

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

DISSERTATION

Die Bedeutung extrakorporaler Laktatelimination durch
Hämodialyse auf das Überleben kritisch kranker Patienten und
das Überwinden der Laktatazidose

The influence of extracorporeal lactate elimination by
hemodialysis on the survival of critically ill patients and on
overcoming lactic acidosis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Irina Kruse
aus Lemberg (Ukraine)

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Abstrakt	7
1 Einleitung	9
1.1 Allgemeine Übersicht und Evidenzlage	9
1.2 Laktat.....	10
1.3 Hyperlaktatämie	11
1.4 Laktatazidose.....	12
1.5 Laktatelimination.....	14
1.6 Pathophysiologie der Laktatazidose	16
1.6.1 Sepsis.....	16
1.7 Bestimmung der Laktatkonzentration bei kritisch kranken Patienten.....	17
1.8 Laktatkonzentration bei kritisch kranken Patienten	18
1.9 Extrakorporale Eliminationsverfahren mit nichturämischer Indikation.....	21
1.10 Extrakorporale Eliminationsverfahren bei Laktatazidose	22
2 Fragestellung	24
3 Patienten und Methoden.....	25
3.1 Studien- und Patientenbeschreibung	25
3.2 Datenerhebung und Dokumentation.....	26
3.3 Variablen	27
3.4 Gruppeneinteilung.....	27
3.5 Statistische Analyse.....	27
3.5.1 Statistische Methoden.....	27
3.5.2 Logistische Regression.....	28
3.5.3 Propensity-Score-Matching.....	30
3.6 Literaturrecherche	30
4 Ergebnisse	32
4.1 Basischarakteristika.....	32
4.2 Ergebnisse der deskriptiven statistischen Analyse	37
4.3 Ergebnisse der Untersuchungen auf Drittvariablen.....	39

Inhaltsverzeichnis

4.4 Ergebnisse der logistischen Regression.....	40
4.5 Ergebnisse des Propensity Score Matching.....	44
5 Diskussion	48
5.1 Laktatelimination bei therapierefraktärer Laktatazidose	48
5.2 Extrakorporale Eliminationstherapie bei Laktatazidose und Sepsis.....	52
5.3 Limitationen der Analyse	53
6 Literaturverzeichnis.....	54
7 Anhang	73
8. Eidesstattliche Versicherung	74
9 Lebenslauf	75
Bescheinigung Statistik.....	76

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Tabelle der Patientencharakteristika.....	25/18
Tab. 2: Logistische Regression.....	29
Tab.3a: Basischarakteristika.....	32
Tab.3b: Basischarakteristika der Patienten nach Propensity Score Matching	24
Tab. 4: Gesamt-Überleben der Intensivstation und Überwinden der Laktatazidose	29
Tab. 5: Überwinden der Laktatazidose je nach Behandlungstherapie	38
Tab. 6: Überleben der Intensivstation je nach Behandlung	39
Tab. 7: Ergebnisse der logistischen Regression in der Gesamtheit aller Diagnosen	43
Tab. 8: Ergebnisse der logistischen Regression bei Sepsis bzw. bei anderen Diagnosen.....	44
Tab. 9: Ergebnisse des Propensity-Score-Matching in der Gesamtheit aller Diagnosen.....	47
Tab. 10: Ergebnisse des Propensity-Score-Matching bei Sepsis bzw. anderen Diagnosen.....	47

