

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie
und Internistische Intensivmedizin,
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Blutungskomplikationen und Blutproduktebedarf während
Nierenersatzverfahren bei kritisch kranken Patienten:
eine Subanalyse der prospektiven CONVINT-Studie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna-Sophie Briegel
aus München

Datum der Promotion: 05.06.2016

Für meine Familie,
die sich während der Fertigstellung dieser Dissertation liebevoll um unsere kleine
Tochter Elise kümmerte.

Die vorliegende Arbeit ist eine Subanalyse der prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie „The effect of CONTinuous Versus INTermittend renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT)“, die in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde.

Die Studie wurde im Jahr 2013 in Abstraktform in der Zeitschrift „Journal of Critical Care“ als Kongresspräsentation vorgestellt [33] und im Jahr 2014 als Originalarbeit in der Zeitschrift „Critical Care“ publiziert [40]. An der Publikation habe ich als Koautorin mitgewirkt.

Ich danke allen, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, insbesondere meinem Betreuer und Berichterstatter Herrn PD Dr. Jörg C. Schefold und Herrn Professor Dr. Achim Jörres.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	7
1.1	Deutsch	7
1.2	Englisch	8
2	Einleitung	10
2.1	Ätiologie und Pathophysiologie des akuten Nierenversagens	10
2.2	Epidemiologie des akuten Nierenversagens	11
2.3	Definition und Klassifikation des akuten Nierenversagens	12
2.3.1	RIFLE-Kriterien	12
2.3.2	AKIN-Kriterien	14
2.4	Therapieoptionen des akuten Nierenversagens	15
2.4.1	Konservative Therapie	15
2.4.2	Nierenersatztherapie	16
2.5	Antikoagulation unter Nierenersatzverfahren	20
2.6	Blutungskomplikationen unter Nierenersatzverfahren	21
3	Fragestellung	23
4	Methoden	24
4.1	Studiendesign	24
4.2	Patientenkollektiv	24
4.3	Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	24
4.4	Zwei Studienarme: IHD und CVVH	25
4.5	Gründe für einen Wechsel des Studienarms	28
4.6	Erfasste Daten	28
4.7	Primäre und sekundäre Endpunkte	29
4.8	Blutungskomplikationen und Blutproduktebedarf	30
4.9	Statistik	31
5	Ergebnisse	32
5.1	Patientencharakteristika bei Randomisierung	32
5.2	Durchführung der Nierenersatzverfahren	35
5.3	Studienendpunkte abhängig vom Nierenersatzverfahren	36
5.3.1	Überlebenswahrscheinlichkeit in beiden Behandlungsgruppen	36
5.3.2	Dauer der Behandlung mit Nierenersatzverfahren	36
5.3.3	Intensivliegedauer und Krankenhausverweildauer	38
5.4	Nebenwirkungen abhängig vom Nierenersatzverfahren	39
5.4.1	Verlauf der Krankheitsschwere	39
5.4.2	Herz-Kreislauffunktion	39
5.4.3	Nierenfunktion und Säure-Basen-Haushalt	40
5.4.4	Hämoglobinkonzentration und Gerinnungsfunktion	41
5.5	Blutungskomplikationen	43
5.5.1	Tod durch Blutung	43
5.5.2	Schwere Blutungskomplikationen	43
5.5.3	Verfahrensbedingter Blutverlust	43
5.6	Blutproduktebedarf	45
5.6.1	Erythrozytenkonzentrate	45
5.6.2	Gefrorenes Frischplasma	47
5.6.3	Thrombozytenkonzentrate	49
5.6.4	Einfluss der Grunderkrankung auf den Blutproduktebedarf	51

6	Diskussion	55
7	Literaturverzeichnis	60
8	Eidesstattliche Versicherung	64
9	Lebenslauf	65
10	Publikationsliste	67
11	Anteilerklärung.....	68
12	Danksagung	69

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated Clotting Time (aktivierte Gerinnungszeit)
AKI	Acute Kidney Injury (akutes Nierenversagen)
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANV	Akutes Nierenversagen
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
CI	Cardiac Index (Herzindex)
CONVINT	CONTinuous Vs. INTermittent renal replacement therapy
CVVH	Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh Frozen Plasma (gefrorenes Frischplasma)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCO ₃	Bikarbonat im Blut
Hb	Hämoglobin
IHD	Intermittierende Hämodialyse
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
MAD	Mittlerer arterieller Druck
n.s.	nicht signifikant
NaCl 0,9%	Natriumchlorid in einer 0,9% Lösung
NMH	Niedermolekulares Heparin
OR	Odds ratio (Quotenverhältnis)
PaO ₂	Partialdruck für Sauerstoff im Blut
PaCO ₂	Partialdruck für Kohlendioxid im Blut
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage
RRT	Renal Replacement Therapy (Nierenersatzverfahren)
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SKrea	Serumkreatinin
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
TK	Thrombozytenkonzentrat
UFH	Unfraktioniertes Heparin
ZVD	Zentraler Venendruck

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Einleitung: Nierenersatzverfahren werden zur Therapie des akuten Nierenversagens bei kritisch kranken Patienten eingesetzt. Bislang ist ungeklärt, welches Nierenersatzverfahren (intermittierende Hämodialyse (IHD) oder kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH)) bezüglich Behandlungsergebnissen und möglicher Blutungskomplikationen von Vorteil ist.

Methodik: In einer monozentrischen, prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie wurden IHD und CVVH hinsichtlich der Behandlungsergebnisse und der Blutungskomplikationen verglichen. Häufigkeit und Schwere von Blutungen wurden gemessen an Tod durch Blutung, schweren Blutungskomplikationen und am Transfusionsbedarf entsprechender Blutprodukte.

Ergebnisse: Ergebnis der CONVINT-Studie (CONVINT: CONTinuous Vs. INTermittent renal replacement therapy) war, dass kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens 14 Tage nach Beendigung des jeweiligen Nierenersatzverfahrens (IHD oder CVVH) beobachtet wurde. Auch die 14-Tage-, 30-Tage-, und die Gesamt-Sterblichkeitsrate unterschieden sich nicht. Insgesamt verstarben 9 von 250 Patienten (3,6%) mittelbar oder unmittelbar an einer unstillbaren Blutung. 5 dieser Patienten wurden mit IHD und 4 mit CVVH behandelt ($p=0,94$ Chi-Quadrat-Test). Eine erhöhte Blutungsneigung in einer der beiden Behandlungsgruppen ließ sich weder in dem gewählten Untersuchungszeitraum von 7 Tagen nach Studieneinschluss noch im gesamten Studienverlauf beobachten. Gemäß der festgelegten Definition (Transfusion ≥ 5 EK in den ersten 7 Studientagen) traten in der IHD Gruppe 29 Fälle (23%) und in der CVVH Gruppe 32 Fälle (26%) einer schweren Blutungskomplikation auf ($p=0,95$ Chi-Quadrat-Test). Im Vergleich zur IHD ließ sich ein signifikant höherer verfahrensbedingter Blutverlust unter CVVH feststellen. Verfahrensbedingt verlor ein Patient der CVVH Gruppe im Mittel $222,3 \pm 291,9$ ml Blut, hingegen ein Patient der IHD Gruppe $112,5 \pm 222,7$ ml Blut ($p < 0,001$). Die CVVH führte häufiger zur Bildung von Thromben im extrakorporalen System, wodurch das im System verbliebene Blut dem

Patienten nicht zurückgeführt werden konnte. Allerdings führte dieser höhere verfahrensbedingte Blutverlust unter CVVH nicht zu einem höheren Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten. Der Transfusionsbedarf von Blutprodukten war in hohem Maße abhängig von der auslösenden Grunderkrankung. So benötigten Patienten mit Sepsis signifikant mehr Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate sowie mehr Frischplasma als Patienten mit kardiogenem Schock.

Schlussfolgerung: IHD und CVVH sind nach bisheriger Studienlage als gleichwertige Nierenersatzverfahren für ein Gesamt-Kollektiv kritisch kranker Patienten mit dialysepflichtigem akuten Nierenversagen anzusehen. Ein Einfluss des jeweiligen Nierenersatzverfahrens auf Blutungskomplikationen und Transfusion von Blutprodukten war hier nicht festzustellen. Ein geringfügig höherer verfahrensbedingter Blutverlust unter CVVH führte nicht zu einer vermehrten Transfusion von Blutprodukten.

1.2 Englisch

Introduction: Renal replacement therapy (RRT) is used for treatment of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients. The impact of different RRT modalities (intermittent hemodialysis (IHD) and continuous veno-venous hemofiltration (CVVH)) on patient outcomes and bleeding complications is unclear.

Methods: In a single-center prospective randomised trial CONVINT (CONTinuous Vs. INTermittent Renal Replacement Therapy) investigated the effect of IHD and CVVH on mortality and RRT-related bleeding. Frequency and severity of bleeding in the treatment groups were judged by death due to bleeding, bleeding complications and amounts of transfused blood products.

Results: The CONVINT study did not demonstrate a significant survival benefit for IHD or CVVH 14 days after cessation of RRT. In addition, no differences were found regarding secondary endpoints such as 14-days mortality, 30-days mortality or hospital mortality. Overall, 9 of 250 patients (3.6%) died related to severe bleeding episodes (between group $p=0.94$). According to the proposed definition (transfusion of ≥ 5 packed red blood cells in 7 days after enrolment) major all-cause bleeding complications were observed in $n=29$ IHD (23%) vs. $n=32$ CVVH (26%) treated patients ($p=0.95$). In

comparison to IHD, CVVH was associated with a minor but significantly increased loss of blood mainly due to more frequent clotting of the extracorporeal system (222.3 ± 291.9 [CVVH] vs. 112.5 ± 222.7 ml [IHD], $p < 0.001$). However, this was not associated with an increased transfusion rate of red packed blood cells in the CVVH group. The amount of transfused blood products was associated with the underlying disease. Patients with sepsis required significantly more packed red blood cells, platelets and fresh frozen plasma than patients with cardiogenic shock.

Conclusion: In agreement to other studies, IHD and CVVH represent equivalent renal replacement therapies in critically ill patients with AKI. The mode of RRT was not associated with the number of bleeding complications or transfusion of blood products. A moderately increased rate of procedure-related blood loss was not associated with an increased transfusion rate in CVVH treated patients.

2 Einleitung

2.1 Ätiologie und Pathophysiologie des akuten Nierenversagens

Das akute Nierenversagen (ANV) ist ein Organversagen, welches mit erhöhter Morbidität und Mortalität betroffener Patienten assoziiert ist [1]. Zu den wichtigsten Ursachen eines akuten Nierenversagens bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation zählen Sepsis, Low-Output-Syndrom bei akuter kardialer Dysfunktion, hämorrhagischer Schock, kontrastmittelinduziertes Nierenversagen sowie (selten) die rapid-progressive Glomerulonephritis [2].

Klassischerweise wird zwischen prärenalem, intrarenalem und postrenalem akuten Nierenversagen unterschieden. Das prärenale ANV entsteht durch eine Minderperfusion der Niere, meist als Folge von Hypovolämie oder arterieller Hypotonie. Das intrarenale ANV ist hingegen maßgeblich durch eine akute Tubulusnekrose verursacht, die meist durch ischämische, inflammatorische und toxische Prozesse bedingt ist [3]. Das postrenale ANV wird durch eine Abflussstörung des Harns verursacht und kann durch entsprechende operative Interventionen ursächlich behandelt werden.

Zwei Krankheitsbilder auf der Intensivstation sind besonders häufig mit dem Auftreten eines ANV assoziiert: der septische Schock und der kardiogene Schock. Bei der schweren Sepsis bzw. dem septischen Schock führt einerseits die systemische Entzündungsreaktion, ausgelöst durch die Freisetzung von Zytokinen, und andererseits eine arterielle Hypotonie zum ANV. Der kardiogene Schock hingegen geht mit einem verringerten Herz-Zeit-Volumen einher, welches wiederum eine Minderperfusion der Nieren bedingt [2,4,5]. Beide Krankheitsbilder führen zur Abnahme der Nierenperfusion und somit zu einer Sauerstoffmangelversorgung bzw. zur Ischämie.

In Deutschland entwickeln 41,4% aller Patienten mit Sepsis oder septischem Schock ein akutes Nierenversagen [6]. Die Pathogenese des septischen Nierenversagens ist komplex und bis heute nicht abschließend geklärt. Man geht davon aus, dass bei der Entwicklung zwei Haupt-Komponenten eine Rolle spielen. In der Anfangsphase des septischen Schocks steht die arterielle Hypotonie im Rahmen einer systemischen

Vasodilatation mit folgender Minderperfusion des Organs im Vordergrund. Die Niere reagiert durch Vasokonstriktion des Vas efferens im Rahmen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kompensatorisch auf den systemischen Blutdruckabfall und kann so zunächst die glomeruläre Filtration aufrechterhalten. Nimmt die Vasokonstriktion am Vas efferens weiter zu, so kann dies unter anderem dazu führen, dass die Durchblutung der Niere gedrosselt wird mit der Folge einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (GFR) und einer prärenalen Azotämie [2].

Interessanterweise zeigt sich jedoch, dass trotz bestehender Mikrozirkulationsstörung im histopathologischen Präparat der Niere bei septischen Patienten mit ANV häufig keine akute Tubulusnekrose und kein anderer spezifischer histopathologischer Befund nachweisbar ist [7]. Daher wird von einem multifaktoriellen Schädigungsmechanismus ausgegangen, welcher unter anderem durch Endotoxine, inflammatorische Mediatoren, immunologisch vermittelte Mechanismen und Vasodilatation hervorgerufen wird [2,8].

2.2 Epidemiologie des akuten Nierenversagens

In einer epidemiologischen Studie aus dem Jahr 2007 wurde eine Inzidenz des ANV von 181 Erkrankten auf 100.000 Einwohner pro Jahr ermittelt [1]. In einer weiteren Studie mit 41.972 Patienten in Großbritannien und Deutschland konnte gezeigt werden, dass etwa ein Drittel aller Patienten auf Intensivstationen im Behandlungsverlauf eine Nierenfunktionseinschränkung entwickeln [9]. Die Letalität ist bereits bei einer geringen Nierenfunktionseinschränkung erhöht, am höchsten ist sie jedoch, wenn Nierenersatzverfahren eingesetzt werden müssen.

Die Definition des ANV erfolgt entlang AKIN- oder RIFLE-Kriterien (vergleiche 1.3.1 und 1.3.2.). Im Stadium „Failure“ nach RIFLE beträgt die Letalität 57%, während im Stadium „Risk“ die Letalität 21% beträgt. Die Letalität bei Patienten ohne ANV beträgt nur 8% [9].

Die Sepsis ist die häufigste Ursache des ANV in der Intensivmedizin [4,10]. Eine Studie aus Deutschland konnte zeigen, dass von 401 Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und ohne vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung 166 Patienten (41%) im Verlauf ein ANV entwickeln. Die Letalität steigt bei diesen Patienten

von 42% (ohne ANV) auf 67% (mit ANV) [6]. Die Studie zeigt ebenfalls, dass das ANV als ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Letalität zu betrachten ist.

2.3 Definition und Klassifikation des akuten Nierenversagens

Der Begriff „akutes Nierenversagen“ (ANV) beschreibt eine akut eintretende Störung der Nierenfunktion mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), welche prinzipiell reversibel ist. Das ANV präsentiert sich aufgrund des vorliegenden Schweregrades klinisch unterschiedlich. Die Symptomatik reicht von einer verminderten Urinausscheidung über einen Anstieg der Retentionsparameter (u.a. Kreatinin, Harnstoff) bis zur Anurie (< 100 ml/24h) mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie [2].

Mit dem Ziel eine allgemeingültige Definition und Klassifikation zu etablieren, legte die Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) in einer internationalen Konsensuskonferenz 2004 die RIFLE-Kriterien fest [11]. Die RIFLE Kriterien sollten auch die wissenschaftliche Arbeit bezüglich des ANV verbessern, indem sich epidemiologische Daten wie Morbidität und Mortalität, zugrundeliegende Diagnose und Therapiestrategien weltweit nun besser vergleichen lassen sollten. Um dem breiten Spektrum des Krankheitsbildes besser gerecht zu werden, wurde drei Jahre später eine weiter gefasste Definition der „akuten Nierenschädigung“ (acute kidney injury: AKI) vorgeschlagen (AKIN-Kriterien) [12].

2.3.1 RIFLE-Kriterien

Das Akronym **RIFLE** bezeichnet die unterschiedlichen Stadien des ANV: „**R**isk of renal dysfunction“, „**I**njury to the kidney“, „**F**ailure of kidney function“, „**L**oss of kidney function“ und „**E**nd Stage Kidney Disease“. Die RIFLE Kriterien beschreiben somit eine zunehmende Schwere der Nierenschädigung innerhalb der Einteilung. Die ersten drei Stadien, „Risiko für eine Nierenschädigung“, „Schädigung der Niere“, „Versagen der Nierenfunktion“, lassen sich aus der relativen Zunahme des Serumkreatinins (SKrea) bzw. der errechneten prozentualen Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bezüglich des Ausgangswertes und / oder der absoluten Abnahme der Harnausscheidung innerhalb eines definierten Zeitraum erschließen. Das Stadium

„Risk“ zeichnet sich durch eine sehr hohe Sensitivität aus und eignet sich somit gut, um bereits eine geringe Nierenfunktionseinschränkung aufzudecken. Im Stadium „Injury“, mit einem zweifachen Anstieg des SKrea und einem Abfall der GFR um mehr als 50%, nimmt auch die Spezifität zu.

Das Stadium „Failure“ verfügt über eine hohe Spezifität und lässt eine Aussage bezüglich des Vorliegens einer erheblichen Nierenfunktionseinschränkung zu. Die letzten beiden Stadien „Verlust der Nierenfunktion“ und „terminales Nierenversagen“ verweisen auf ein persistierendes Nierenversagen und ergeben sich aus der Dauer der Dialysepflichtigkeit (über 4 Wochen bzw. über 3 Monate). Sie sind damit Prognose- bzw. Outcome- relevant [11].

