. High flux synthetic versus cellulose membranes for beta2-microglobulin removal during hemodialysis, hemodiafiltration and hemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 653-7.
- 80 Kerr PB, Argilés A, Flavier JL et al. Comparison of hemodialysis and hemofiltration: A long-term longitudinal study. *Kidney Int* 1992; 41: 1035-40.
- 81 Henderson, LW. Biophysics of ultrafiltration and hemofiltration. In: Maher, JF. Replacement of Renal Function by Dialysis. A Textbook of Dialysis 3: Dordrecht, Springer Netherlands, 1989 300-26.
- 82 Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B et al. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int* 2000; 58: 2155-65.
- 83 Kielstein JT, Czock D, Schöpke T et al. Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin in intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 51-6.
- 84 Czock D, Hüsigg-Linde C, Langhoff A et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin and levofloxacin in intensive care unit patients who have acute renal failure and undergo extended daily dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1263-8.
- 85 Kielstein JT, Eugbers C, Bode-Boeger SM et al. Dosing of daptomycin in intensive care unit patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis - a pharmacokinetic study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1537-41.
- 86 Deshpande P, Chen J, Gofran A et al. Meropenem removal in critically ill patients undergoing sustained low-efficiency dialysis (SLED). *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2632-6.
- 87 Mueller BA, Pasko DA, Sowinski KM. Higher renal replacement therapy dose delivery influences on drug therapy. *Artif Organs* 2003; 27: 808-14.
- 88 Payen D, Mateo J, Cavaillon JM et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37: 803-10.

- 89 Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; *37*: 840-51.
- 90 Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care* 2009; *24*: 129-40.
- 91 Davenport A, Bouman C, Kirpalani A et al. Delivery of renal replacement therapy in acute kidney injury: what are the key issues? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; *3*: 869-75.
- 92 Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; *30*: 2205-11.
- 93 Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; *346*: 305-10.
- 94 Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008; *19*: 1233-8.
- 95 Ronco C, Brendolan A, Bellomo R. Online monitoring in continuous renal replacement therapies. *Kidney Int* 1999; *56*, *Suppl 72*: S8-14.
- 96 Merouani A, Kechaou W, Litalien C et al. Impact of blood volume monitoring on fluid removal during intermittent hemodialysis of critically ill children with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2011; *10*: 3315-9.
- 97 Teo BW, Demirjian S, Meyer KH et al. Machine-generated bicarbonate dialysate for continuous therapy: a prospective, observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; *22*: 2304-15.
- 98 Berbece AN, Richardson RM. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int* 2006; *70*: 963-8.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen
Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

In der unter Punkt 1 angeführten Arbeit wurden Teile der hier vorgelegten Dissertation publiziert.

- 1 Kron J, **Kron S**, Wenkel R, Schuhmacher HU, Thieme U, Leimbach T, Kern H, Neumayer HH, Slowinski T. Extended daily on-line high-volume haemodiafiltration in septic multiple organfailure: a well-tolerated and feasible procedure. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 146-52.
- 2 Liefeldt L, Rylski B, Walcher F, Manhart J, **Kron S**, Rosenke YW, Paul M, Neumayer HH, Amann K, Peters H. Effects of transgenic endothelin-2 overexpression on diabetic cardiomyopathy in rats. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 203-10.
- 3 Krämer S, **Kron S**, Wang-Rosenke Y, Loof T, Khadzhyonov D, Morgera S, Kawachi H, Shimizu F, Martini S, Neumayer HH, Peters H. Rosuvastatin is additive to high-dose candesartan in slowing progression of experimental mesangioproliferative glomerulosclerosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294 :F801-11.
- 4 Wang Y, Krämer S, Loof T, Martini S, **Kron S**, Kawachi H, Shimizu F, Neumayer HH, Peters H. Enhancing cGMP in experimental progressive renal fibrosis: soluble guanylate cyclase stimulation vs. phosphodiesterase inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 ; 290: F167-76.
- 5 Wang Y, Krämer S, Loof T, Martini S, **Kron S**, Kawachi H, Shimizu F, Neumayer HH, Peters H. Stimulation of soluble guanylate cyclase slows progression in anti-thy1-induced chronic glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2005; 68: 47-61.
- 6 Peters H, Wang Y, Loof T, Martini S, **Kron S**, Krämer S, Neumayer HH. Expression and activity of soluble guanylate cyclase in injury and repair of anti-thy1 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2004; 66: 2224-36.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Susanne Kron, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Verlängerte tägliche Online-Hoch-Volumen-Hämodiafiltration in der Therapie des septischen Multiorganversagens" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Berlin, den 12.11.2012

.....

Anteilerklärung

Susanne Kron hatte folgenden Anteil an der Publikation:

Kron J, Kron S, Wenkel R, Schuhmacher HU, Thieme U, Leimbach T, Kern H, Neumayer HH, Slowinski T: Extended daily on-line high-volume haemodiafiltration in septic multiple organ failure: a well-tolerated and feasible procedure. Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 146 -152

Mitwirkung bei Planung und Durchführung der Studie, Auswertung der Behandlungsdaten, Endfassung des Manuskripts

Danksagung

Mein besonderer und erster Dank gilt meinem Vater Herrn Dr. med. Joachim Kron für die Überlassung dieses spannenden wissenschaftlichen Themas. Seine wissenschaftliche Entdeckerfreude und tiefgreifende nephrologische Kompetenz haben diese Arbeit erst möglich gemacht. Darüber hinaus gilt ihm und meiner Mutter Dr. med. Barbara Kron mein tief empfundener Dank für ihre stete inhaltliche, mentale und emotionale Unterstützung während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. Torsten Slowinski danke ich für seine kontinuierliche Betreuung bei der Erstellung der Dissertation und der damit verbundenen Publikation sowie für seine kompetente Unterstützung bei der Datenaufarbeitung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H.-H. Neumayer für seine Betreuung und für die Bereitstellung der wissenschaftlichen Freiräume und Ressourcen.

Ferner danke ich herzlich den Ärzten und Schwestern des KfH-Nierenzentrums Berlin-Köpenick für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und ihr ganz besonderes Engagement bei der Durchführung der Nierenersatztherapie.

Mein Dank gilt auch den Ärzten der interdisziplinären Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der DRK Kliniken Berlin Köpenick für die optimale gemeinsame Patientenbetreuung.