Abbildungsverzeichnis

Abb.1 Häufigkeitsverteilung der Patienten mit den Diagnosen Schock, Sepsis, Reanimation sowie die Zuordnung zu den beiden Behandlungsgruppen.....	35
Abb. 2a: Verteilung von kontinuierlichen Variablen Alter, SOFA-Score und APACHE-II	36
Abb. 2b: Verteilung von kontinuierlichen Variablen Alter, SOFA-Score und APACHE-II im Bezug auf die Behandlungsgruppe.....	27
Abb. 3 Verlauf von Laktat, pH und BE vor und nach der Hämodialysetherapie	28
Abb. 4: Darstellung der Drittvariablen in den Behandlungsgruppen.....	40
Abb. 5: Wahrscheinlichkeit für das Überwinden der Laktatazidose in der Gesamtheit der Diagnosen	41
Abb. 6: Wahrscheinlichkeit für das Überwinden der Laktatazidose bei anderen Diagnosen außer Sepsis.....	42
Abb. 7: Wahrscheinlichkeit für das Überleben der Intensivstation	42
Abb. 8: Wahrscheinlichkeit für das Überleben der Intensivstation bei anderen Diagnosen außer Sepsis.....	43
Abb. 9: Unterschied in Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen der Behandlung mit Hämodialyse und keine Hämodialyse	45
Abb. 10: Unterschied in Erfolgswahrscheinlichkeit bei anderen Diagnosen außer Sepsis bzw. bei Sepsis zwischen der Behandlung mit Hämodialyse und keine Hämodialyse	45
Abb. 11: Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen Hämodialyse und keine Hämodialyse bzgl. Überwinden der Laktatazidose.....	46
Abb. 12: Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen Hämodialyse und keine Hämodialyse bei anderen Diagnosen außer Sepsis bzw. bei Sepsis	46

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ALT	Alanin-Aminotransferase
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score
ATP	Adenosintriphosphat
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
CRRT	(engl.) continuous renal replacement therapy
CVVH	Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
CVVHDF	Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration
EGDT	Early Goal-Directed Therapy
HD	Hämodialyse
ICU	(engl.) Intensive Care Unit (Intensivstation)
IQR	Interquartilsabstand
IL-1	Interleukin 1
ITS	Intensivstation
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Hydrogen
RRT	(engl.) renal replacement therapy
SLED	(engl.) sustained low efficiency dialysis
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment score
ScVO2	Zentralvenöse Sättigung

Abstrakt

Einleitung: Eine Laktatazidose bzw. eine Hyperlaktatämie ist ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität der kritisch kranken Patienten. Extrakorporale Eliminationsverfahren bei einer schweren Laktatazidose werden auf Intensivstationen üblicherweise eingesetzt ohne dass eine einheitliche Evidenz dafür vorliegt. In dieser Arbeit wird retrospektiv der Einfluß der extrakorporalen Laktatelimination durch Hämodialyse auf das Überleben der kritisch kranken Patienten und das Überwinden der Laktatazidose untersucht.

Methoden: Für diese Studie wurden 236 internistische Intensivpatienten (retrospektiv unterteilt in zwei Behandlungsgruppen (Hämodialyse und keine extrakorporale Eliminationstherapie) mit der Diagnose Laktatazidose i.R. eines kardiogenen Schocks, Z.n. Reanimation, Sepsis bzw. anderweitiger Genese eingeschlossen und verglichen. Das wichtigste Einschlusskriterium war eine therapierefraktäre Laktatazidose, d.h. ein Laktatwert von ≥ 80 mg/dl (8,88 mmol/l) über mindestens 4 Stunden und kein Abfall des Laktatwertes von ≥ 10 mg/dl (1,11 mmol/l) in den ersten vier Stunden. Die statistische Auswertung erfolgte mittels logistischer Regression und Propensity-Score-Matching.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigten in Bezug auf die Überlebenschancen auf der Intensivstation sowohl bei Laktatazidose in der Gesamtheit aller Diagnosen (HD 21% vs. keine HD 21%, 95%-KI [0,13-0,33 bzw. 0,13-0,34]), als auch bei Laktatazidose i.R. einer Sepsis (HD 27% vs. keine HD 9 %, 95%-KI [0,15-0,44 bzw. 0,02-0,30]) bzw. bei anderen Diagnosen außer Sepsis (HD 12% vs. keine HD 27%; 95%-KI [0,04-0,32 bzw. 0,15-0,44]) keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anwendung von Hämodialyse (HD) und keiner extrakorporalen Laktatelimination mittels HD. Das Überwinden der Laktatazidose ergab nur bei Patienten mit Z.n. Reanimation bzw. im kardiogenen Schock, allerdings nicht bei Sepsis, einen signifikanten Unterschied mit einem Benefit für das Nicht-Anwenden von extrakorporaler Laktatelimination (HD 30% vs. keine 54%, 95%-KI [0,15-0,48 bzw. 0,38-0,70]).