Tab. 1: RIFLE-Kriterien [11]

	(R) Risk Risiko	(I) Injury Schädigung	(F) Failure Versagen	(L) Loss Verlust	(E) End Stage terminales NV
Anstieg SKrea	x 1,5	x 2	x 3 oder >4 mg/dl	Persistierendes Nierenversagen > 4 Wochen	Persistierendes Nierenversagen > 3 Monate
Abfall GFR	>25%	>50%	>75%		
Diurese	<0,5 ml/kg/h über 6 h	<0,5 ml/kg/h über 12 h	<0,3 ml/kg/h über 24 h oder Anurie über 12 h		

Einen wichtigen Kritikpunkt gilt es zu beachten: eine evtl. Therapie mit Nierenersatzverfahren (Renal Replacement Therapy = RRT) wird erst ab einer Therapiedauer von mindestens 4 Wochen berücksichtigt, wodurch sich Daten hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen ANV-Schweregrad und Outcome nicht zuverlässig auswerten lassen [13]. Auch fehlt ein Zeitfenster in welchem der Kreatininanstieg betrachtet wird. Um diesen Kritikpunkten gerecht zu werden, arbeitete das Acute Kidney Injury Network 2007 die AKIN-Kriterien aus.

2.3.2 AKIN-Kriterien

2007 setzte sich das Acute Kidney Injury Network (AKIN) zum Ziel eine Einheitliche Definition des ANV zu finden und die RIFLE-Kriterien soweit zu modifizieren, dass die Klassifikation des ANV eine evtl. Therapie mit Nierenersatzverfahren berücksichtigen würde [12]. Um zu unterstreichen, dass es sich hierbei um ein Krankheitsbild mit einem weiten Spektrum handelt, das als Krankheitskontinuum zu verstehen ist, wurde die Begrifflichkeit neu festgelegt: das „akute Nierenversagen“ soll von nun an als „akute Nierenschädigung“ (Acute Kidney Injury = AKI) bezeichnet werden. Somit wurden die AKIN Kriterien entwickelt, um die Diagnose und Therapieentscheidung des ANV zu erleichtern. Dabei lehnte sich das AKIN an die RIFLE-Kriterien an und erarbeitete analog zu diesen die AKIN-Kriterien, welche drei Stadien der AKI aufweisen. Die AKIN-Kriterien richten sich nach dem quantitativen Anstieg des SKrea innerhalb von 48 Stunden bzw. einer quantitativen Abnahme des Harnzeitvolumens innerhalb eines definierten Zeitraums (Tab. 2).

Nach den neuen Leitlinien der KDIGO wird AKI durch folgende Befunde definiert [14]:

- Anstieg des Serumkreatinins ≥ 0.3 mg/dl (26.5 mmol/l) innerhalb 48 Stunden
- Anstieg des Serumkreatinins um mindestens das 1,5-fache vom Ausgangswert innerhalb der letzten 7 Tage
- Urinstundenvolumen $< 0,5$ ml/kg/h über einen Zeitraum von 6 Stunden

AKIN definiert zudem drei Stadien wie folgt: Stadium 1 einer akuten Nierenschädigung wird erreicht bei einem Anstieg des SKrea von $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden bzw. eines 1,5- bis 1,9- fachen Anstiegs des SKrea innerhalb von 7 Tagen oder durch eine Abnahme des Harnzeitvolumens von $< 0,5$ ml/kgKG/h über 6 bis 12 Stunden. Das 2. Stadium wird erreicht, sobald das SKrea innerhalb von 48 Stunden um das 2- bis 2,9-fache steigt oder das Harnzeitvolumen über ≥ 12 Stunden $< 0,5$ ml/kgKG/h beträgt. Das 3. Stadium ist definiert als eine Zunahme des SKrea um mindestens das Dreifache innerhalb von 48 Stunden oder einen SKrea über 4,0 mg/dl. Stadium 3 wird auch erreicht, wenn das Harnzeitvolumen über 24 Stunden $< 0,3$ ml/kgKG/h beträgt oder über 12 Stunden eine Anurie besteht. Sobald ein Patient Nierenersatzverfahren erhält, wird davon ausgegangen, dass der Patient zu einem bestimmten Zeitpunkt Stadium 3

entsprochen haben muss und zählt auch bei Besserungstendenz weiterhin zu Stadium 3, womit -im Gegensatz zu den RIFLE Kriterien- die Indikation zu Nierenersatzverfahren bei der Stadieneinteilung berücksichtigt wird [14].

Tab. 2: AKI-Kriterien [14]

AKI Stadium	Serum-Kreatinin-Kriterien	Diurese-Kriterien
1	Anstieg des SKrea um den Faktor 1,5- 1,9 innerhalb von 7 Tagen oder ein Anstieg von SKrea über $\geq 0,3$ mg/dl über 48 h	<0,5 ml/kgKG/h über ≥ 6 h
2	Anstieg des SKrea um den Faktor 2,0- 2,9	<0,5 ml/kgKG/h über ≥ 12 h
3	Anstieg des SKrea um den Faktor $\geq 3,0$ oder SKrea ≥ 4 mg/dl oder die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens	<0,3 ml/kgKG/h über ≥ 24 h oder Anurie über ≥ 12 h

Es muss jeweils nur ein Kriterium erfüllt werden. Der Anstieg des Serumkreatinins (SKrea) muss in einem Zeitraum von < 48 Stunden erfolgen.

Inwieweit die AKIN-Kriterien den RIFLE-Kriterien vorzuziehen sind, ist noch nicht entschieden. Eine Studie an 300 Patienten, die beide Klassifikationssysteme verglichen hat, kam zu dem Ergebnis, dass mittels AKIN-Kriterien etwa 10% häufiger eine Nierenfunktionsstörung diagnostiziert wird als mit den RIFLE-Kriterien, was für eine höhere Sensitivität spricht. Auch die Sterblichkeit ließ sich mittels AKIN-Kriterien genauer voraussagen [15].

2.4 Therapieoptionen des akuten Nierenversagens

2.4.1 Konservative Therapie

Beim akuten Nierenversagen sollte - soweit möglich - die auslösende Erkrankung ursächlich therapiert und nephrotoxische Substanzen gemieden werden. Gleichzeitig sollten optimale supportive Bedingungen geschaffen werden [3]. Dazu gehören allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen (Optimierung des pH-Wertes, Metabolismus und der Elektrolyte). So ist zur Prävention eines akuten Nierenversagens bei kritisch kranken Patienten eine adäquate Volumentherapie und ggf. eine differenzierte Katecholamintherapie notwendig. Diese umfassen u.a. die Bilanzierung von Ein- und Ausfuhrvolumina und Kreislaufparameter eines erweiterten

hämodynamischen Monitorings. Als Zielgröße für die Vorlast wird ein ZVD von 8-12 mmHg empfohlen [16,17].

Um eine ausreichende Perfusion aller Organe zu erreichen sollte ein mittlerer arterieller Druck (MAD) von ≥ 65 mmHg angestrebt werden [17,18]. Kann der Ziel-MAD unter adäquater Volumentherapie nicht erreicht werden, sollten Katecholamine eingesetzt werden. Im Rahmen einer Sepsis findet vornehmlich Noradrenalin Verwendung. Bei Patienten mit kardiogenem Schock wird auch Dobutamin eingesetzt, welches über β_1 -adrenerg vermittelte Effekte das Herz-Zeit-Volumen steigert [17,19].

Diuretika sollten weder zur Prävention noch zur Therapie des ANV eingesetzt werden, es sei denn, eine Volumenüberladung muss behandelt werden [14].

2.4.2 Nierenersatztherapie

Es gibt bisher keine einheitlichen und klaren Richtlinien, aus denen hervorgeht ob und ab wann eine Nierenersatztherapie (Renal Replacement Therapy = RRT) bei kritisch kranken Patienten indiziert ist. Als absolute Indikationen zur sofortigen Einleitung einer Nierenersatztherapie gelten eine therapierefraktäre Hyperkaliämie ($K^+ > 6,5$ mmol/l), eine therapierefraktäre metabolische Azidose ($pH < 7,0$), eine lebensbedrohliche Volumenüberladung (z.B. Lungenödem) und Urämie bzw. urämie-assoziierte Komplikationen wie Perikarditis oder Enzephalopathie [2,14].

Es gibt weder für das Serumkreatinin noch für den Serumharnstoff einen Grenzwert, dessen Überschreitung als alleinige Indikation zu einem Nierenersatzverfahren ausreicht. Stattdessen muss der klinische Gesamtkontext betrachtet werden [14].

Die Datenlage in der Literatur deutet darauf hin, dass ein frühzeitiger Beginn der RRT für die Prognose der Patienten vorteilhaft sein könnte [20]. So konnte sowohl an einem polytraumatisierten als auch an einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv gezeigt werden, dass sich ein früher Beginn eines Nierenersatzverfahrens positiv auf die Überlebensrate auswirkt [21,22]. Allerdings sind beide Studien retrospektive Analysen, was ihre Aussagekraft einschränkt. Eine weitere retrospektive Betrachtung von Patienten im septischen Schock, bei denen als absolute Dialyseindikation eine persistierende Oligurie (Urinvolumen $< 0,5$ ml/kgKG/6h) festgelegt wurde, zeigte eine signifikante Verbesserung des Gasaustausches, der Hämodynamik und der

Überlebensrate im Vergleich zu Kontrollgruppen, die erst zu einem späteren Zeitpunkt dialysiert wurden [23].

Als geeigneter Verlaufsparemeter für das ANV hat sich aus klinischer Sicht der Serumharnstoff bewährt, da entsprechende Plasmaspiegel mit der Schwere der Urämie korrelieren [3]. In einer großen prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass kritisch kranke Patienten, die bereits bei einer gering erhöhten Serumharnstoffkonzentration mit RRT behandelt wurden, eine signifikant bessere Überlebensrate zeigten als Patienten, bei denen die RRT erst bei einem höheren Serumharnstoffwert begonnen wurde [24].

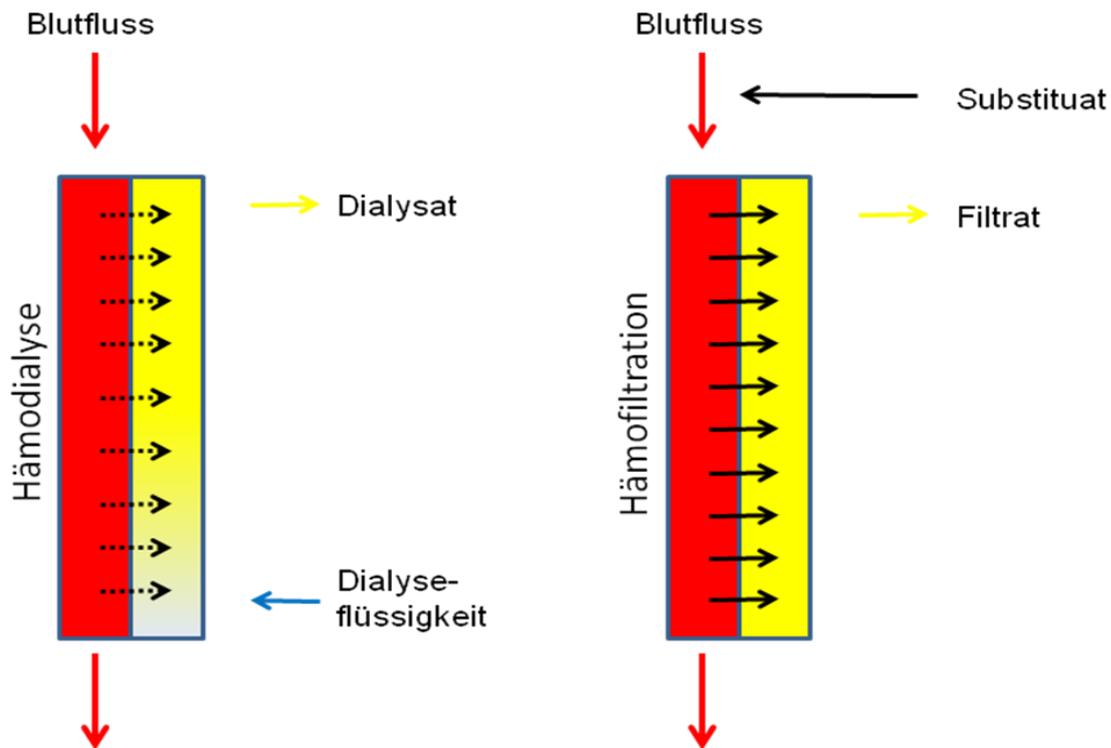
Unter einer Reihe von unterschiedlichen Möglichkeiten zur Nierenersatztherapie haben sich in der Intensivmedizin zwei Verfahren vornehmlich etabliert. Zum einen die intermittierende Hämodialyse (IHD) und zum anderen die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH).

Die IHD beruht auf dem Prinzip der Osmose. Entlang einer semipermeablen Membran erfolgt der Stoffaustausch entlang eines Konzentrationsgefälles, das zwischen Blutseite und Dialysat-Seite besteht. Diesen Stoffaustausch nennt man Diffusion. Die Dialyseflüssigkeit fließt im Gegenstrom zum Blutfluss. Die Membran besitzt eine niedrige hydrostatische Permeabilität, sodass die IHD bei gewünschtem Volumenentzug mit einer Ultrafiltration kombiniert wird (Abb. 1).

Die CVVH hingegen folgt dem Prinzip der Konvektion. Hier erfolgt der Stoffaustausch aufgrund eines Druckgradienten. Die dabei abfiltrierte Flüssigkeit (Filtrat) wird durch ein Substrat ersetzt, welches dem Blutkreislauf zugeführt wird (Abb. 1).

Während die IHD täglich meist für 4 Stunden durchgeführt wird, wird die CVVH kontinuierlich appliziert (24 h/die). Die IHD eignet sich gut, um kleine Moleküle zu eliminieren, bietet dialysefreie Zeit für Diagnostik und Therapie (z.B. CT- Transporte), benötigt wenig Antikoagulation, und ist im Vergleich zur CVVH meist kostengünstiger. Die zeitlich begrenzte Dialyse und gegebenenfalls notwendiger Volumenentzug kann bei hämodynamisch instabilen Patienten zu arterieller Hypotension führen, weshalb dieses Verfahren vorzugsweise bei hämodynamisch stabilen Patienten zum Einsatz kommt. Den aktuellen Empfehlungen zufolge soll bei hämodynamisch instabilen

Patienten, insbesondere auch bei Patienten mit intrakraniellen Verletzungen, Hirnödemen oder erhöhten intrakraniellen Druck vorzugsweise eine CVVH eingesetzt werden [14].



.....> Prinzip der Osmose entlang eines Konzentrationsgefälles bei der Hämodialyse

—> Prinzip der Konvektion entlang eines Druckgradienten bei der Hämofiltration

Unter Osmose versteht man die Diffusion kleiner Moleküle (Wasser, harnpflichtige Substanzen) oder Teilchen (Elektrolyte) durch eine semipermeable Membran, bis ein Konzentrationsausgleich entsteht. Durch Dialysataustausch werden somit insbesondere kleinmolekulare Bestandteile aus dem Blut entfernt. Unter Konvektion (lat. *convectum*= „mitgetragen“) versteht man das „Mittragen“ entsprechender Moleküle mit Flüssigkeit und Elektrolyten. Verlorene Flüssigkeit und Elektrolyte werden durch Ersatzflüssigkeit („Substitut“) ersetzt.

Abb. 1: Prinzip der Hämodialyse und der Hämofiltration

Durch die CVVH lassen sich insbesondere Mittelmoleküle entfernen und die Flüssigkeitsbilanzierung wird erleichtert. Aufgrund der Möglichkeit, hier kontrolliert Ultrafiltrat zu entziehen, kommt dieses Verfahren entsprechend den Empfehlungen der KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten zur Anwendung [14]. Da das Verfahren technisch weniger

aufwendig ist, kann die CVVH von ausgebildetem Intensivpflegepersonal durchgeführt werden. Allerdings ist das Verfahren personell aufwendig und teuer, da es kontinuierlich über 24 Stunden Betreuung erfordert. Es benötigt meist eine kontinuierliche Antikoagulation, welche das Blutungsrisiko erhöhen könnte. Die Verwendung von Zitrat zur Antikoagulation ist eine Möglichkeit, dieses mögliche Blutungsrisiko zu reduzieren, da hierbei die Antikoagulation vor der Blutrückgabe in den Patientenkreislauf aufgehoben wird [14].

Tab. 3: IHD vs. CVVH: eine Gegenüberstellung [14]

	IHD	CVVH
Dauer	4-8 h / Tag	24 h / Tag
Vorteile	- rasche Entfernung von Toxinen und kleinen Molekülen	- kontinuierliche Entfernung von Mittelmolekülen
	- erlaubt Pausen für Diagnostik und Therapie	- hämodynamische Stabilität
	- weniger oder keine Antikoagulation	- leichte Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz
	- weniger arbeitsintensiv	- keine Erhöhung des Hirndrucks
	- weniger Kosten	- technisch weniger aufwendig
Nachteile	- Hypotension bei raschem Flüssigkeitsentzug	- langsame Toxinentfernung und Immobilisation
	- Dysequilibrium- Syndrom mit Hirnödem	- 24 h Antikoagulation und Hypothermie
	- technisch aufwendig- Nephrologisches Personal	- sehr arbeitsintensiv und teuer
Empfohlener Einsatz	- hämodynamisch stabile Patienten (KDIGO) [19]	- hämodynamisch instabile Patienten - Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck bzw. Verletzung, Hirnödem [14]

In der Intensivmedizin finden auch Kombinationsverfahren aus Hämodialyse und Hämofiltration Anwendung, die sogenannte Hämodiafiltration. Hierbei werden diffusive und konvektive Mechanismen kombiniert.

Zudem existieren experimentelle Verfahren mit HCO-Filtern oder high-volume-Dialyseverfahren, für die jedoch kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte.

2.5 Antikoagulation unter Nierenersatzverfahren

Unter Nierenersatzverfahren wird in der Regel eine Antikoagulation benötigt, da sonst Clotting bzw. Thrombenbildung im extrakorporalen System auftreten können. Von einer geeigneten Antikoagulation werden gute Steuerbarkeit und geringe Nebenwirkungen erwartet.

Unfraktioniertes Heparin (UFH) ist aus klinischer Sicht gut steuerbar, der Grad der erreichten Antikoagulation durch die Bindung an Antithrombin III lässt sich über die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), oder bettseitig über die aktivierte Gerinnungszeit (Activated clotting time = ACT) im klinischen Alltag kontrollieren. Des Weiteren zeichnet sich UFH durch eine kurze Halbwertszeit von ca. 90 Minuten aus. Protamin steht im Falle einer Überdosierung als Antagonist zur Verfügung [2].

Niedermolekulares Heparin (NMH) weist eine längere Halbwertszeit auf (insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten) und ist somit schlechter steuerbar. Zur Verlaufskontrolle kann der Faktor Xa im Blut bestimmt werden [2].

Bei einer Unverträglichkeit von Heparin kann auf Heparinoide (lange Halbwertszeit von ca. 30 h), Hirudin (direkter Thrombininhibitor; schlecht steuerbar insbesondere bei Niereninsuffizienz) oder Argatroban (direkter Thrombininhibitor; gut steuerbar; hepatische Eliminierung) zurückgegriffen werden [2].

Die Zitratantikoagulation hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen (insbesondere bei der CVVH). Der Vorteil der Zitratantikoagulation besteht darin, dass eine Antikoagulation nur im extrakorporalen Teil des Blutkreislaufes erfolgt. Zitrat bindet Gerinnungsfaktor IV (Kalzium). Die Antikoagulation wird durch Kalzium antagonisiert, bevor das Blut zum Patienten zurückgeführt wird. Dies erfordert ein engmaschiges Monitoring, um Komplikationen wie Hypokalziämie, Hypomagnesiämie, Hypernatriämie oder metabolische Alkalose (1 Zitrat = 3 Bikarbonat) rechtzeitig zu erkennen [42]. Insbesondere Patienten mit Leberinsuffizienz sind durch die Entwicklung einer metabolischen Alkalose unter Zitratantikoagulation gefährdet. Bei Patienten, die initial ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, sollte erwogen werden, eine RRT ohne Antikoagulation durchzuführen [14]. Hoher Blutfluss und eine regelmäßige Spülung des Systems mit NaCl 0,9% können evtl. verhindern, dass sich Thromben im

extrakorporalen System bilden. Bei einer CVVH sollte die Substitutionslösung dann vor dem Filter verabreicht werden (im Sinne einer Prädilution). Aufgrund ihrer Eigenschaften haben sich zur Antikoagulation bei RRT unfraktioniertes Heparin, Zitrat und Argatroban (direkter Thrombininhibitor) etabliert [2].

2.6 Blutungskomplikationen unter Nierenersatzverfahren

Es gibt bisher nur drei große prospektive, randomisierte Studien, die IHD im Vergleich zu CVVH mit dem Endpunkt Sterblichkeit untersuchten und die Hinweise auf Blutungskomplikationen geben.

2001 veröffentlichte Metha et al. eine multizentrische Studie, die randomisiert die IHD mit einer kontinuierlichen Hämodiafiltration bei akutem Nierenversagen verglich. Insgesamt wurden 166 Patienten untersucht. Patienten mit kontinuierlicher Nierensatztherapie zeigten eine höhere Sterblichkeit auf Intensivstation (59,5% vs. 41,5%) und im Krankenhaus (65,5% vs. 47,6%) [26]. Allerdings waren bei dieser Studie Gruppenunterschiede in der Krankheitsschwere zu Studienbeginn festgestellt worden, was die Aussagekraft erschwert [26]. Blutungskomplikationen traten selten auf (0,8% in der IHD-Gruppe vs. 1,9% in der CVVH-Gruppe) und unterschieden sich nicht signifikant.

Vinsonneau et al. randomisierten 360 Patienten und konnten keinen Überlebensvorteil für Patienten mit IHD oder CVVH Therapie nach 60 Tagen oder zu einem anderen Zeitpunkt zeigen (Überleben in der IHD Gruppe 32% vs. 33% in der CVVH Gruppe. Blutungskomplikationen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf (7%) [27].

Lins et al. untersuchten 316 Patienten mit ANV, die entweder IHD oder CVVH erhielten, hinsichtlich Mortalität und Outcome. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied: In der IHD Gruppe fand sich eine Mortalität von 62,5% vs. 58,1% in der CVVH Gruppe ($p=0,43$). Auch hinsichtlich der Krankenhausverweildauer der überlebenden Patienten zeigte sich kein Unterschied. Angaben zu Blutungskomplikationen finden sich in dieser Studie nicht [28].

Kleinere Studien betrachteten meist ein spezielles Patientenkollektiv oder wiesen methodische Probleme auf [29-32]. Außerdem wurden verschiedene Nierenersatzverfahren eingesetzt. Bisher konnte keine Studie zeigen, dass eines der beiden Verfahren hinsichtlich des Überlebens, anderer Outcome-Variablen oder verfahrensbedingter Komplikationen einen signifikanten Vorteil bringt. Letztlich bleibt festzustellen, dass in keiner der vorgelegten randomisierten Studien der Einfluss der Dialysemodalität auf Blutungsereignisse genauer untersucht wurde. Dies gab Anlass die hier vorgelegte Subanalyse zur CONVINT Studie durchzuführen.

3 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit das jeweilige Nierenersatzverfahren (IHD und CVVH) mit Blutungskomplikationen assoziiert ist. Des Weiteren soll untersucht werden, ob sich der Transfusionsbedarf von Blutprodukten zwischen den Nierenersatzverfahren unterscheidet.

Als Hypothese wurde angenommen, dass die beiden Nierenersatzverfahren (IHD und CVVH) während der Therapie des akuten Nierenversagens Unterschiede bezüglich Blutungskomplikationen und Transfusion von Blutprodukten zeigen.

Somit wird folgende Nullhypothese formuliert: Beide Nierenersatzverfahren (IHD und CVVH) zeigen während der Therapie des akuten Nierenversagens keine Unterschiede hinsichtlich Blutungskomplikationen und Transfusion von Blutprodukten.

Die vorliegende Arbeit ist eine Subanalyse der prospektiven CONVINT Studie, welche randomisiert und kontrolliert zwei Verfahren der Nierenersatztherapie (IHD und CVVH) bei Patienten mit ANV verglichen hat [40]. Bisher konnte nicht ausreichend geklärt werden, welches Nierenersatzverfahren in der Intensivmedizin die Behandlungsergebnisse verbessert und mit weniger Blutungskomplikationen verbunden ist.

4 Methoden

4.1 Studiendesign

CONVINT steht für „CONtinuous Vs. INTermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure trial“ und ist eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie, die an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum Januar 2002 bis Oktober 2007 durchgeführt wurde [40]. Ziel der CONVINT-Studie war es, je 200 Patienten pro Studienarm einzuschließen. Die angestrebte Patientenzahl konnte nicht erreicht werden, da es zu grundlegenden Änderungen in der Geräteausstattung und den damit verbundenen Therapieprotokollen kam. Schließlich konnten insgesamt 252 Patienten eingeschlossen werden.

4.2 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden kritisch kranke Patienten untersucht, die wegen eines akuten Nierenversagens (ANV) mit einem Nierenersatzverfahren behandelt wurden. Die Patienten wurden zu intermittierender Hämodialyse (IHD) bzw. kontinuierlicher veno-venösen Hämofiltration (CVVH) computergestützt randomisiert.

4.3 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden kritisch kranke Patienten mit einem ANV und der Indikation zu einem Nierenersatzverfahren. Voraussetzung war, dass der/die Patient/-in zuvor nicht aufgrund akuter oder terminaler Niereninsuffizienz ein Nierenersatzverfahren erhalten hatte. Das Mindestalter, um in die Studie eingeschlossen zu werden, betrug 18 Jahre. Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Eine schriftliche Zustimmung bzw. Einwilligung in die Studie durch Patienten bzw. Angehörige / gesetzl. Betreuer wurde eingeholt.

Folgende Indikationen für den Einsatz eines Nierenersatzverfahrens wurden definiert:

1. Klinische Symptome einer Urämie (gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall soweit nicht anderweitig erklärt; neurologische Symptome wie Verwirrtheit, ausgeprägte Schwäche, Krampfanfälle oder Koma soweit nicht anderweitig erklärt; Nachweis eines Perikardergusses).
2. Persistierende Oligurie (Urinausscheidung $< 0,5$ ml/kgKG/h über mehr als 12 h) oder Anurie (keine Urinausscheidung über mehr als 12 h oder $< 0,3$ ml/kgKG/h über mehr als 24 h) trotz adäquater Volumentherapie.
3. Flüssigkeitsüberladung, die nicht mit Diuretika therapiert werden kann.
4. Erhöhter Harnstoff im Blut (> 100 mg/dl) oder eine Kreatinin-Clearance $< 0,1$ ml/kgKG/min.
5. Schwere, therapierefraktäre, metabolische Azidose (pH $< 7,2$).
6. Therapierefraktäre Hyperkaliämie ($K^+ > 6,5$ mmol/l).

Ausgeschlossen wurden Patienten mit vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz und einem SKrea > 3 mg/dl und/oder Nierenersatztherapie; Patienten welche nicht kritisch krank waren bzw. keiner intensivstationären Therapie bedurften; Patienten nach Nierentransplantation; schwangere Patienten und Patienten, für die keine Einverständniserklärung vorlag.

4.4 Zwei Studienarme: IHD und CVVH

Die eingeschlossenen Patienten wurden am Studientag 0 randomisiert einem der beiden Studienarmen (IHD = Gruppe 1, CVVH = Gruppe 2) zugeteilt. Hierzu wurden über den gesamten Studienverlauf computergestützt permutierte Blöcke gleicher Länge (4 Patienten) verwendet. Die Randomisierung erfolgte telefonisch durch die Universität Ulm, Abteilung für Biometrie und Medizinische Dokumentation.

Die Patienten, die einer IHD (AK100/AK200; Gambro, Lund, Schweden, s. Abb.2) zugeteilt wurden, erhielten täglich für 4 Stunden eine Dialyse mit einem Blutfluss von 200– 250 ml/min. Dabei wurde eine Harnstoffclearance von 3ml/kgKG/h angestrebt, was für einen 70 kg schweren Patienten/in als ausreichend berechnet wurde. Es wurden synthetische Membranen (Polysulfone, Polyamide, oder PAN) verwendet. Der

Dialysatfluss betrug 500- 600 ml/min. Es wurde Bikarbonat-gepuffertes Dialysat verwendet (Tab. 4).



Abb. 2: Hämodialysegerät AK200 der Firma Gambro, Einsatz in der IHD-Gruppe. Mit freundlicher Unterstützung der Firma Gambro. (Copyright Gambro, Lund, Schweden).

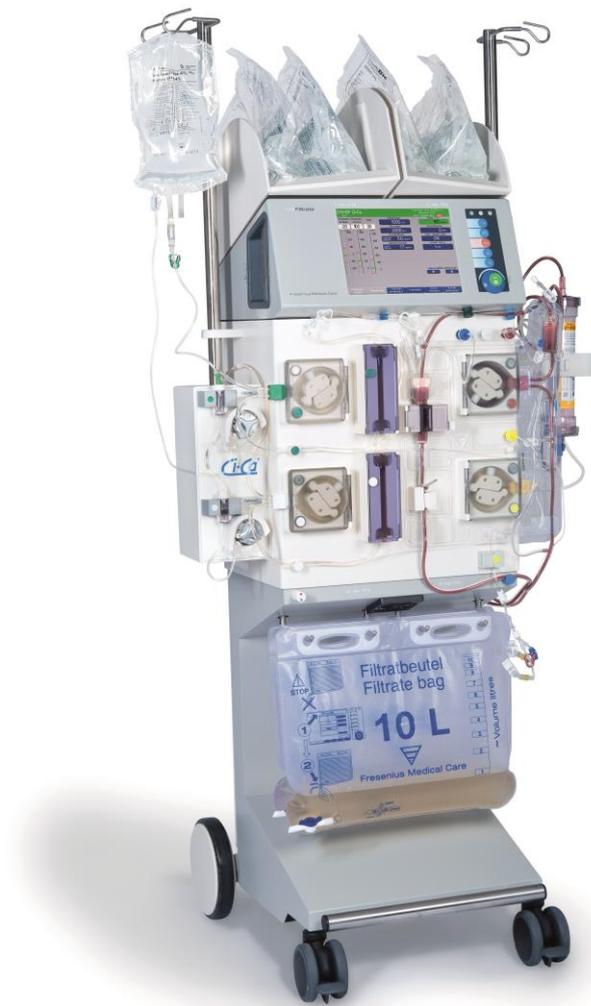


Abb. 3: Hämofiltrationsgerät Multifiltrate Fresenius Medical Care, Einsatz in der CVVH-Gruppe. Mit freundlicher Unterstützung der Firma Fresenius Medical Care. (Copyright Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland).

Patienten in der CVVH Gruppe wurden mit kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration („BM11/ BM14; Baxter Medical, Deerfield, Illinois, USA“, oder „Multifiltrate, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany“, siehe Abb. 3) über 24 Stunden täglich behandelt (Postdilutions-Hämofiltration). Der Blutfluss betrug 150 - 200 ml/min und der angestrebte Filtratfluss 35 ml/kgKG/h [24]. Als Hämofiltrationslösung wurde Bikarbonat-gepuffertes Substitut verwendet. Es wurden synthetische Membranen (Polysulfonmembranen) eingesetzt (Tab. 4). Zur systemischen Antikoagulation wurde in beiden Studienarmen unfraktioniertes Heparin verwendet.

Tab. 4: Durchführung der IHD und der CVVH

	IHD	CVVH
Dauer	ca. 4 h/d	24 h/d
Blutfluss	200 - 250 ml/min	150 - 200 ml/min
Dialysatfluss	500 - 600 ml/min	
Filtratfluss		35 ml/kgKG/h
Dialysat	Aufbereitetes Wasser (Umkehrosmose), Bikarbonat gepuffert	-----
Substitut	-----	Mit Bikarbonat gepufferte Lösung
Filter	Synthetische Membran (Polysulfone)	Synthetische Membran (Polysulfone)

4.5 Gründe für einen Wechsel des Studienarms

Bei Vorliegen von gravierenden medizinischen Gründen konnte ein Wechsel von IHD zu CVVH oder von CVVH zu IHD erfolgen. Zu den medizinischen Gründen, die einen Verfahrenswechsel von IHD zu CVVH erlaubten, zählten eine schwere Hypotension mit hochdosierter Katecholamintherapie und schwere Störungen des Flüssigkeitshaushaltes. Typische Gründe, die einen Verfahrenswechsel von CVVH zu IHD zuließen, waren nicht beherrschbare Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes, eine unzureichende Wirkung der CVVH, erhöhte Blutungsgefahr unter CVVH durch zusätzliche Antikoagulation, bzw. wiederholtes Clotting des Filters, und die Mobilisierung des Patienten. Der Wechsel der Behandlungsmodalität wurde vom behandelnden Arzt veranlasst und zusammen mit dem Grund des Wechsels dokumentiert.

4.6 Erfasste Daten

Patientendaten hinsichtlich Demographie, Biometrie, Begleiterkrankungen, Ursache des ANV, Schwere der Erkrankung, Therapieverlauf und Follow-Up wurden erfasst und dokumentiert. Zum Studienbeginn wurde festgehalten, ob eine Hyperkaliämie, Oligurie,

Azidose, Azotämie oder Urämie vorlag. Ebenfalls wurde das Harnvolumen in Milliliter in den letzten 24 Stunden vor Beginn der Nierenersatztherapie dokumentiert. Auch wurde dokumentiert, welcher Filtertyp verwendet, welche Blutflussgeschwindigkeit erreicht und ob/welche Antikoagulation angewendet wurde. Des Weiteren wurden die aktuellen Scores APACHE II [34], SAPS II [35], SOFA [36] und TISS-28 [37] angewendet. Diese Scoringsysteme ermöglichen, das Sterberisiko, die Schwere und die Entwicklung einer Erkrankung zu bewerten. Für die Einschätzung der Prognose eignen sich APACHE II und SAPS II. Der SOFA-Score erlaubt eine Verlaufsbeurteilung insbesondere diverser Organversagen. Auch der SAPS II eignet sich, ähnlich dem SOFA-Score, für die Beurteilung des klinischen Verlaufes. Zur Ermittlung des therapeutischen Aufwands wurde der TISS-28 Score verwendet.

Hämodynamische Parameter wie Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, zentraler Venendruck und Herzzeitvolumen wurden dokumentiert. Bei Patienten, die eine Katecholamintherapie erhielten, wurde die angewendete Substanz (Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin) festgehalten. Folgende laborchemischen Parameter wurden an den definierten Studientagen festgehalten: Hämoglobinwert (Hb), Leukozyten, Thrombozyten, C-reaktives Protein (CRP), SKrea, Serumharnstoff, Bilirubin, Albumin, Quickwert, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Hämatokrit, Urinnatrium, Kalium, Calcium, Phosphat, pH-Wert, Laktat, arterieller PaO₂, PaCO₂ Wert, Bikarbonat und Basenüberschuss (BE) (arterielle Blutgasanalyse) [40].

Die Intensivstationsaufenthaltsdauer, Krankenhausverweildauer und der Sterbetag wurden erfasst. Die vermutete Todesursache wurde dokumentiert, wobei zwischen mutmaßlichem Tod durch Herz-/Kreislaufversagen, Lungenversagen, Blutung, Sepsis oder in Folge von Therapiebegrenzung unterschieden wurde [40].

4.7 Primäre und sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt der CONVINT-Studie war das Überleben 14 Tage nach Beendigung der RRT. Sekundäre Endpunkte waren die 14-Tage-, die 30-Tage- und die Intensivstations-Sterblichkeit sowie die Krankenhaussterblichkeit. Außerdem wurde untersucht, wie lange Patienten beatmet oder mit Vasopressoren behandelt wurden und

wie viele Tage sie nicht mit einem Nierenersatzverfahren behandelt werden mussten. Der Verlauf der Erkrankung wurde mit Hilfe von Score-Systemen beurteilt [33].

4.8 Blutungskomplikationen und Blutproduktebedarf

Hinsichtlich Blutungskomplikationen und Blutproduktebedarf wurden folgende Daten erfasst: Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), Thrombozytenzahl, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und Quick. Die Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK), Frischplasmakonzentrate (FFP) und Thrombozytenkonzentrate (TK) wurden für den gesamten Studienzeitraum, sowie für die ersten 7 und 28 Studientage dokumentiert. Eine Anämie wurde definiert als Verminderung der Hämoglobinkonzentration bei Frauen < 12 g/dl und bei Männern < 13,5 g/dl [38].