Diskussion: Insgesamt zeigte sich in der Gruppe der Patienten, die mit Hämodialyse behandelt wurden, eine signifikant höhere Mortalität. Nach Adjustierung für Inhomogenitäten zwischen den Gruppen war kein Unterschied mehr nachweisbar, wohingegen in der Gruppe der septischen Patienten ein ebenfalls nicht signifikanter Trend zu verbessertem Überleben in der Dialysegruppe gezeigt werden konnte. Insgesamt überwiegen die Nebenwirkungen der Hämodialyse im Gesamtkollektiv die möglichen positiven Effekte dieser Methode. In der Gruppe der septischen Patienten könnte ein relativer Zeitgewinn bis zum Wirkungseintritt von antiinfektiver Therapien diskutiert werden.

Abstract

Introduction: Lactic acidosis or hyperlactataemia is an independent predictor of mortality in critically ill patients. Evidence for the use of extracorporeal elimination procedures in this setting is sparse. To our knowledge, this is the first study to examine the influence of extracorporeal lactate elimination by hemodialysis on the survival of critically ill patients and on overcoming lactic acidosis.

Methods: 236 internal intensive care patients retrospectively divided into two treatment groups (hemodialysis and no extracorporeal elimination therapy) with the diagnosis of lactic acidosis due to cardiogenic shock, CPR, sepsis or other causes were included in the study. Lactic acidosis refractory to therapy was defined by a lactate value of ≥ 80 mg / dl (8.88 mmol / l) for at least 4 hours and no drop in the lactate value of ≥ 10 mg / dl (1.11 mmol / l) in the first four hours. To increase the robustness of the results, two multivariate methods were used: the logistic regression (statistical control of the third variables) and the propensity score matching method.

Results: The results showed, in relation to the probability of survival in the intensive care unit for both lactic acidosis in all diagnoses (HD 21% vs. no HD 21%, 95% CI [0.13-0.33 and 0.13-0.34]), as well as for lactic acidosis in general sepsis (HD 27% vs. no HD 9%, 95% CI [0.15-0.44 or 0.02-0.30]) or in other diagnoses except sepsis (HD 12% vs. no HD 27%, 95% CI [0.04-0.32 and 0.15-0.44]), no significant difference between the use of hemodialysis (HD) and no extracorporeal lactate elimination. A significant difference in patients to overcome lactic acidosis was only shown by patients with the diagnosis of lactic acidosis due to cardiogenic shock or CPR with a benefit for not using extracorporeal lactate elimination (HD 30%, no HD 54%, 95% CI [0.15-0.48 resp 0.38-0.70]).

Discussion: Overall, ICU mortality rates were significantly higher in patients treated with hemodialysis. After adjustment for inhomogeneities between the groups and possible confounders no difference could be detected. In the subgroup of septic patients there was a trend towards increased survival with the use of hemodialysis. Possible side effects of hemodialysis outweigh possible positive aspects of lactate elimination. In septic patients, a relative gain of time may be discussed to allow the antiinfective treatments to be effective.

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Übersicht und Evidenzlage

Der Laktatwert und die Laktat-Clearance sind in Bezug auf die Prognose sowie zur Beurteilung der Therapie kritisch kranker Patienten seit einigen Jahrzehnten wichtige Parameter (Vincent, 1983; Falk, 1985; Bakker, 1996; Jones et al., 2010). Eine Hyperlaktatämie ist ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität der kritisch kranken Patienten unterschiedlicher Genese (Vincent, 2016; Masevicius, 2017). Kritisch kranke Intensivpatienten sind charakterisiert durch eine lebensbedrohliche Störung eines oder mehrerer Organsysteme (Jorch, 2010). Ursache für einen lebensbedrohlichen Zustand kann ein Schock unterschiedlicher Genese, jedwede schwere respiratorische bzw. kardio-vaskuläre Insuffizienz oder eine Sepsis infolge einer Infektion sein. Diese Patienten benötigen je nach Genese eine sofortige Therapie zur hämodynamischen Stabilisierung bzw. bei entsprechendem Organversagen eine frühzeitige Organunterstützungs- oder Ersatztherapie sowie eine Elimination des infektiösen Fokus (Rhodes, 2016; Cecconi, 2014). Die häufigsten Ursachen für eine Hyperlaktatämie bzw. für eine Laktatazidose sind ein Schockzustand bzw. insbesondere eine schwere Sepsis (Haas, 2016) und sie tritt demnach auch mehrheitlich bei kritisch kranken Patienten auf (De Backer, 2003; Tuhay, 2008; Adroque, 1996). Eine Laktatazidose wird traditionell mit einer Gewebshypoxie assoziiert und als mitbedingend für den kritischen Zustand des Patienten gesehen. Bisher zeigten vor allem experimentelle Studien (meistens Tierversuche), dass eine Azidose, nicht jedoch eine Hyperlaktatämie, zu einer Reduktion der myokardialen Kontraktilität, Vasodilatation und zu einer Hyporeagibilität der Gefäße auf Katecholamine führt (Kraut, 2001; Kraut, 2012).