Bisher gibt es, trotz umfangreicher Bemühungen, in der Literatur neben einer Vielzahl von unterschiedlichen Ansätzen keine allgemein gültige Definition für „Blutungskomplikationen“ bzw. für „schwere Blutungskomplikationen“ [39]. Da ein Blutverlust bei kritisch kranken Patienten unter Nierenersatztherapie auch verfahrensbedingt sein kann, wird in der vorliegenden Arbeit eine Blutungskomplikation wie folgt definiert: Eine tödliche Blutungskomplikation liegt vor, wenn der Patient an einer nicht beherrschbaren Blutung mittelbar oder unmittelbar verstirbt (Tod durch hämorrhagischen Schock oder durch Einblutung in ein lebenswichtiges Organ, z.B. Gehirn). Eine schwere Blutungskomplikation liegt vor, wenn in den ersten 7 Tagen unter Nierenersatztherapie ≥ 5 EK transfundiert werden müssen. Hierbei wird angenommen, dass ein rein verfahrensbedingter Blutverlust (z.B. Wechsel des Systems bei Clotting) mit bis zu 4 EK in 7 Tagen ausreichend ausgeglichen wird, und dass bei einem höheren Blutverlust schwere Gerinnungsstörungen zu Grunde liegen. Verfahrensbedingte Blutverluste wurden definiert als Blutverlust im extrakorporalen System durch Notabschluss ohne Blutrückgabe. Das im System verbliebene Blutvolumen wurde auf 200 ml geschätzt und dokumentiert [19].

Um gleiches Therapieverhalten zwischen den Behandlungsgruppen zu gewährleisten, wurden Hb, Thrombozytenzahl und aPTT im Verlauf zwischen den Gruppen und über einen Untersuchungszeitraum von 7 Tagen verglichen. In einem zweiten Schritt wurden

dann die Anzahl der transfundierten Blutprodukte EK, TK und FFP zu den prospektiv definierten Messzeitpunkten innerhalb der ersten 7 und 28 Tage und bis zum Studienende verglichen. In einer dritten Analyse wurden ausschließlich Patienten betrachtet, bei denen kein Verfahrenswechsel während des Studienverlaufs erfolgte. Schließlich erfolgte eine Auswertung, die den Blutproduktebedarf hinsichtlich der Grunderkrankung beleuchtete. Hierzu wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt: Patienten mit Sepsis/ septischem Schock, mit kardiogenem Schock und Patienten mit anderen Ursachen für das ANV.

4.9 Statistik

Wie im Studienprotokoll definiert, erfolgte die Auswertung innerhalb der Intention-to-treat-Population. Patienten wurden in dem Studienarm evaluiert, in welchen sie randomisiert wurden. Eine explorative Per-Protocol-Analyse wurde durchgeführt. Der Kolmogorow-Smirnow Test wurde herangezogen, um die Normalverteilung der Daten in beiden Studienarmen zu überprüfen. Anschließend wurde der t-Test für unabhängige Stichproben oder der Mann-Whitney U-test für Gruppenvergleiche gewählt und bei nominalen Daten der Chi-Quadrat-Test verwendet. Nicht normalverteilte Daten wurden als Mediane und Quartile (25.-75. Perzentile) in den Abbildungen dargestellt. Zur Berechnung von Gruppenunterschieden im Verlauf bis Tag 7, Tag 28 und am Studienende wurde eine „repeated measurement analysis of variance“ durchgeführt (RM ANOVA). Für die Analyse der Laborwerte im Verlauf der ersten 7 Studientage wurde eine „2-way analysis of variance“ durchgeführt. Wie im Protokoll vorgesehen wurden Patienten mit einem Wechsel des Behandlungsverfahrens dem ersten Behandlungsverfahren zugeordnet. Die Ergebnisse wurden als arithmetisches Mittel +/- Standardfehler oder mittels Mediane und Quartile (25.-75. Perzentile) dargestellt. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant erachtet. Zur statistischen Auswertung wurde die MedCalc 12.0.1 Software herangezogen (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

5 Ergebnisse

Im Studienzeitraum von Januar 2002 bis Oktober 2007 wurden insgesamt 252 Patienten in die Studie eingeschlossen. Zwei der Patienten konnten nicht nachbeobachtet werden (lost data), sodass für die Auswertung Daten von 250 Patienten verfügbar waren. Hiervon wurden 128 Patienten mit intermittierender Hämodialyse (Gruppe 1, IHD) und 122 Patienten mit kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration (Gruppe 2, CVVH) behandelt [40]. Dies galt sowohl für die durchgeführte Intention-to-treat-Analyse als auch für die Per-Protokoll-Analyse. Tabelle 5 gibt die Patientencharakteristika bei Aufnahme in die Studie wieder.

5.1 Patientencharakteristika bei Randomisierung

Zu Beginn der Studie ergaben sich weder bei demografischen Daten noch hinsichtlich der Krankheitsschwere (SAPS II, APACHE II und SOFA) signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen [40]. Da die vorliegende Studie auf einer interdisziplinären, internistischen Intensivstation durchgeführt wurde, fanden sich in beiden Behandlungsgruppen ca. 94% internistische Patienten (Tab. 5).

Tab. 5: Demografische Daten, Kategorisierung nach Fachrichtung und Krankheitsschwere bei Aufnahme in die Studie

	IHD Gruppe (n = 128)	CVVH Gruppe (n = 122)	p-Wert
Alter (Jahre)	60,8±13,4	62,3±14,5	0,41
Geschlecht männlich (Anzahl)	81 (63,3%)	75 (61,5%)	0,97
Geschlecht weiblich (Anzahl)	47 (36,7%)	47 (38,5%)	0,94
Internistisch (Anzahl)	120 (93,8%)	115 (94,3%)	0,95
Operativ (Anzahl)	8 (6,3%)	5 (4,1%)	0,66
Post Trauma (Anzahl)	0	2 (1,6%)	0,46
Gewicht (kg)	82,1±22,8	86,1±25,2	0,28
SAPS II score	66,1±18,1	63,8±17,6	0,34
APACHE II score	28,5±7,9	28,8±9,6	0,79
SOFA score	13,2±3,9	13,0±4,0	0,66

t-Test für unabhängige Stichproben bzw. Chi-Quadrat-Test.

Die Studienpatienten der beiden Gruppen unterschieden sich am Einschlusstag nicht bezüglich Nierenretentionsparametern und Urinausscheidung, Kenngrößen der Hämodynamik, des pulmonalen Gasaustausches und der metabolischen Situation (Tab. 6) [40].

Tab. 6: Intensivmedizinische Patientencharakteristika bei Studieneinschluss

	IHD Gruppe (n = 128)	CVVH Gruppe (n = 122)	p-Wert	
Temperatur (°C)	37,5±1,2	37,5±1,3	0,74	
Hämoglobin (mg/dl)	10,6±1,7	10,4±1,7	0,3	
Hämatokrit (%)	31,7±5,8	31,4±5,4	0,72	
Serum Kreatinin (mg/dl)	3,64±2,3	3,57±1,9	0,81	
Serum Harnstoff (mg/dl)	159,7±86,5	156,7±77,1	0,77	
Kalium (mmol/l)	4,66±0,8	4,65±0,9	0,91	
pH- Wert	7,32±0,2	7,32±0,1	0,82	
Bikarbonat (HCO₃⁻)	22,6±6,8	21,8±5,4	0,34	
Urin Output (24 h vor Randomisierung) (ml)	927,1±1318,4	708,5±937,8	0,10	
Tage auf Intensivstation bis Randomisierung	1,0 (0-3,0)	1,0 (0-2,3)	0,82	
Beatmete Patienten (Patientenanzahl)	113 (88,3%)	103 (84,4%)	0,88	
PaO₂ (mmHg)	197,3±107,9	208,7±106,8	0,45	
Katecholaminbedarf (Patientenanzahl)	104 (81,2%)	106 (86,9%)	0,79	
Hämodynamische Situation	Herzfrequenz (/min)	104,0±26,1	104,7±20,9	0,81
	Syst. Blutdruck (mmHg)	111,6±22,5	109,8±19,4	0,51
	Diast. Blutdruck (mmHg)	56,4±11,1	53,0±13,6	0,04
	ZVD (cmH₂O)	14,7±5,3	14,2±5,41	0,52

t-Test für unabhängige Stichproben bzw. Chi-Quadrat-Test.

68% der Patienten entwickelten ein dialysepflichtiges ANV auf dem Boden einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks, 18,4% in der Folge eines kardiogenen Schocks mit low-output Syndrom [40]. In 14,8% der Fälle war die Ursache des akuten Nierenversagen unbekannt, Folge eines hämorrhagischen Schocks oder ohne Schock aufgetreten (Tab. 7).

Tab. 7: Ursache für das ANV mit Indikation zu einem Nierenersatzverfahren

	IHD Gruppe (n = 128)	CVVH Gruppe (n = 122)	p-Wert
Kardiogener Schock	26 (20,3%)	20 (16,4%)	0,61
Sepsis induziert	85 (66,4%)	85 (69,7%)	0,89
Hämorrhagisch induziert	2 (1,6%)	3 (2,5%)	0,96
Kein Schock	7 (5,5%)	5 (4,1%)	0,85
Obstruktiv induziert	0 (0%)	3 (2,5%)	0,24
Unbekannt	8 (6,3%)	9 (7,4%)	0,94

Chi-Quadrat-Test

Tab. 8: Begleiterkrankungen

		IHD Gruppe (n = 128)	CVVH Gruppe (n = 122)	p-Wert
Begleiterkrankungen (Patientenanzahl)	Herzinsuffizienz / akuter Myokardinfarkt (arteriosklerotisch / ischämisch)	59 (46,1%)	61 (50%)	0,80
	Chronische Herzinsuffizienz	19 (14,8%)	20 (16,4%)	0,91
	Arterielle Hypertension	41 (32%)	33 (27,1%)	0,61
	Obstruktive Lungenerkrankung	15 (11,7%)	13 (10,7%)	0,97
	Diabetes mellitus	22 (17,2%)	18 (14,7%)	0,78
	Neurologisch / psychiatrisch	27 (21,1%)	29 (23,8%)	0,80
	Maligne Erkrankung (solide / hämatologisch)	30 / 23 (23,4% / 17,9%)	17 / 22 (13,9% / 18,0%)	0,15 (0,88)
	Pankreatitis	9 (7,0%)	8 (6,5%)	0,91
	Zustand nach Reanimation	5 (3,9%)	10 (8,2%)	0,28
	Zustand nach Transplantation	8 (6,3%)	7 (5,7%)	0,92
	Chronische Viruserkrankung	6 (4,7%)	4 (3,3%)	0,82

Chi-Quadrat-Test

Relevante Begleiterkrankungen waren Herzinsuffizienz, arterielle Hypertension, obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mellitus und Erkrankungen neurologischen oder malignen Ursprungs (Tab. 8) [40].

5.2 Durchführung der Nierenersatzverfahren

In der IHD Gruppe betrug der mittlere Blutfluss $222,9 \pm 30,4$ ml/min und der mittlere Dialysatfluss $491,4 \pm 6,23$ ml/min. Die Dauer einer IHD betrug im Mittel $215,4 \pm 82,3$ Min. In der CVVH Gruppe betrug die Filtrationsrate im Mittel $30,9 \pm 7,0$ ml/kgKG/h (88% der geplanten Dosis). Der mittlere Blutfluss der CVVH Gruppe betrug $188,7 \pm 29,4$ ml/min. Als mittleres Ultrafiltratvolumen in 24 Stunden bzw. pro IHD wurden in der IHD Gruppe $1,24 \pm 0,9$ kg und in der CVVH Gruppe $1,25 \pm 1,2$ kg erreicht ($p=0,87$). 72,8% der IHD Gruppe und 74,4% der CVVH Gruppe erhielten eine Antikoagulation. Hierfür wurde in den meisten Fällen unfraktioniertes Heparin verwendet (IHD Gruppe 99,4% vs. CVVH Gruppe 97,8%). Die restlichen Patienten erhielten zur Antikoagulation Zitrat oder Hirudin. Die mittlere Dosis des unfraktionierten Heparins betrug in der IHD Gruppe $682,8 \pm 357$ iU/h vs. $781,6 \pm 497$ iU/h in der CVVH Gruppe und unterschied sich signifikant zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,0001$) (Tab. 9) [40].

Tab. 9: Wesentliche Charakteristika der angewendeten Nierenersatzverfahren

	IHD Gruppe (n = 128)	CVVH Gruppe (n = 122)	p-Wert
Dauer	$215,4 \pm 82,3$ Min/Durchführung	24 h/die	
Blutfluss	$222,9 \pm 30,4$ ml/min	$188,7 \pm 29,4$ ml/min	0,87
Dialysatfluss	$491,4 \pm 6,23$ ml/min		
Filtratfluss bzw. Filtrationsrate		$30,9 \pm 7,0$ ml/kgKG/h	
Mittleres Ultrafiltratvolumen	$1,24 \pm 0,9$ kg/Durchführung	$1,25 \pm 1,2$ kg/24h	0,87
Antikoagulation	72,8 %	74,4 %	n.s.
Anteil unfraktioniertes Heparin	99,40%	97,8 %	n.s.
Dosis unfraktioniertes Heparin	$682,8 \pm 357$ iU/h	$781,6 \pm 497$ iU/h	0,0001

t-Test für unabhängige Stichproben bzw. Chi-Quadrat-Test.

5.3 Studienendpunkte abhängig vom Nierenersatzverfahren

5.3.1 Überlebenswahrscheinlichkeit in beiden Behandlungsgruppen

Mittels Kaplan-Meier Analyse wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit über die Behandlungszeit in beiden Behandlungsgruppen ermittelt. Nach Analyse von 250 Patienten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beim primären Endpunkt der Sterblichkeit 14 Tage nach Beendigung der Nierenersatztherapie gefunden werden. Auch ergab sich kein signifikanter Unterschied in beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der 14-Tage und 30-Tage Mortalitätsrate und der Mortalitätsrate während des gesamten Krankenhausaufenthaltes [40]. Dies galt sowohl für die Intention-to-treat-Analyse als auch für die Per-Protokoll-Analyse. Die durchschnittlichen Tage bis zum Tod unterschieden sich nicht in beiden Behandlungsgruppen (Tab. 10).

Tab. 10: Primäre und sekundäre Endpunkte der Studie

	IHD Gruppe (n = 128)	CVVH Gruppe (n = 122)	p-Wert
Überleben 14 Tage nach Beendigung der Nierenersatztherapie	39,5%	43,9%	0,81
14- Tage Mortalitätsrate	43,6%	37,8%	0,63
30- Tage Mortalitätsrate	52,4%	45,4%	0,60
Mortalitätsrate während des gesamten Krankenhausaufenthalts (bis zum letzten Kontakt)	60,3%	54,6%	0,72
Tage bis zum Tod	15,6±44,5	18,5±48,9	0,71
Tage bis zum Tod auf der Intensivstation	15,5±45,9	18,4±50,0	0,73

t-Test für unabhängige Stichproben bzw. Chi-Quadrat-Test

5.3.2 Dauer der Behandlung mit Nierenersatzverfahren

Die Dauer der Nierenersatztherapie unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,35$) und betrug im Mittel 17,2 Tage in der IHD Gruppe bzw. 13,7 Tage in der CVVH Gruppe (Tab. 11) [40].

Tab. 11: Dauer der Nierenersatztherapie in beiden Gruppen

	IHD Gruppe (n = 128)	CVVH Gruppe (n = 122)	p-Wert	
Dauer der Nierenersatztherapie in Tagen	17,2±37,1	13,7±17,9	0,35	
Dialysefreie Tage	4,2±9,6	3,1±9,0	0,38	
Wechsel des Nierenersatzverfahrens aufgrund von Komplikationen (Anzahl)	25 (19,5%)	56 (45,9%)	0,002	
Anzahl der Patienten mit Nierenersatzverfahren (nach Aufnahme auf ITS)	- nach 21 Tagen	20 (32,3%)	20 (29,9%)	0,97
	- nach 60 Tagen	14 (26,4%)	13 (22,8%)	0,90
Serumkreatinin bei Krankenhausentlassung / letzter Kontakt (der überlebenden Patienten) in mg/dl	2,18±1,8	2,12±1,7	0,85	

t-Test für unabhängige Stichproben bzw. Chi-Quadrat-Test

Wie im Studienprotokoll festgelegt konnte der diensthabende Arzt bei begründeter medizinischer Indikation einen Wechsel des Nierenersatzverfahrens und somit in den jeweils anderen Studienarm vornehmen. Typische Gründe für einen Wechsel von IHD zu CVVH waren entweder eine anhaltende schwere arterielle Hypotension, die hohe Dosen an Katecholaminen erforderlich machte oder ein Verfehlen der angestrebten negativen Flüssigkeitsbilanzierung unter IHD. Gründe für einen Wechsel von CVVH zu IHD waren eine erforderliche Mobilisation des Patienten (z.B. für häufige Transporte zur Diagnostik), eine nicht ausreichende Korrektur von Störungen des Elektrolyt- bzw. Säure-Basen-Haushaltes, eine unzureichende Dialyse-Dosis, ein wiederholtes Clotting des Filters oder schwere Blutungskomplikationen unter CVVH, auf die mit einem Absetzen der Antikoagulation reagiert wurde.

Aus der IHD Gruppe wechselten 19,5%, während aus der CVVH Gruppe 45,9% in den jeweilig anderen Studienarm wechselten (Tab. 11). Der Zeitpunkt des Wechsels, sowohl in Bezug auf den Aufnahmezeitpunkt auf der Intensivstation, als auch in Bezug auf den Studienbeginn unterschied sich hierbei nicht. So ergab sich in der IHD Gruppe ein Wechsel nach 4,4±12,0 Tagen vs. 6,2±5,6 Tagen in der CVVH Gruppe (p=0,37). Ein Wechsel aus der IHD Gruppe wurde zumeist aufgrund erheblicher hämodynamischer Instabilität vorgenommen oder aufgrund von Bilanzierungsschwierigkeiten (Flüssigkeitsüberschuss) (16%). Ein Wechsel aus der CVVH Gruppe wurde aufgrund wiederholter Thrombosierung des Systems (27%), metabolischer Probleme wie

Laktatazidose (18%), Blutungsereignisse bzw. Nichterreichen der angestrebten Antikoagulation (11%) oder schwerer Thrombozytopenie (5%) vorgenommen [40].

5.3.3 Intensivliegedauer und Krankenhausverweildauer

Die Intensivbehandlungsdauer unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,5$). Der Intensivaufenthalt betrug im Mittel 25,2 Tage in der IHD-Gruppe und zeigte eine größere Streuung. Auch in der Krankenhausbehandlungsdauer der überlebenden Patienten war kein signifikanter Unterschied zu finden ($p=0,79$). Die Krankenhausbehandlungsdauer aller Patienten betrug im Mittel 33,9 Tage in der IHD Gruppe bzw. 32,4 Tage in der CVVH Gruppe (Tab. 12) [33].

Tab. 12: Intensiv- und Krankenhausbehandlungsdauer in beiden Gruppen

		IHD Gruppe (n = 128)	CVVH Gruppe (n = 122)	p-Wert
Krankenhausbehandlungsdauer in Tagen der überlebenden Patienten		51,2±47,1	48,7±49,7	0,78
Intensivbehandlungsdauer in Tagen		25,2±40,1	22,3±26,1	0,5
Krankenhausbehandlungsdauer in Tagen		33,9±49,3	32,4±37,4	0,79
Angenommene Todesursachen (mehrere sind möglich)	- Herzversagen	31	22	0,42
	- Lungenversagen	39	31	0,59
	- Sepsis	56	45	0,55
	- Zentrales Nervensystem	7	6	0,92
	- Blutungsereignisse	5	4	0,93
	- Therapielimitierung	4	2	0,74

t-Test für unabhängige Stichproben.

5.4 Nebenwirkungen abhängig vom Nierenersatzverfahren

5.4.1 Verlauf der Krankheitsschwere

Es konnte in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt der Verlaufsbeobachtung ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Krankheitsschwere (APACHE II score, SAPS II score) bzw. auf das Ausmaß der Multiorganfunktionsstörungen (SOFA score) festgestellt werden. Auch der Therapieaufwand (TISS 28 score) unterschied sich im Verlauf nicht signifikant (Tab. 13) [40].

Tab. 13: Verlauf der Krankheitsschwere in beiden Gruppen

	Gruppe	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 7	Tag 10	Tag15	Tag 21	p-Wert Tag 1 (Tag 10)
APACHE II score	IHD	30,1 ±7,0	29,0 ±9,4	26,9 ±7,4	26,5 ±8,5	23,3 ±8,4	23,6 ±7,4	21,2 ±7,4	n.s. (n.s.)
	CVVH	30,7 ±7,2	28,7 ±6,9	26,0 ±7,3	24,0 ±8,4	23,7 ±9,5	23,1 ±7,0	18,0 ±6,1	
SOFA score	IHD	13,3 ±3,7	13,0 ±5,1	11,5 ±4,6	10,1 ±5,2	7,6 ±5,0	8,3 ±4,3	5,8 ±0,8	n.s. (n.s.)
	CVVH	13,0 ±4,0	12,2 ±3,9	10,6 ±4,2	9,5 ±5,2	8,2 ±5,1	8,4 ±4,4	4,7 ±7,2	
SAPS II score	IHD	69,9 ±18,3	65,3 ±18,7	61,7 ±19,3	59,7 ±21,5	47,0 ±21,1	51,2 ±19,4	46,0 ±12,8	n.s. (n.s.)
	CVVH	68,8 ±18,8	65,6 ±18,5	57,9 ±19,0	53,6 ±20,8	50,7 ±19,9	57,6 ±20,9	41,7 ±36,7	
TISS-28 score	IHD	45,3 ±9,5	42,0 ±9,1	41,2 ±9,7	37,8 ±8,0	29,9 ±9,0	35,8 ±6,1	37,6 ±5,5	n.s. (n.s.)
	CVVH	46,8 ±10,2	43,3 ±8,3	39,9 ±9,1	37,3 ±12,3	33,8 ±10,8	40,4 ±7,9	25,3 ±17,2	

t-test für unabhängige Stichproben

5.4.2 Herz-Kreislauffunktion

Hinsichtlich der Herzfrequenz, des arteriellen Mitteldrucks und des zentralen Venendrucks zeigte sich zu keinem Zeitpunkt der Behandlungsdauer ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tab. 14). Weder die Dauer der Katecholamintherapie, noch die kumulative Dosis der Katecholamine, die verwendet wurden, zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tab. 15).

Tab. 14: Herz-Kreislauffunktion in beiden Gruppen [40]

	Einheit und Norm	Gruppe	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 7	Tag 10	Tag 15	Tag 21	p-Wert Tag 1 (Tag 10)
Herzfrequenz	80-100 bpm	IHD	104,0 ±26,1	93,8 ±23,3	90,9 ±20,3	92,9 ±17,0	86,9 ±16,4	85,5 ±19,9	86,5 ±12,9	n.s. (n.s.)
		CVVH	105,2 ±21,3	93,6 ±22,3	90,0 ±20,4	87,5 ±19,5	89,7 ±18,1	93,1 ±17,2	96,5 ±15,4	
Arterieller Mittel- druck	50-80 mmHg	IHD	73,3 ±16,5	76,5 ±17,6	76,9 ±15,9	82,2 ±16,7	78,1 ±17,2	83,3 ±11,9	70,0 ±15,1	n.s. (n.s.)
		CVVH	72,0 ±14,1	76,2 ±13,8	76,6 ±12,7	77,7 ±12,4	81,2 ±14,9	75,5 ±25,9	75,3 ±16,5	
Zentraler Venen- druck	8-12 mmHg	IHD	14,7 ±5,3	12,9 ±4,9	12,2 ±3,9	12,2 ±4,8	11,1 ±3,9	10,7 ±3,4	12,9 ±2,94	n.s. (n.s.)
		CVVH	14,3 ±5,4	13,6 ±5,6	11,8 ±4,2	10,9 ±3,8	12,3 ±4,6	11,5 ±3,6	11,9 ±3,0	

t-Test für unabhängige Stichproben.

Tab. 15: Katecholaminbedarf in beiden Gruppen [40]

	IHD Gruppe (n = 128)	CVVH Gruppe (n = 122)	p-Wert	
Katecholamintherapie Dauer in Tagen	4,3±3,7	4,5±3,7	0,75	
Kumulative Katecholamindosis (g)	Adrenalin	0,70	0,96	
	Noradrenalin	19,1	18,5	0,30
	Dobutamin	150,2	137,9	0,56

t-Test für unabhängige Stichproben.

5.4.3 Nierenfunktion und Säure-Basen-Haushalt

Hinsichtlich der Nierenfunktion wurden der Serumkreatininwert, der Serumharnstoffwert und die Urinausscheidung im Behandlungsverlauf zur Beurteilung herangezogen. Es zeigte sich zwischen den Gruppen zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Nierenfunktion. Auch hinsichtlich des Blut pH-Wertes als Parameter des Säure-Basen-Haushaltes konnte zwischen den Gruppen kein Unterschied festgestellt werden (Tab. 16).

Tab. 16: Nierenfunktion und Säure-Basen-Haushalt in beiden Gruppen [40]

	Norm		Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 7	Tag 10	Tag 15	Tag 21	p-Wert Tag 1 (Tag 10)
Serum Kreatinin	< 1,20 mg/dl	IHD	3,68 ±1,86	3,29 ±2,59	3,17 ±1,61	2,82 ±1,51	2,32 ±1,40	2,54 ±1,40	2,70 ±1,54	n.s. (n.s.)
		CVVH	3,74 ±1,88	2,18 ±1,19	2,31 ±1,36	2,08 ±1,40	1,93 ±1,34	1,85 ±1,42	1,86 ±1,52	
Serum- harnstoff	14-46 mg/dl	IHD	164,8 ±83,4	121,5 ±55,8	125,4 ±50,0	124,9 ±48,9	105,9 ±53,9	120,4 ±48,9	117,6 ±60,4	n.s. (n.s.)
		CVVH	155,7 ±70,0	93,4 ±44,3	105,1 ±53,2	107,5 ±48,9	94,4 ±48,3	100,9 ±53,3	94,4 ±65,7	
Urinaus- scheidung	> 500 ml in 24 h	IHD	922 ±1299	944 ±1464	914 ±1415	1331 ±1624	1714 ±1338	1376 ±1508	3570 ±3614	n.s. (n.s.)
		CVVH	649 ±948	823 ±1323	1402 ±1785	1645 ±1636	1567 ±1474	1591 ±2093	1964 ±757	
pH-Wert	7,35- 7,45	IHD	7,35 ±0,1	7,37 ±0,1	7,38 ±0,1	7,37 ±0,1	7,39 ±0,1	7,36 ±0,1	7,39 ±0,1	n.s. (n.s.)
		CVVH	7,36 ±0,1	7,37 ±0,1	7,40 ±0,1	7,38 ±0,2	7,37 ±0,1	7,39 ±0,1	7,39 ±0,2	

t-Test für unabhängige Stichproben

5.4.4 Hämoglobinkonzentration und Gerinnungsfunktion

Bereits bei Studienbeginn lag bei 109 (85%) Patienten der IHD und bei 101 (83%) Patienten der CVVH Gruppe definitionsgemäß eine Anämie vor [38]. Zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich keine Unterschiede in der Hämoglobinkonzentration (IHD Gruppe 10,6 mg/dl vs. CVVH Gruppe 10,4 mg/dl, $p=0,30$), in der Zahl der Thrombozyten und in der aPTT (Tab. 17).

Tab. 17: Hämoglobinkonzentration und Gerinnung in beiden Gruppen

		Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	p-Wert Gruppe	p-Wert Zeit
Hämoglobin (g/dl)	IHD	10,63 ±0,13	10,62 ±0,14	10,13 ±0,14	10,19 ±0,14	10,06 ±0,16	10,06 ±0,17	9,39 ±0,18	n.s.	< 0,01
	CVVH	10,41 ±0,13	10,42 ±0,14	10,08 ±0,14	10,15 ±0,14	10,08 ±0,16	9,80 ±0,17	9,90 ±0,18		
Thrombozyten (G/l)	IHD	128,7 ±11,1	123,8 ±11,6	119,4 ±12,0	126,6 ±12,7	146,9 ±13,5	176,6 ±14,3	191,9 ±15,5	n.s.	< 0,01
	CVVH	129,6 ±11,3	123,4 ±11,6	109,4 ±12,3	114,6 ±12,9	128,7 ±13,4	145,5 ±13,9	169,7 ±14,9		
aPTT (sec)	IHD	50,2 ±2,3	55,0 ±2,5	49,4 ±3,0	43,9 ±2,7	45,9 ±3,2	43,5 ±3,0	46,8 ±3,7	n.s.	< 0,01
	CVVH	57,1 ±2,3	55,8 ±2,5	50,3 ±3,1	49,9 ±2,7	48,4 ±3,3	50,0 ±2,9	43,3 ±3,5		

Two-way analysis of variance

Im Behandlungsverlauf war zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied des Hämoglobin-Verlaufs zwischen den Gruppen zu finden ($p=0,44$). Jedoch fand sich ein signifikanter ($p<0,01$), aber klinisch nicht relevanter Abfall des Hämoglobins (< 1 g/dl) über die ersten 7 Studientage, der in beiden Gruppen konkordant war (Tab. 17).

Auch der Thrombozytenverlauf zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ($p=0,06$). Nach einem geringen Abfall der Thrombozyten bis Tag 3 zeigte sich am Tag 4 ein Anstieg, der über 7 Tage analysiert signifikant ($p<0,01$) und in beiden Gruppen konkordant war (Tab. 17).

Die aPTT in beiden Behandlungsgruppen im Verlauf der ersten 7 Studientage zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,07$). Jedoch fand sich ein signifikanter Abfall ($p<0,01$) der aPTT über die ersten 7 Studientage, der in beiden Gruppen konkordant war (Tab. 17).

5.5 Blutungskomplikationen

5.5.1 Tod durch Blutung

Insgesamt verstarben 9 von 250 Patienten (3,6%) mittelbar oder unmittelbar an einer unstillbaren Blutung. 5 dieser Patienten wurden mit IHD und 4 mit CVVH behandelt ($p=0,94$ Chi-Quadrat-Test). Am häufigsten lag bei diesen Patienten eine Sepsis als Grunderkrankung vor ($n = 6$, davon 4 mit IHD, 2 mit CVVH), die nach unserer Beobachtung häufig mit einer disseminierten intravasalen Koagulopathie assoziiert war. In zwei Fällen lag zusätzlich eine gastrointestinale Blutung vor. Zwei Patienten verstarben im hämorrhagischen Schock in Folge von Ösophagusvarizenblutungen und akutem Leberversagen. Ein Patient entwickelte nach Reanimation bei kardiogenem Schock eine unstillbare Blutungsneigung. In keinem der dokumentierten Fälle war ein Zusammenhang mit dem Nierenersatzverfahren ersichtlich.

5.5.2 Schwere Blutungskomplikationen

Gemäß der festgelegten Definition (Transfusion ≥ 5 EK in den ersten 7 Studientagen) traten insgesamt bei 61 Patienten (24%) schwere Blutungskomplikation auf, wobei in der IHD Gruppe 29 Fälle (23%) und in der CVVH Gruppe 32 Fälle (26%) beobachtet wurden. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab sich nicht ($p=0,95$ Chi-Quadrat-Test). Betrachten man nur die Patienten ohne Wechsel des Nierenersatzverfahrens, so ergaben sich in der IHD Gruppe 14 Fälle (14%) und in der CVVH Gruppe 13 Fälle (19%) einer schweren Blutungskomplikation. Auch hier bestand kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,65$ Chi-Quadrat-Test).

5.5.3 Verfahrensbedingter Blutverlust

Ein verfahrensbedingter Blutverlust lag dann vor, wenn durch Clotting oder Blutkoagel im System oder durch Verschluss von Filter bzw. Membranen vorzeitig oder notfallmäßig die Nierenersatztherapie ohne Blutrückgabe beendet werden musste. Diese Ereignisse traten bei 70 Patienten der CVVH Gruppe und bei 39 Patienten der IHD-Gruppe auf (57,4% [CVVH] vs. 30,4% [IHD], $p=0,01$). Im Mittel verlor verfahrensbedingt ein Patient der CVVH Gruppe $222,3 \pm 291,9$ ml Blut, hingegen ein Patient der IHD Gruppe $112,5 \pm 222,7$ ml Blut ($p < 0,001$).

Betrachtet man Patienten, bei denen aus klinischen Gründen das Nierenersatzverfahren gewechselt wurde, ergab sich kein Unterschied im verfahrensbedingten Blutverlust zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,45$). Hingegen war bei Patienten ohne Wechsel des Nierenersatzverfahrens festzustellen, dass der verfahrensbedingte Blutverlust unter CVVH signifikant höher war ($p<0,001$) (Abb. 4).

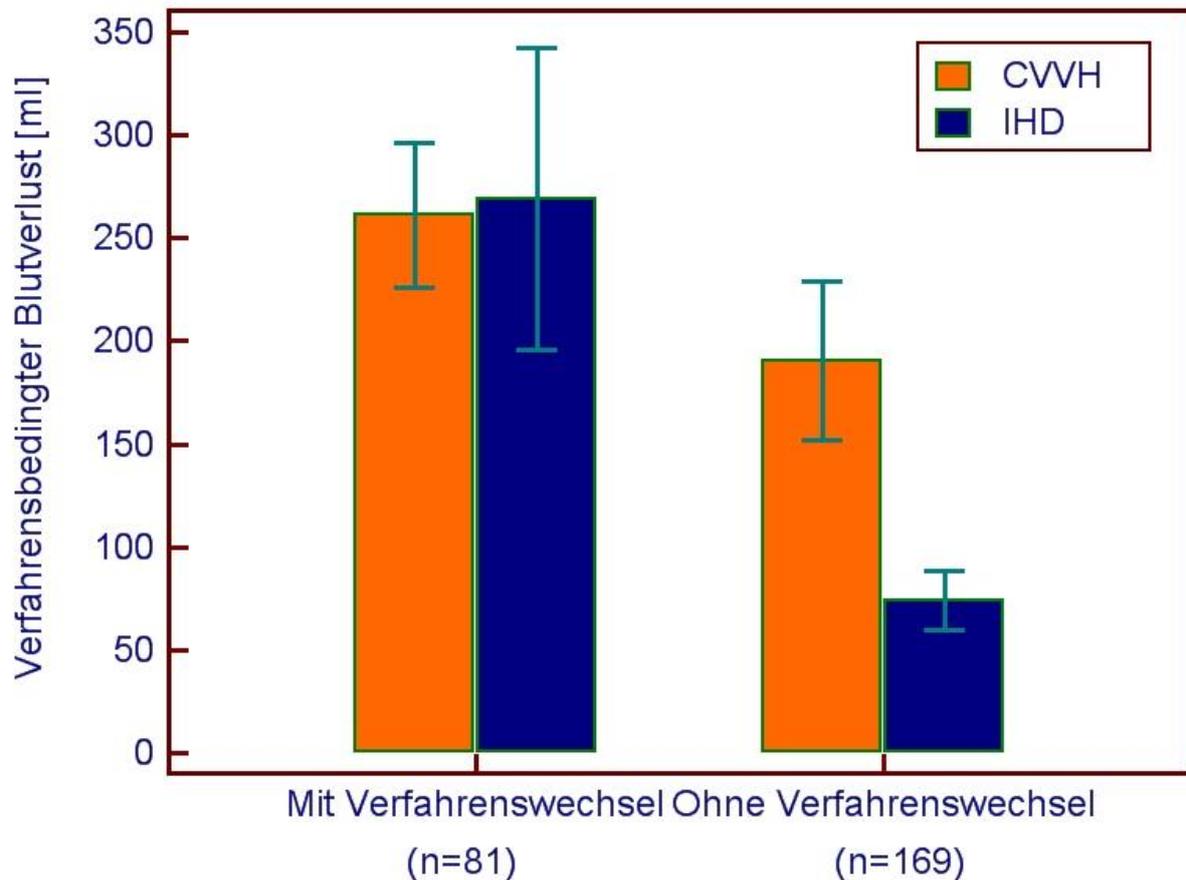


Abb. 4: Verfahrensbedingter Blutverlust: Mit Verfahrenswechsel ($p=0,45$) und ohne Verfahrenswechsel ($p<0,001$). Dargestellt sind Mittelwert und Standardfehler.

5.6 Blutproduktebedarf

5.6.1 Erythrozytenkonzentrate

Die Zahl transfundierter EK am Ende der ersten Behandlungswoche unterschied sich nicht signifikant zwischen den Studiengruppen ($p=0,46$, Mann-Whitney U-test for independent samples). Im Median wurden 2 EK (Quartile: 0 bis 4) in der IHD-Gruppe und 2,5 EK (Quartile 1 bis 5) in der CVVH-Gruppe transfundiert (Abb. 5). Hinsichtlich der Transfusion von EK in den ersten 7 Studientagen zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Auch bis Tag 28 konnte kein signifikanter Unterschied in der Zahl transfundierter EK zwischen den Gruppen festgestellt werden (IHD: Median 4, Quartile 2 bis 8; CVVH: Median 4, Quartile 2 bis 9, $p=0,57$ Mann-Whitney U-test). Gleiches trifft für die Anzahl der transfundierten EK über den gesamten Studienzeitraum zu (IHD: Median 4, Quartile 2 bis 11,5; CVVH: Median 5, Quartile 2 bis 10, $p=0,57$ Mann-Whitney U-test) (Abb. 5).