Extrakorporale Eliminationsverfahren bei einer schweren Laktatazidose werden auf Intensivstationen in unterschiedlichen Ländern eingesetzt (Luft, 2001; Legrand, 2013; Cheungpasitporn, 2015). Es existieren *bis dato* weder großen randomisierten Studien noch eine einheitliche Evidenz für eine extrakorporale Laktatelimination bei kritisch kranken Patienten mit einer schweren Laktatazidose. Angesichts der hohen Mortalitätsrate trotz einer maximal möglichen Intensivtherapie war die Hauptaufgabe dieser Arbeit zu untersuchen, inwiefern die Laktatelimination die Überlebensrate der kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation beeinflusst und ob sie zu einem häufigeren Überwinden der Laktatazidose führt.

1.2 Laktat

Das Laktat als ein bedeutendes Stoffwechselprodukt des anaeroben Glukosemetabolismus ist seit seiner Entdeckung im Jahre 1780 von Carl Wilhelm Scheele bis heute als Ischämie-Marker (Pschyrembel, 2017) betrachtet worden. Zugleich ist Laktat ein Energieträger im Rahmen des aeroben Stoffwechsels sowie im aufgrund der bestehenden interorganischen und interzellulären Transportmechanismen ein wichtiges intermediäres Stoffwechselprodukt (Brooks, 1985; Gladden, 2004). Seine Bedeutung im Stoffwechsel des kritisch kranken Patienten wird kontrovers diskutiert. (Gladden, 2004; Ferguson, 2018).

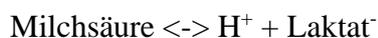
Im Folgenden soll eine Übersicht der Funktionen von Laktat im menschlichen Organismus und der Beziehungen zwischen Laktat und Säure-Basen-Haushalt gegeben werden, um das Für- und Wider einer Laktatelimination verständlicher zu machen.

Die mit der Nahrung aufgenommene Glucose (aus Kohlenhydraten) wird in den meisten Geweben im Zytoplasma zu Pyruvat umgewandelt (Glykolyse). Ein Molekül Glucose führt zur Bildung von zwei Molekülen Pyruvat und generiert zudem auf anaerobem Wege zwei Moleküle ATP, die den Zellen als Energiequelle zur Verfügung stehen. Die aerobe Energiegewinnung der Zelle geschieht durch die Oxidation der Substrate Glucose, Amino- und Fettsäuren über den Zitronensäurezyklus. Die Glykolyse ist von der Bereitstellung der NAD^+ abhängig und findet unter aeroben Bedingungen durch die Oxidation von NADH_2 in der Atmungskette bzw. unter anaeroben Bedingungen durch die Synthese von Laktat statt. Das glykolytisch gebildete Pyruvat kann einerseits durch oxidative Decarboxylierung bzw. durch die Pyruvatdehydrogenase intramitochondrial zu Acetyl-CoA metabolisiert werden, andererseits auch in Geweben wie Erythrozyten, Gehirn, Skelettmuskulatur, intestinaler Mukosa bzw. der Nebennierenrinde extramitochondrial durch die L-Laktatdehydrogenase zu L-Laktat metabolisiert werden. In Ruhe werden beim Menschen pro Tag ca. 1300 mmol/kg Laktat gebildet, wovon ca. 40-60% von der Leber aufgenommen und über die Glukoneogenese (Cori-Zyklus) in Glucose umgewandelt bzw. zur Synthese von Fettsäuren verwendet werden (Thomas, 2008; van Hall, 2010; Doherty, 2013; Kraut & Madias, 2014). Das Laktat stellt ein Bindeglied zwischen aerobem und anaerobem Stoffwechsel im Blut dar (Ferguson, 2018). Das Laktat kann auch aufgrund der im Vergleich zum Beispiel zur Glukose gut ausgebildeten Transportmöglichkeiten interzellulär und zwischen den Organen am Bildungsort, aber auch in anderen Geweben wie im Herzgewebe bzw. im Gehirn gut verstoffwechselt werden (Brooks, 1985; 1998; 2000; Pellerin & Magistretti, 1994; Chih, 2001; Gladden 2004). Für den Herzmuskel unter körperlicher Belastung stellt das Laktat eine der Hauptenergiequellen dar. Im Gehirn kann das Laktat als wichtiger Energielieferant die Glukose