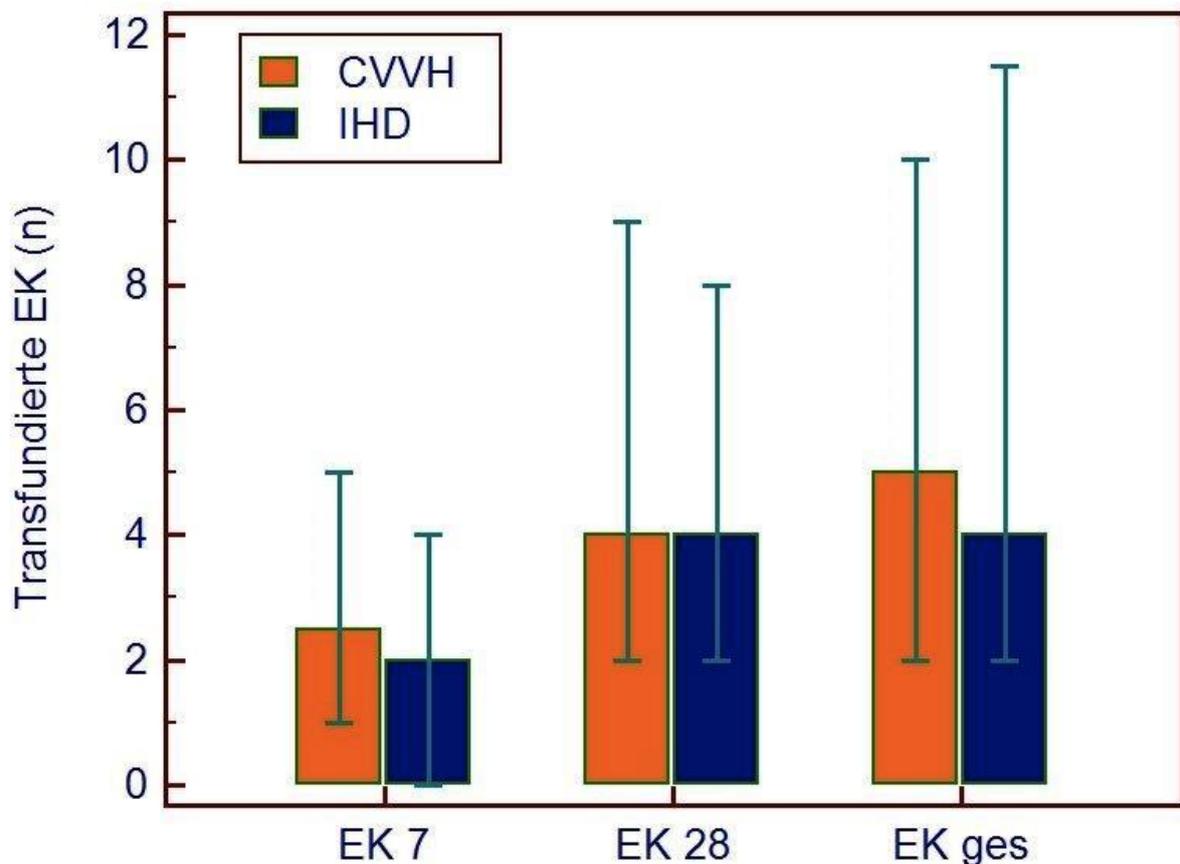


Abb. 5: Anzahl transfundierter EK in den Behandlungsgruppen. Dargestellt sind Mediane und Quartile. EK 7: $p=0,46$; EK 28: $p=0,57$; EK ges: $p=0,57$.

Da teils ein Wechsel des Verfahrens von CVVH auf IHD und umgekehrt erfolgte, wurden in einer weiteren Analyse ausschließlich Fälle ohne Verfahrenswechsel untersucht. Hier zeigt sich ebenfalls, dass zwischen den Behandlungsgruppen kein Unterschied in der Zahl transfundierter EK bis Tag 7 festzustellen ist ($p=0,59$, Mann-Whitney U-test for independent samples). Im Median wurden 2 EK (Quartile: 0 bis 4) in der IHD-Gruppe und 2 EK (Quartile 0 bis 4) in der CVVH-Gruppe transfundiert (Abb. 6).

Auch bis Tag 28 war bei Patienten ohne Verfahrenswechsel kein signifikanter Unterschied in der Zahl transfundierter EK zwischen Gruppen zu finden (IHD: Median 3,5, Quartile 2 bis 7; CVVH: Median 3, Quartile 0,75 bis 6, $p=0,25$ Mann-Whitney U-test). Gleiches trifft für die gesamte Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate zu (IHD: Median 4, Quartile 2 bis 8; CVVH: Median 3, Quartile 1 bis 6, $p=0,26$, Mann-Whitney-U-test) (Abb. 6).

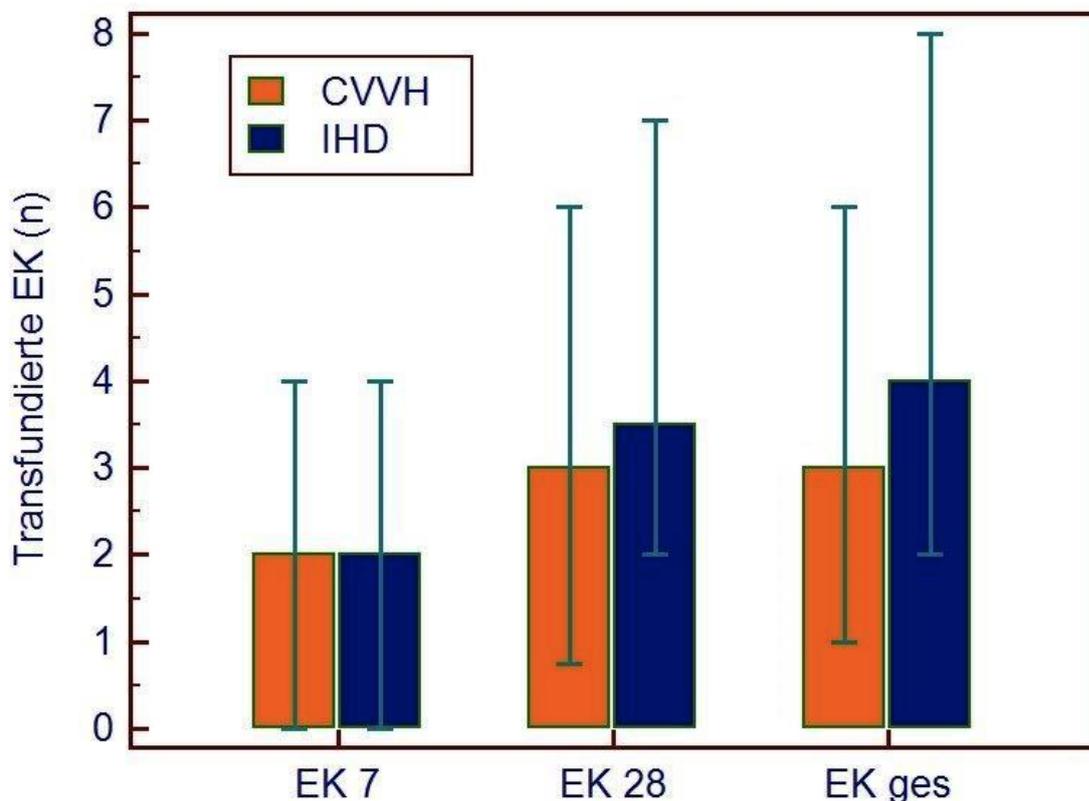


Abb. 6: Anzahl transfundierter EK in den Behandlungsgruppen ohne Wechsel des Nierenersatzverfahrens. Dargestellt sind Mediane und Quartile. EK 7: $p=0,59$; EK 28: $p=0,25$; EK ges: $p=0,26$.

5.6.2 Gefrorenes Frischplasma

Hinsichtlich der Transfusion von gefrorenem Frischplasma (FFP) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in beiden Behandlungsgruppen. Die Anzahl an transfundierten FFP betrug bis Tag 7 im Median jeweils 2 Einheiten (Quartile 0 bis 6) pro Patient in beiden Gruppen ($p=0,92$ Mann-Whitney U-test for independent samples).

Bis Tag 28 wurden in beiden Gruppen im Median 4 Einheiten (Quartile 0 bis 8) FFP transfundiert ($p=0,86$ Mann-Whitney u-test for independent samples). Auch über den gesamten Studienzeitraum ergab sich kein Unterschied in der Anzahl der transfundierten FFP zwischen den Gruppen: IHD Median 4 (Quartile 0 bis 10), CVVH Median 4 (Quartile 0 bis 8), $p=0,95$ Mann-Whitney U-test (Abb. 7).

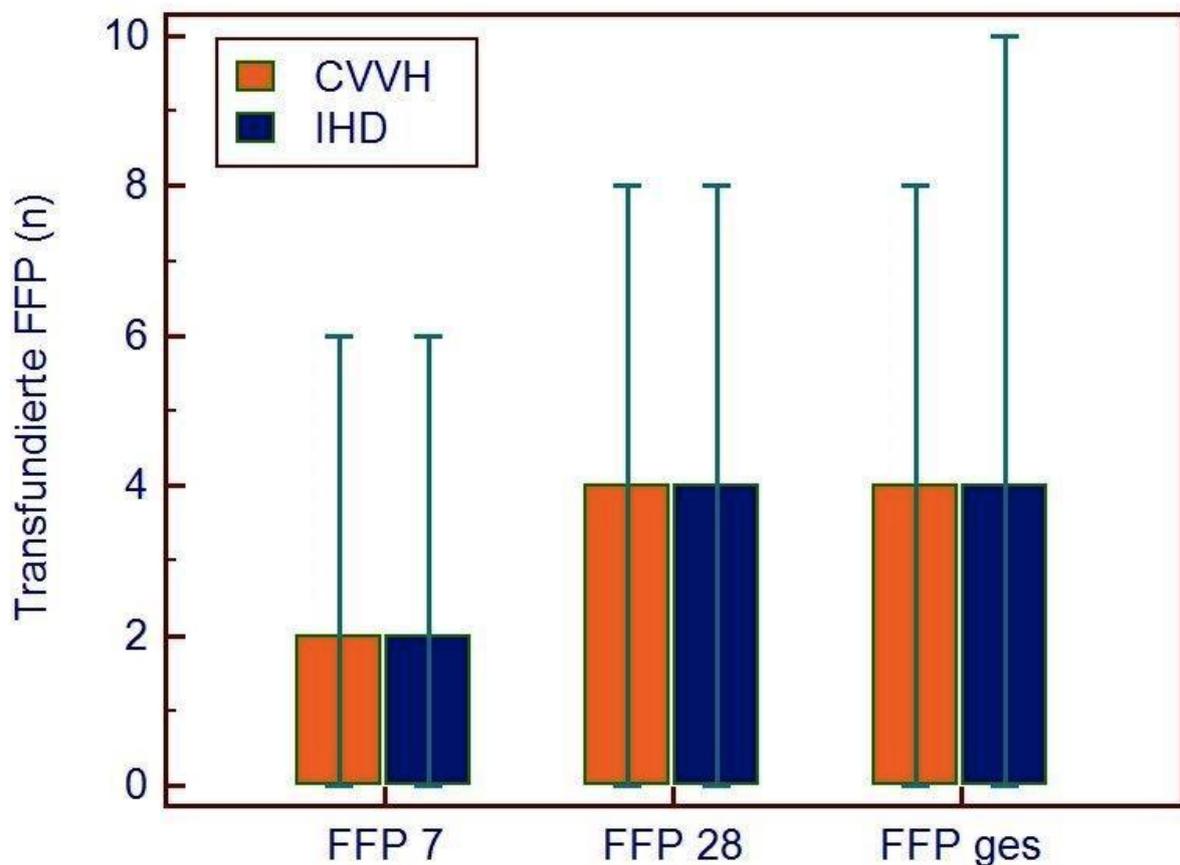


Abb. 7: Anzahl transfundierter FFP in den Behandlungsgruppen. Dargestellt sind Mediane und Quartile. FFP 7: $p=0,92$; FFP 28: $p=0,86$; FFP ges: $p=0,95$.

Betrachtet man isoliert die Patienten ohne Wechsel des Nierenersatzverfahrens, so ergibt sich ein ähnliches Bild (Abb. 8). In den ersten 7 Tagen nach Studieneinschluss erhielten Patienten der IHD Gruppe im Median 1 FFP (Quartile 0 bis 6), Patienten der CVVH-Gruppe im Median 2 FFP (Quartile 0 bis 6). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,34$) (Abb. 8).

Im weiteren Behandlungsverlauf innerhalb von 28 Tagen erhielten Patienten unter IHD im Median 2 (Quartile 0 bis 8) und Patienten unter CVVH im Median 3 (Quartile 0 bis 6) FFP, was sich ebenfalls als nicht signifikant erwies ($p=0,96$, Mann-Whitney U-test). Auch über den gesamten Studienzeitraum zeigte sich zwischen den Gruppen diese Verteilung, ein Unterschied zwischen den Gruppen wurde nicht gefunden ($p=0,88$, Mann-Whitney U-test) (Abb. 8).

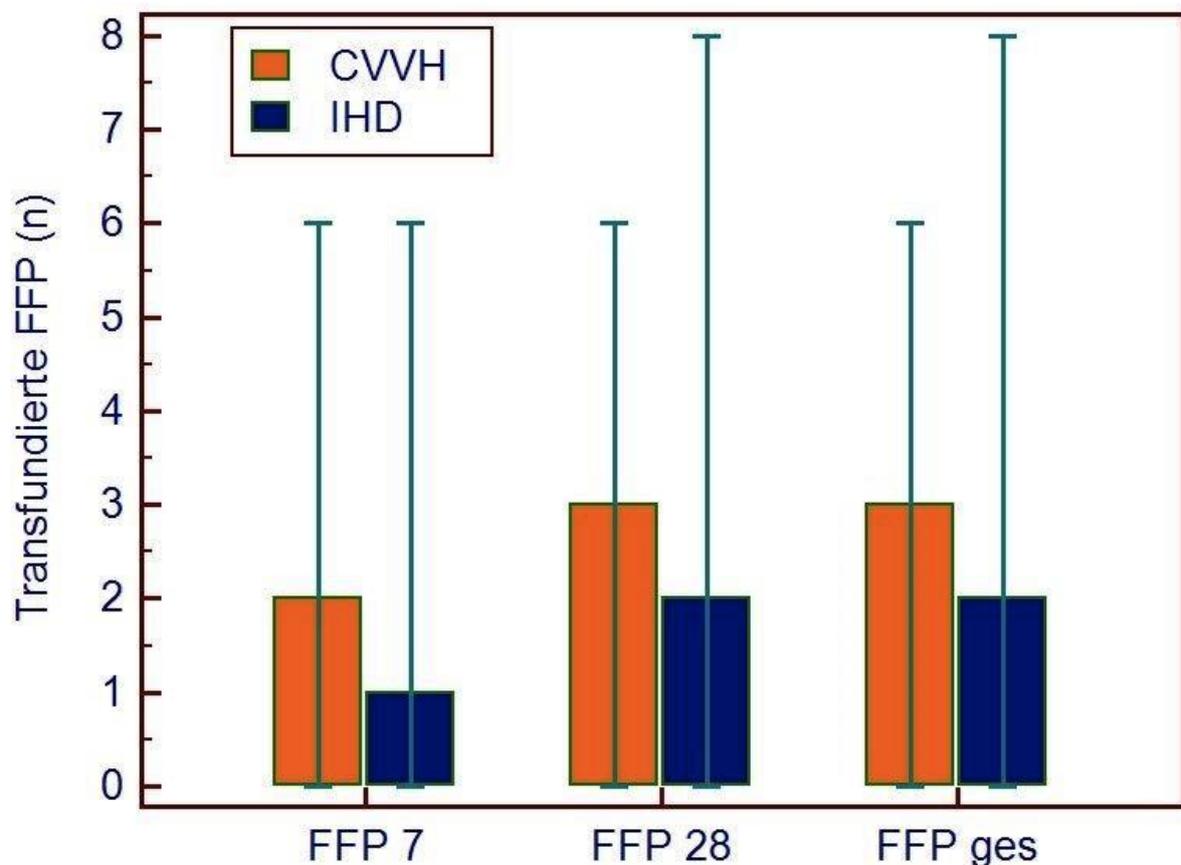


Abb. 8: Anzahl transfundierter FFP bei Patienten in den Behandlungsgruppen ohne Wechsel des Nierenersatzverfahrens. Dargestellt sind Mediane und Quartile. FFP 7: $p=0,34$; FFP 28: $p=0,96$; FFP ges: $p=0,88$.

5.6.3 Thrombozytenkonzentrate

173 (69%) Patienten erhielten über den gesamten Studienzeitraum keine Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK). 17 (7%) Patienten hatten hohe Transfusionsraten (>10 Einheiten TK) zu verzeichnen. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab sich zu keinem Zeitpunkt. Die IHD Gruppe benötigte bis Tag 7 im Median 0 (Quartile 0 bis 1), bis Tag 28 im Median 0 (Quartile 0 bis 1) und insgesamt im Median 0 (Quartile 0 bis 1) TK. Die CVVH Gruppe benötigte bis Tag 7 im Median 0 (Quartile 0 bis 1), bis Tag 28 im Median 0 (Quartile 0 bis 1) und insgesamt im Median 0 (Quartile 0 bis 1) TK (Abb. 7). Zu keinem Zeitpunkt ergaben sich hierdurch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Tag 7: $p=0,88$, Tag 28: $p=0,82$, und für den gesamten Studienzeitraum: $p=0,85$, Mann-Whitney U-test) (Abb. 9).

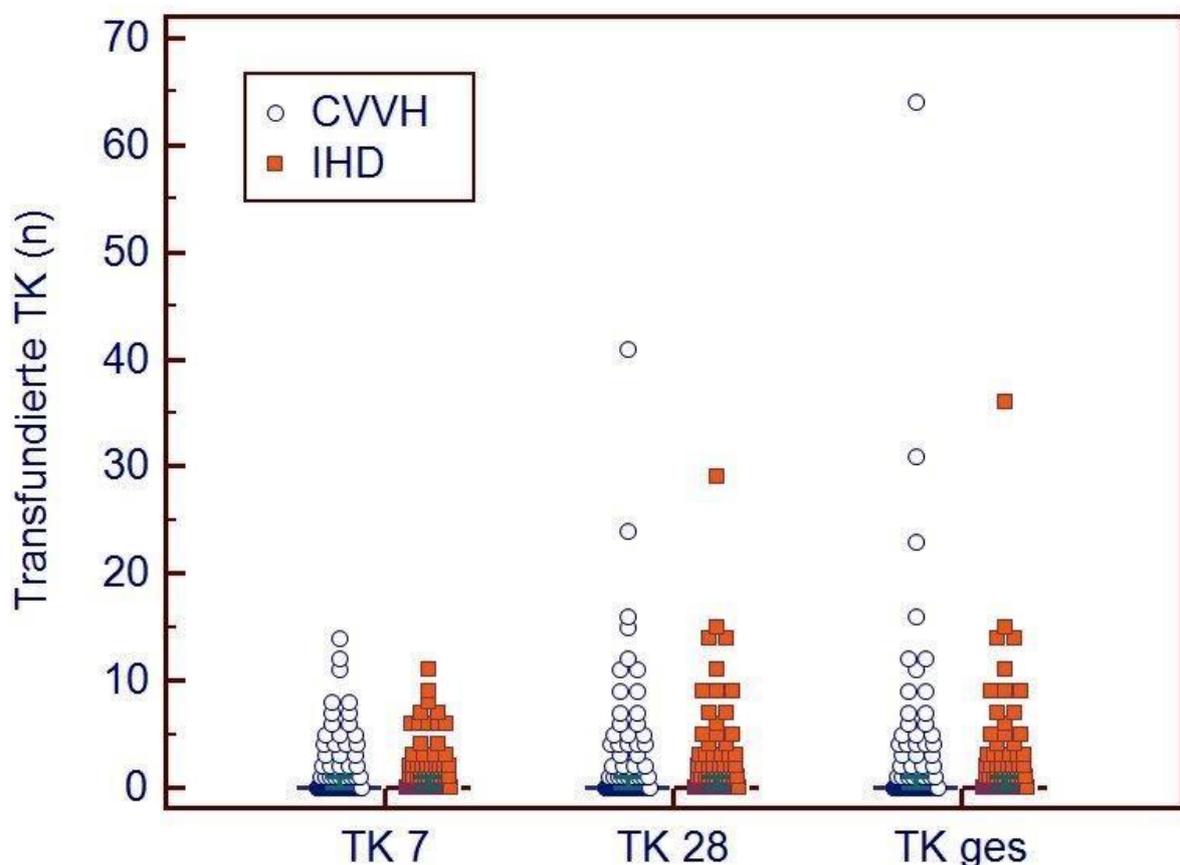


Abb. 9: Anzahl transfundierter TK in den Behandlungsgruppen. Dargestellt sind die Originaldaten mit Mediane und Quartile. TK 7: $p=0,88$; TK 28: $p=0,82$; TK ges: $p=0,85$.

Betrachtet man wiederum isoliert die Patienten ohne Wechsel des Nierenersatzverfahrens, war ebenfalls kein signifikanter Unterschied festzustellen. Die IHD Gruppe benötigte bis Tag 7 im Median 0 (Quartile 0 bis 1), bis Tag 28 im Median 0 (Quartile 0 bis 1) und insgesamt im Median 0 (Quartile 0 bis 1) TK. Die CVVH Gruppe benötigte bis Tag 7 im Median 0 (Quartile 0 bis 0), bis Tag 28 im Median 0 (Quartile 0 bis 0) und insgesamt im Median 0 (Quartile 0 bis 0) TK (Abb. 10). Zu keinem Zeitpunkt ergaben sich hierdurch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Tag 7: $p=0,31$, Tag 28: $p=0,16$, und für den gesamten Studienzeitraum: $p=0,16$, Mann-Whitney U-test) (Abb. 10).

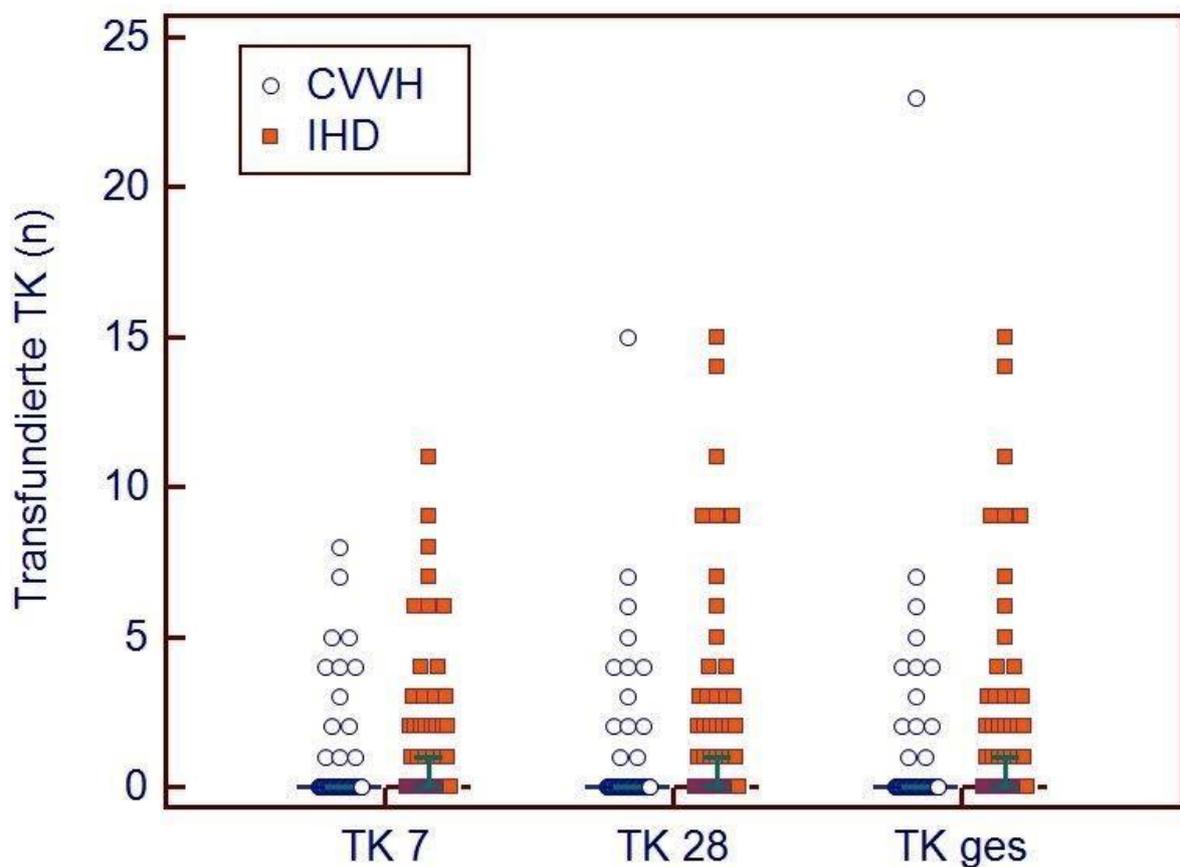


Abb. 10: Anzahl transfundierte TK ohne Wechsel des Nierenersatzverfahrens in den Behandlungsgruppen. Dargestellt sind die Originaldaten mit Mediane und Quartile. TK 7: $p=0,31$; TK 28: $p=0,16$; TK ges: $p=0,16$.

5.6.4 Einfluss der Grunderkrankung auf den Blutproduktebedarf

Um den Einfluss der Grunderkrankung auf den Blutproduktebedarf in den Behandlungsgruppen zu untersuchen, wurden zunächst 5 Patienten mit hämorrhagischen Schock von der Analyse ausgeschlossen (2% aller rekrutierten Patienten). Dies erfolgte, um den Einfluss des jeweiligen Nierenersatzverfahrens auf den Blutproduktebedarf zu untersuchen. Häufigste Grunderkrankung, die ein akutes Nierenversagen auslöste, war ein septischer Schock mit 85 Patienten in jeder Behandlungsgruppe (68% aller rekrutierten Patienten). Zweithäufigste Grunderkrankung mit 20 Patienten in der CVVH Gruppe und 26 Patienten in der IHD Gruppe war ein kardiogener Schock (18% aller rekrutierten Patienten). Andere Ursachen wie Hypovolämie, Intoxikation etc. wurden zusammengefasst (12% aller rekrutierten Patienten).

Bei der Analyse der transfundierten Blutprodukte in diesen drei Subgruppen mit akutem Nierenversagen als Folge von kardiogenem Schock, septischem Schock oder anderer Ursachen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings hatte die Grunderkrankung einen signifikanten Einfluss auf die Anzahl transfundierter Blutprodukte. So erhielten Patienten mit septischem Schock im Median 8,8 Einheiten EK, mehr als Patienten mit kardiogenem Schock (4,5 Einheiten EK) oder anderer Ursachen (6,2 Einheiten EK) ($p=0,003$) (Abb. 11).

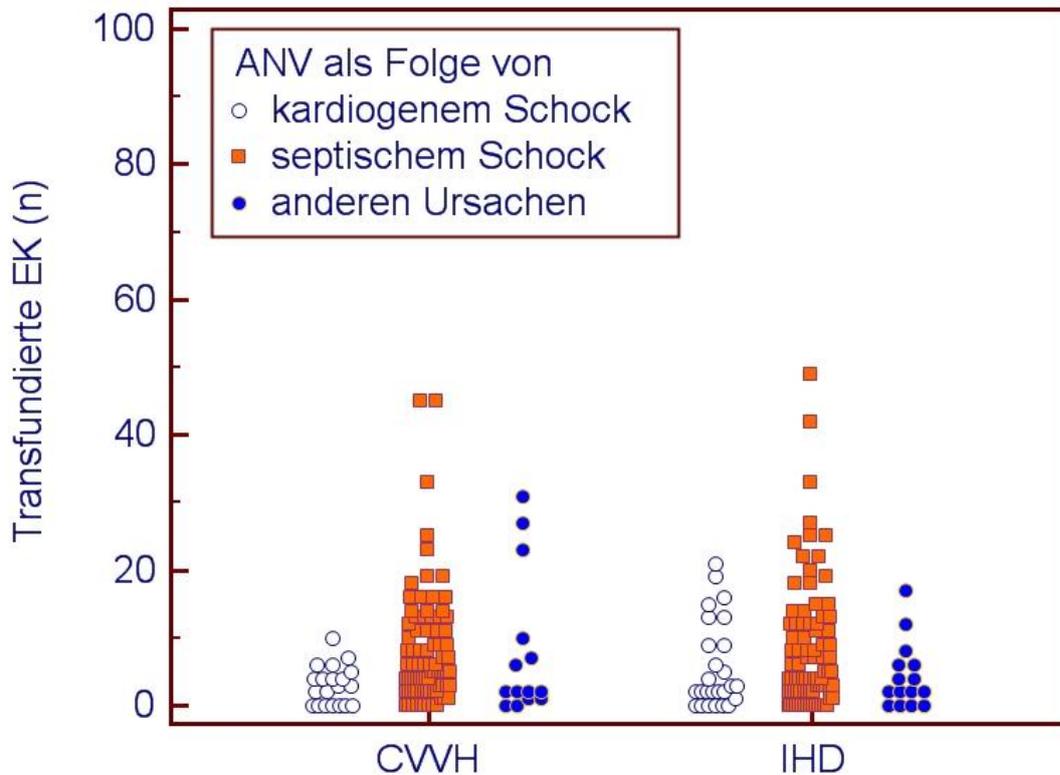


Abb. 11: Transfundierte EK stratifiziert nach Grunderkrankung. Dargestellt sind die Originaldaten. Patienten mit septischem Schock erhielten mehr EK als Patienten im kardiogenen Schock ($p=0,003$).

Noch deutlicher war dieser Einfluss der Grunderkrankung bei der Transfusion von Thrombozytenkonzentrationen zu finden. Patienten mit septischem Schock erhielten im Median 2,7 Einheiten TK, während bei kardiogenem Schock nur 0,7 Einheiten TK transfundiert wurde ($p<0,01$) (Abb. 12).

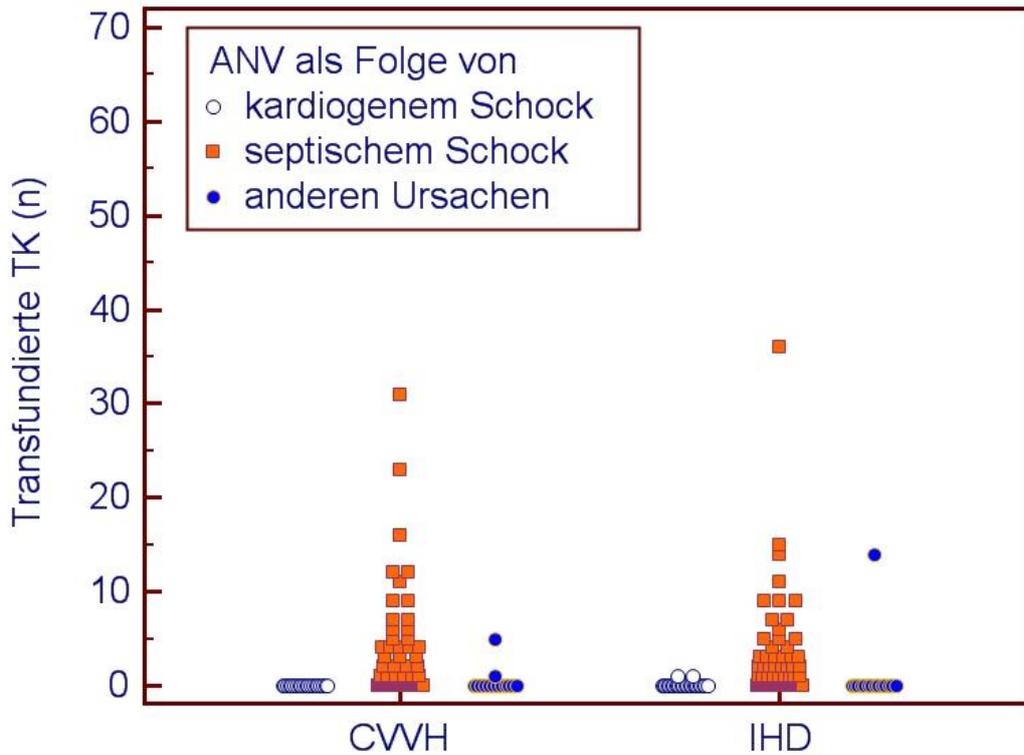


Abb. 12: Transfundierte TK stratifiziert nach Grunderkrankung. Dargestellt sind die Originaldaten. Patienten mit septischem Schock erhielten mehr TK als Patienten im kardiogenen Schock ($p < 0,0001$).

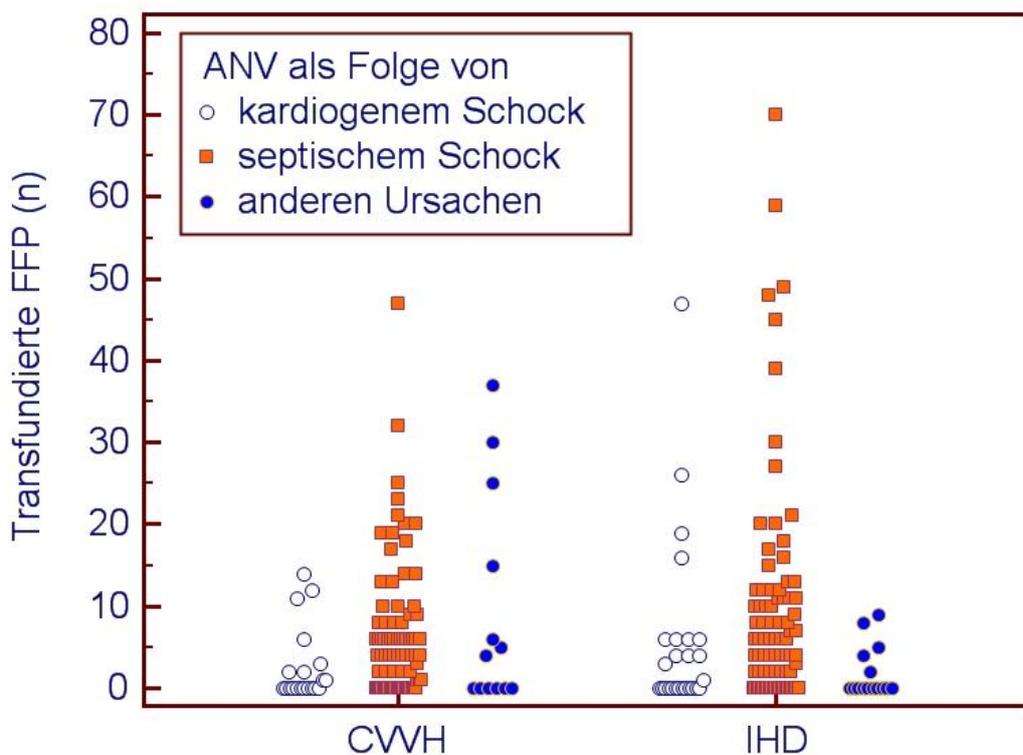


Abb. 13: Transfundierte FFP stratifiziert nach Grunderkrankung. Dargestellt sind die Originaldaten. Patienten mit septischem Schock erhielten mehr FFP ($p = 0,001$).

In der Sepsis-Gruppe wurde auch mehr Fresh Frozen Plasma transfundiert (Median 8,4 Einheiten FFP). Patienten mit kardiogenem Schock hingegen benötigten im Median nur 4,4 Einheiten FFP ($p < 0,01$) (Abb. 13).

Somit zeigte sich bei Patienten mit schwerer Sepsis beziehungsweise septischem Schock unter Nierenersatztherapie ein höherer Bedarf von Blutprodukten (EK, FFP und TK) als bei Patienten mit kardiogenem Schock unter Nierenersatztherapie. Ein Einfluss des jeweiligen Nierenersatzverfahrens war auch bei dieser nach der auslösenden Pathophysiologie differenzierten Analyse nicht festzustellen.

6 Diskussion

Das akute Nierenversagen (ANV) und seine Behandlung ist weltweit eine große Herausforderung [14]. Offen blieb bislang die Frage, welche der zur Verfügung stehenden Nierenersatzverfahren mit besseren Behandlungsergebnissen und weniger verfahrensbezogenen Komplikationen verbunden sind. Während Mehta 2001 berichtete, dass die IHD gegenüber der CVVH von Vorteil ist, konnten die größeren multizentrischen Studien von Vinsonneau und Lins diese Ergebnisse nicht bestätigen [26-28].