teilweise ersetzen (Brooks, 2009). Laktatbildner sind insbesondere die Muskulatur, das Gehirn, der Darm und die Erythrozyten. Bei Überschreiten der oxidativen Phosphorylierungskapazität des Gewebes oder Erythrozyten, findet der Laktatabbau dann in der Leber (bis zu 3,4 mol Laktat/Tag) sowie Nieren, Muskeln, ZNS statt (Thomas, 2008; Kluge, 2018; Hernandez, 2019). Die renale Clearance von Laktat hat erst bei höheren Konzentrationen ab ca. 10 mmol/l eine quantitative Bedeutung (Bellomo, 2002; Seheult, 2017; Larsen, 2018). Der Gesamtorganismus kann mehr als 17 mol Laktat pro Tag verstoffwechseln (Larsen, 2018).

Historisch gesehen galt Laktat seit seiner Entdeckung von Carl Wilhelm Scheele 1780 in saurer Milch, das zu seiner Namensgebung „Mjölksyra“ führte (Benninga, 1990) bis in die 1970er Jahre als ein Endprodukt ohne weiteren Nutzen (Gladden, 2004; Ferguson, 2018). Das Aufzeigen der Laktatentstehung als Endprodukt der Glykolyse, bedingt durch Muskelhypoxie, verleitete zu der Annahme, dass das Laktat an der Genese des Sauerstoffmangels beteiligt war (Margaria, 1933; Wasserman, 1984). Die Studien von Weil und Broder sowie von Peretz et al. machten Laktat als Marker für die gestörte Gewebepfusion und als Ischämieparameter im Schockzustand bekannt (Broder & Weil, 1964; Peretz, 1964; Weil, 1970). Erst nach Einführung des Konzeptes des Laktat-Shuttles sowohl interorganisch als auch interzellulär durch die Monocarboxylat-Transporter (MCT) von George Brooks (1985) gewann Laktat als wichtiges Stoffwechselprodukt an Aufmerksamkeit (Brooks, 1985). Auch der direkte Zusammenhang zum anaeroben Stoffwechsel insbesondere im Rahmen einer Sepsis wurde in den folgenden Jahren komplett in Frage gestellt (Vincent, 2016).

Die Milchsäure ist dem Laktat nicht gleichzusetzen, da diese je nach vorliegendem pH-Wert in unterschiedlichem Ausmaß in Wasserstoffion und Laktat dissoziieren kann. Somit ist Laktat eine Base, die ein H^+ aufnimmt und Milchsäure bildet (Pape et al., 2014):



Bei physiologischem pH-Wert liegt diese fast vollständig dissoziiert als Laktat vor (Brooks, 2009).

1.3 Hyperlaktatämie

Eine Hyperlaktatämie ist definiert als Laktatkonzentration im Plasma $> 2\text{mmol/l}$.

Parameter wie Blut-pH, Bicarbonat (Hydrogencarbonat), Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2), Sauerstoffpartialdruck (pO_2), Anionenlücke, Ketonkörperkonzentration, Nierenretentions- und Leberwerte, toxikologische Untersuchungen, sowie die Höhe und der zeitliche Verlauf der

Laktatkonzentration spielen für die Beurteilung der pathologischen Qualität der Laktaterhöhung sowie zur Differenzierung zur Laktatazidose eine entscheidende Rolle (Thomas, 2008).