Die CONVINT Studie (CONtinuous Versus INTermittent on the outcome of critically ill patients with ARF trial) verglich zwei etablierte Verfahren der Nierenersatztherapie: die intermittierende Hämodialyse (IHD) und die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH, verordnete Filtrationsrate 35 ml/kgKG/h) [40]. Ziel der CONVINT Studie war es, Unterschiede der Verfahren mittels Endpunkte wie Sterblichkeit, Dauer der Therapie und Langzeitfolgen des ANV (renal related outcome) herauszuarbeiten. Nach Analyse von 250 Patienten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beim primären Endpunkt der Sterblichkeit 14 Tage nach Beendigung der Nierenersatztherapie gefunden werden. Auch bei der 14-Tage-, 30-Tage- und der Gesamt-Sterblichkeit wurden keine Unterschiede beobachtet. Andere sekundäre Endpunkte (Tab. 10) wiesen ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf [40].

Neun Patienten (3,6%) verstarben an einer schweren, nicht beherrschbaren Blutung, wobei bei sechs Patienten eine Sepsis, bei zwei Patienten ein hämorrhagischer Schock und bei einem Patient ein kardiogener Schock als Grunderkrankungen vorlagen. Eine Assoziation mit einem der beiden Nierenersatzverfahren war in keinem der Todesfälle festzustellen. Schwere Blutungskomplikationen traten bei 61 Patienten (24%) auf. Diese waren in beiden Gruppen gleich häufig (IHD: 23% vs. CVVH: 26%), ein signifikanter Unterschied ergab sich nicht, auch nicht bei Patienten ohne Wechsel des Nierenersatzverfahrens.

Dies entspricht den Ergebnissen der Studien von Mehta und Vinsonneau, in denen ebenfalls kein Unterschied in der Rate von Blutungskomplikationen zwischen den

beiden Nierenersatzverfahren beobachtet wurde. Allerdings war die Häufigkeit schwerer Blutungskomplikationen in diesen beiden Studien geringer (zwischen 0,7% und 7%) [26,27]. Bezüglich der Patientencharakteristika bei Studienbeginn finden sich zwischen CONVINT und der Studie von Vinsonneau nur geringe Unterschiede, insbesondere war bei Studienbeginn die Krankheitsschwere gemessen am SAPS Score vergleichbar. Die höhere Rate an Blutungen in CONVINT ist wahrscheinlich auf die strengere Definition der schweren Blutungskomplikationen (Transfusion von ≥ 5 EK in den ersten 7 Tagen) zurückzuführen, während in der Studie von Vinsonneau lediglich dokumentiert wurde, ob eine Transfusion wegen einer Blutung durchgeführt wurde. Diese subjektive Einschätzung des Transfusionsverhaltens und die unterschiedlichen zugrunde gelegten Definitionen führten möglicherweise dazu, dass die Häufigkeit der Blutungskomplikationen in den beiden Studien deutlich divergiert.

Unterschiede fanden sich bei den rein verfahrensbedingten Blutverlusten (Abb. 4). Bei $n=169$ Patienten ohne Wechsel des Nierenersatzverfahrens war ein signifikant höherer Blutverlust im extrakorporalen System unter CVVH festzustellen. Häufigster Grund war Clotting im extrakorporalen System. Dies ist ein in der Literatur bekanntes und ausführlich diskutiertes Problem der CVVH [29,41]. Allerdings wirkte sich dieser signifikant höhere verfahrensbedingte Blutverlust unter CVVH offensichtlich nicht klinisch aus, da der Transfusionsbedarf dieser Patienten nicht höher war als in der IHD Gruppe (Abb. 5 und 6).

Manche Autoren postulieren zur Reduktion verfahrensbedingter Blutverluste höhere Antikoagulationdosierungen oder regionale Antikoagulationsverfahren zu wählen [42]. So konnte Hetzel et al. zeigen, dass Blutungsepisoden unter CVVH mit regionaler Zitrat-Antikoagulation signifikant seltener auftreten als unter (höher dosierter) systemischer Heparinzufuhr [43]. Monchi et al. beobachteten, dass unter Zitrat-Antikoagulationen weniger EK transfundiert werden müssen [42]. Auch Kutsogiannis konnte einen Trend zu weniger Blutungen und Transfusionen von EK bei Zitrat-Antikoagulation finden [44]. Zhang et al. finden in einer systematischen Übersichtsarbeit, dass die CVVH mit regionaler Zitrat-Antikoagulation das Risiko einer Blutung signifikant senkt (OR 0,28; 95%-Konfidenzintervall 0,15-0,50) [45].

Bei systemischer Antikoagulation mittels unfraktioniertem Heparin (wie in der CONVINT-Studie) werden aPTT-Werte von 35 bis 45 Sekunden für ein sicheres und

praktikables Vorgehen empfohlen [41]. In unserer Studie erhielten Patienten unter CVVH signifikant höhere Dosierungen von unfraktioniertem Heparin als in der IHD-Gruppe (Tab. 9). Interessanterweise führte die höher dosierte systemische Antikoagulation in der CVVH-Gruppe nicht zu höheren aPTT-Werten als in der IHD-Gruppe, die während der ersten Behandlungswoche in beiden Gruppen bei etwa 50 Sekunden lagen (Tab. 17). Auch zeigte die höhere systemische Antikoagulation in der CVVH-Gruppe keine Auswirkungen auf Sterblichkeit oder Blutungskomplikationen [40].

Hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere von Blutungskomplikationen, gemessen am Blutproduktebedarf, zeigt die vorliegende Arbeit keine Unterschiede in den beiden Behandlungsgruppen. Eine verfahrensbedingte erhöhte Blutungsneigung lässt sich weder in dem gewählten Untersuchungszeitraum von sieben Tagen nach Studieneinschluss noch im gesamten Studienverlauf beobachten. Die Analysen von Hämoglobin, Thrombozyten und aPTT ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in den ersten sieben Behandlungstagen. Die Anzahl der transfundierten Blutprodukte (EK, FFP und TK) unterschieden sich zu den prospektiv definierten Messzeiträumen bis Tag 7, Tag 28 und bis Studienende nicht. Wenn man ausschließlich Patienten betrachtet, bei denen kein Verfahrenswechsel durchgeführt wurde, waren keine Unterschiede in der Zahl der transfundierten Blutprodukte festzustellen.

Auch wenn die Patienten nach der das ANV auslösenden Grunderkrankung (Sepsis, kardiogener Schock, andere Ursachen) stratifiziert wurden, war kein verfahrensbedingter Unterschied im Transfusionsbedarf zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. In dem gewählten Untersuchungszeitraum von 7 Tagen ergaben sich keine Unterschiede in der Anzahl der transfundierten Blutprodukte (EK, FFP und TK). Interessanterweise war ein Zusammenhang zwischen Transfusionsbedarf und der ANV-auslösenden Grunderkrankung zu beobachten. So benötigten Patienten mit Sepsis signifikant mehr EK, FFP und TK als Patienten mit kardiogenem Schock unabhängig vom jeweiligen Nierenersatzverfahren (Abb. 11/12/13). Eine mögliche Ursache hierfür könnte das Vorhandensein einer disseminierten, intravasalen Koagulopathie sein [46].

Der Hämoglobinverlauf in den ersten 7 Tagen zeigte keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings war ein signifikanter Hämoglobin-Abfall innerhalb

dieses Zeitraums in jeder der beiden Gruppen zu beobachten (Tab. 17). Dieses Phänomen ist bekannt und wird auch als Intensiv-Anämie bezeichnet, die unter anderem auf häufige Blutentnahmen, verminderte Wirksamkeit von Erythropoetin (Epo) am Epo-Rezeptor, und auf einen gesteigerten Erythrozytenabbau zurückzuführen ist [38,47]. Die Thrombozyten hingegen stiegen im Verlauf der ersten Studienwoche an, vermutlich als Ausdruck eines abnehmenden Verbrauchs (vor allem bei Patienten mit Sepsis) sowie einer vermehrten Bildung von Blutplättchen im Knochenmark (Tab. 17) [46].

In der Literatur gibt es durchaus Hinweise, dass unter CVVH mehr Blutungskomplikationen auftreten können als unter IHD. John berichtet in einer kleinen monozentrischen Studie an n=30 Patienten, dass bei drei Patienten unter CVVH Blutungskomplikationen auftraten, hingegen bei keinem Patienten der IHD-Gruppe [29]. Im gleichen Jahr berichtet Mehta mehr Blutverlust (> 50 ml) unter CVVH und häufigere Blutungskomplikationen unter CVVH in der Subgruppe, die mit Heparin antikoaguliert wurde (1% vs. 9% der Heparin-Behandlungstage). Allerdings müssen die Ergebnisse dieser Studie durch Ungleichheiten in der Krankheitsschwere der Gruppen und unterschiedlichen zugrundeliegenden Definitionen für Blutungskomplikationen bei Studienbeginn relativiert werden [26].

In der bislang größten Studie zum Vergleich von IHD und CVVH von Vinsonneau findet sich jedoch kein Unterschied bezüglich der aufgetretenen Blutungskomplikationen (7% in beiden Gruppen) [27]. Ebenso war in beiden Gruppen gleich häufig eine Thrombozytopenie aufgetreten (12 % vs. 18%, n.s.). Auch in einer weiteren großen Studie zum Vergleich der Nierenersatzverfahren werden keine Unterschiede im Transfusionsbedarf zwischen den Behandlungsgruppen berichtet [32]. Andere Studien geben keine Daten zu Blutungskomplikationen und Transfusionsbedarf an [28,30]. Eine Meta-Analyse der Cochrane-Gruppe konnte ebenfalls aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit keinen Unterschied bezüglich Blutungskomplikationen zwischen den beiden Dialysemodalitäten feststellen (OR 1,03; 95%-Konfidenzintervall 0,59-1,80) [48].

Die CONVINT Studie bringt einige Limitationen mit sich, die bezüglich der Analyse der Blutungskomplikationen und des Blutproduktebedarfs von Bedeutung erscheinen. So war die Möglichkeit, das Nierenersatzverfahren zu wechseln, bei der Studienplanung aus Sicherheitsgründen als unumgänglich erachtet worden. Bei 81 der 250 Patienten

wurde ein Verfahrenswechsel durchgeführt. 19,5% der Patienten der IHD Gruppe wurden im Studienverlauf mit einer CVVH behandelt, wohingegen 45,9 % der Patienten der CVVH-Gruppe später einer IHD unterzogen wurden (Tab. 11). Der Wechsel der Studienarme erschwert es, die rein verfahrensbedingten Blutungskomplikationen bzw. Blutverluste zu differenzieren.

Trotz des Studiendesigns war es im Einzelfall schwierig, die exakte Ursache für eine neu aufgetretene Blutung zu erfassen. Dies lag unter anderem an den meist komplexen Grunderkrankungen, die häufig – wie im Falle einer Sepsis - mit erworbenen Gerinnungsstörungen verbunden waren.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass die Definition „schwere Blutungskomplikationen“ nur die ersten 7 Studientage umfasst. Der Zeitraum dieser Definition wurde gewählt, weil das Patientenkollektiv nach den ersten 7 Tagen deutlich abnahm. Der Nachteil dieser Definition ist, dass spätere schwere Blutungskomplikationen nicht mehr erfasst wurden. Außerdem erschwert diese Definition einen Vergleich mit anderen Studien, die wiederum uneinheitliche Definitionen für schwere Blutungskomplikationen verwendet haben [27,28].

Auch limitierend ist, dass CONVINT nach Einschluss von 252 Patienten vorzeitig beendet wurde, da es zu grundlegenden Änderungen sowohl in der Geräteausstattung und damit verbundenen Therapieprotokollen kam.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass bei einem Kollektiv kritisch kranker Patienten sowohl die IHD als auch die CVVH als gleichwertige Nierenersatzverfahren auch hinsichtlich potentieller Blutungskomplikationen anzusehen sind. Der gering erhöhte verfahrensbedingte Blutverlust und auch die höhere Dosierung von unfraktioniertem Heparin unter CVVH führten nicht zu einem höheren Transfusionsbedarf von Blutprodukten bzw. nicht zu mehr Blutungskomplikationen. Für zukünftige Studien ist eine international einheitliche Definition von Blutungskomplikationen bei kritisch kranken Patienten erstrebenswert, um entsprechende Ergebnisse besser vergleichen zu können.

7 Literaturverzeichnis

1. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;18:1292–8.
2. Jörres A. Akutes Nierenversagen bei Intensivpatienten: Praxis und Therapie. Deutscher Ärzteverlag. Köln: 2009.
3. Hasper D. Wann und wie behandeln? Therapiestrategien im Überblick. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008;43:286–91–quiz292.
4. Hoste EAJ, Kellum JA, Katz NM, Rosner MH, Haase M, Ronco C. Epidemiology of Acute Kidney Injury. In: *Contributions to Nephrology*. Basel: KARGER; 2010. pages 1–8.
5. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Medicine* 2009;35:1692–702.
6. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;23:904–9.
7. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Critical Care Medicine* 1996;24:163–72.
8. Schrier RW, Wang W. Acute Renal Failure and Sepsis. *N Engl J Med* 2004;351:159–69.
9. Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Critical Care Medicine* 2007;35:1837–43–quiz1852.
10. Ho BCH, Bellomo R, McGain F, Jones D, Naka T, Wan L, et al. The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early-goal directed therapy. *Critical Care* 2006;10:R80.
11. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. 2004. pages R204–12.
12. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007;11:R31.
13. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008;73:538–46.

14. Group W. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Supp* 2012;2:1–138.
15. Ratanarat R, Skulratanasak P, Tangkawattanakul N, Hantaweepant C. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for predicting hospital mortality in critically ill patients with multi-organ dysfunction syndrome. *J Med Assoc Thai* 2013;96 Suppl 2:S224–31.
16. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch. Intern. Med.* 2002;162:329–36.
17. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–77.
18. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine* 2013;41:580–637.
19. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:179–84.
20. Druml W. Acute renal failure is not a “cute” renal failure! *Intensive Care Medicine* 2004;30:1886–90.
21. Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Medicine* 1999;25:805–13.
22. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RRV, Spyt TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:1027–31.
23. Piccinni P, Dan M, Barbacini S, Carraro R, Lieta E, Marafon S, et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Medicine* 2006;32:80–6.
24. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26–30.
25. Zarbock A, John S, Jörres A, Kindgen-Milles D. Neue KDIGO-Leitlinien zur akuten Nierenschädigung. *Praktische Handlungsempfehlungen.* *Anaesthesist* 2014;63:578–88.
26. Mehta R, McDonald B, Gabbai F, Pahl M, al E. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60:1154–63.

27. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2006;368:379–85.
28. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009;24:512–8.
29. John S, Griesbach D, Baumgärtel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001;16:320–7.
30. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am. J. Kidney Dis.* 2004;44:1000–7.
31. Kumar VA, Yeun JY, Depner TA, Don BR. Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two-year single center report. *Int J Artif Organs* 2004;27:371–9.
32. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti H-P, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20:1630–7.
33. Schefold JC, Haehling von S, Pischowski R, Bender TO, Berkmann C, Briegel S, et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Critical Care* 2014;18:R11.
34. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine* 1985;13:818.
35. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1993;270:2957–63.
36. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. 1996. pages 707–10.
37. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Critical Care Medicine* 1996;24:64–73.
38. Langgartner J, Schölmerich J, Holler E. Hämatologische Störungen bei Intensivpatienten - Springer. *Intensivmed* 2007;44:486–97.

39. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692–4.
40. Schefold JC, Haehling von S, Pschowski R, Bender TO, Berckmann C, Briegel S, et al. The effect of CONTinuous Versus INTermittent renal replacement therapy on outcomes of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Journal of Critical Care* 2013;28:e49–9.
41. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hematology: Issues in the dialysis patient: Anticoagulation and Continuous Renal Replacement Therapy. *Seminars in Dialysis* 2006;19:311–6.
42. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study - Springer. *Intensive Care Medicine* 2004;30:260–5.
43. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, Ries W, Schott G, Heering PJ, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 232–239
44. Kutsogiannis DJ, Gibney RTN, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005;67:2361–7.
45. Zhang Z, Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Medicine* 2012;38:20–8.
46. Dempfle CE. Coagulopathy of sepsis. *Thrombos Haemost* 2004;91:213–24.
47. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L. Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients. *JAMA* 2002;288:1499–507.
48. Rabindranath KS, Adams J, MacLeod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. Chichester, UK: The Cochrane Library; 2007.

8 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Anna-Sophie Briegel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Blutungskomplikationen und Blutproduktebedarf während Nierenersatzverfahren bei kritisch kranken Patienten: eine Subanalyse der prospektiven CONVINT-Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegter 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 Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation evtl. hervorgehen werden 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.

Datum

Unterschrift

9 Lebenslauf

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

10 Publikationsliste

Publikation 1: Abstrakt (Kongresspräsentation)

33. Schefold JC, Haehling von S, Pschowski R, Bender TO, Berckmann C, Briegel S, et al. The effect of CONTinuous Versus INTermittent renal replacement therapy on outcomes of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. abstract, congresspresentation. Journal of Critical Care 2013;28:e49–9.

Publikation 2: Originalarbeit

40. Schefold JC, Haehling von S, Pschowski R, Bender TO, Berkmann C, Briegel S, et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. Critical Care 2014;18:R11.

11 Anteilserklärung

Ich, Anna-Sophie Briegel, war beteiligt an der Erhebung und Analyse der Originaldaten der CONVINT-Studie und habe an der Erstellung der folgenden Manuskripte mitgearbeitet:

Publikation 1: Abstrakt (Kongresspräsentation)

Schefold JC, Haehling von S, Pschowski R, Bender TO, Berckmann C, Briegel S, et al. The effect of CONTinuous Versus INTermittent renal replacement therapy on outcomes of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. abstract, congresspresentation. Journal of Critical Care 2013;28:e49–9.

Publikation 2: Originalarbeit

Schefold JC, Haehling von S, Pschowski R, Bender TO, Berkmann C, Briegel S, et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. Critical Care 2014;18:R11.

Datum

Unterschrift

12 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Jörg C. Schefold, meinem Doktorvater und wissenschaftlichen Betreuer, der durch seine stetige Hilfsbereitschaft, Zuverlässigkeit und durch seinen fachlichen Rat das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglichte.

Auch danke ich allen, die an der Durchführung der CONVINT-Studie beteiligt waren, insbesondere Herrn Professor Dr. Achim Jörres, Kommissarische Leitung der Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum.

Zuletzt möchte ich meiner lieben Familie danken, die mich durch die Betreuung unserer kleinen Tochter Elise sehr unterstützte.

Elise – unser Sonnenschein.