Ursache einer Hyperlaktatämie unter physiologischen Umständen kann beispielsweise eine intensive Muskelarbeit im Rahmen von Leistungs- bzw. Ausdauersportarten sein. Pathologische Zustände wie ein Status epilepticus eine Therapie mit Katecholaminen oder anderen Sympathomimetika oder die Einnahme von Substanzen, die Katecholamine freisetzen (z.B. Theophyllin, Kokain, u.a.) führen ebenso zu einer Laktaterhöhung, wobei die Hyperlaktatämie unter diesen Umständen nach Wegfall der Auslöser sich meist rasch zurückbildet.

Bei einer Hyperlaktatämie durch aerobe Glykolyse kommt es zu erhöhter Laktatbildung, die nicht durch eine Gewebshypoxie verursacht wird, z.B. in der hyperdynamen Phase der Sepsis bzw. durch Stimulation der β 2-Rezeptoren durch Katecholamine (Kraut et Madias, 2014). Dieser Mechanismus führt zwar zu ATP-Produktion, ist aber nicht effizient, weil gleichzeitig ein erhöhter ATP-Verbrauch durch die Na^+ - K^+ -ATPase stattfindet (Levy, 2008).

1.4 Laktatazidose

Eine Laktatazidose ist durch eine Hyperlaktatämie $> 2,0$ mmol/l und einem pH-Wert $\leq 7,35$ sowie einem Serum-Bicarbonat von ≤ 20 mmol/l definiert (Fall, 2005; Morris, 2008; Dellinger, 2012). Die Definition der Laktatazidose ist in der Fachliteratur nicht einheitlich festgelegt (Bause et al., in Schulte et al., 2011). Kraus und Madias weisen in ihrer Arbeit darauf hin, dass eine Laktatazidose nicht durch das Fehlen oder Abweichen von einem Parameter (bspw. pH-Wert) ausgeschlossen werden kann, da oft auch kombinierte Störungen (wie respiratorische Alkalose oder eine gleichzeitige metabolische Alkalose) vorliegen. In der deutschsprachigen Literatur hat sich die Definition einer Laktatazidose durch einen erhöhten Laktatspiegel (> 5 mmol/l) im Blut und eine metabolische Azidose (pH-Wert $< 7,35$) durchgesetzt (Burchardi et al., 2008) während die Höhe des Bicarbonats im Rahmen der Kompensationsmechanismen bzw. aufgrund anderer Vorgänge variieren kann (Jung, 2019).

Auch die Definition einer schweren Laktatazidose ist inkongruent. Es wird kontrovers diskutiert, ob die Höhe der Laktatkonzentration oder der pH-Wert die Schwere der Laktatazidose definiert (Kraut, 2006; Kimmoun, 2015). Die Situation wird durch die Tatsache verkompliziert, dass eine Laktatazidose oft mit anderen Störungen des Säure-Basen-Haushalts bzw. der Blutgase und der Elektrolyte einhergeht, deren Effekte sich überlagern (Kraut & Madias, 2014; Kimmoun 2015).

Die Laktatazidose lässt sich in zwei Typen einteilen (Cohen & Woods, 1976):

1. Eine Typ A Laktatazidose entsteht durch eine Gewebshypoperfusion bzw. Hypoxie, wie z.B. Schock, Herzversagen bzw. kardiogener Schock, Blutverluste (z.B. bei einem Trauma) oder schwerer Anämie, respiratorisches Versagen bzw. Sauerstoffmangel oder beispielsweise Kohlenmonoxidvergiftung.
2. Eine Typ B Laktatazidose wird ohne klinische Hinweise für eine Hypoperfusion ausgelöst. Es werden drei Kategorien unterschieden, die Typ B1-Laktatazidose, die aufgrund einer Stoffwechsellage (z.B. Nierenversagen, Leberinsuffizienz, Diabetes mellitus) entsteht. Die Typ B2-Laktatazidose ist auf Medikamente (Biguanide Adrenalin, Nitroprussid, Terbutalin, antiretrovirale Arzneistoffe, Propofol) oder Intoxikationen (Glykole wie Äthanol und Methanol, Kokain, Cyanide) zurückzuführen. Die Pathomechanismen der Laktatentstehung durch Medikamente sind unterschiedlich. Bei β_2 -adrenergen Agonisten ist es die Stimulation der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, während bei antiretrovirale Arzneistoffe und bei Propofol die Ursachen in der beeinträchtigten oxidativen Phosphorylierung liegen (Kraut & Madias, 2014). Eine Laktatüberproduktion kann auch unter aeroben Bedingungen bei Tumoren wie z.B. akuten Leukämien, Morbus Hodgkin und metastasierenden Karzinomen vorliegen und wurde bereits in 1920er von Otto Warburg und seinen Kollegen beschrieben und auch heute noch als Warburg-Effekt bezeichnet (Warburg, 1924, 1925, 1956). Zudem bewirkt ein schwerer Thiaminmangel einen Anstieg der Pyruvatkonzentration durch fehlende thiaminpyrophosphatabhängige Dekarboxylierung von Pyruvat im Zitronensäurezyklus und somit einen alternativen Abbau von Pyruvat zu Laktat (Oriot, 1991). Die Typ B3-Laktatazidose, deren Genese u.a. auf die Störungen des Glykogen-Stoffwechsels der Leber, Glukoneogenese-Defekten, Störungen des Pyruvat-Metabolismus, Defekte im Zitronensäurezyklus sowie Störungen der Atmungskette zurück geht, tritt insgesamt bei Erwachsenen klinisch sehr selten auf.

Eine klare Abgrenzung der Typ A- und Typ B-Laktatazidose im Rahmen der klinischen Praxis ist nicht immer möglich. Viele kritisch kranke Patienten weisen sowohl eine Dysregulation auf der zellulären Ebene als auch eine Hypoperfusion bzw. Hypoxie auf. Zudem sind bei Typ A Laktatazidose zusätzlich Stoffwechselveränderungen sowie Enzyminhibierungen in der Leber bzw. in der Niere durch pH-Wert Absenkung oder -Veränderung an dem Laktat-Metabolismus beteiligt (Larsen, 2018).

Auch der Zusammenhang zwischen Laktaterhöhung und Azidoseentstehung wird kontrovers diskutiert. Eine Theorie geht davon aus, dass die Dissoziation von Milchsäure der Grund für die Azidose ist (Gladden, 1989). Eine andere Erklärung für den Zusammenhang zwischen hohen Laktatwerten und einer metabolischen Azidose bietet das Stewart Modell durch den SID („strong ion difference“) als Kationen-Anionen-Differenz (Stewart, 1983):

$$\text{SID}_a \text{ (mmol/L)} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2 \times \text{Ca}^{2+} + 2 \times \text{Mg}^{2+} - \text{Cl}^- - \text{Laktat}^-$$

Diesem Modell zufolge wird durch Akkumulation von Laktat im Blut die SID kleiner und der pH-Wert wird ebenfalls durch Erhöhung der Protonen gesenkt. Somit ist durch die Dissoziation von Wasser in Plasma und Freisetzung von Hydrogenionen (vorausgesetzt bei konstanter Konzentration von Chlorid, Albumin und PCO_2) eine Hyperlaktatämie mit Laktatazidose assoziiert (Langer, 2012; Bellomo, 2015). Das Modell nach Stewart wurde allerdings auch vielfach angezweifelt (Adroque, 2009).

Die Beziehung zwischen erhöhten Laktatwerten und einer Azidose bzw. dem pH-Wert ist häufig komplex (Figge, 2018; Mohr, 2018). Auch nicht-hypoxische Prozesse führen zu deutlich erhöhten Serum-Laktatwerten und die Auswirkungen der Laktatazidose müssen im klinischen Kontext beurteilt werden (Kraut et Madias, 2014; Marik, 2018).

1.5 Laktatelimination

Welche Gründe könnten nun dafürsprechen, Laktat als einen Metaboliten aus dem Körper zu eliminieren? Tierexperimentelle Studien zeigten eine kardiodepressive Komponente des Laktats beim Vorhofmyokard von Fröschen auch unter normalisierten pH-Werten nach Gabe einer alkalischen Lösung (Yatani, 1981). Als eine weitere mögliche negative Auswirkung durch das Laktat bei kritisch kranken Patienten ist eine zelluläre Dysfunktion beschrieben. Diese Dysfunktion im Metabolismus der Zelle im Rahmen einer Hyperlaktatämie bzw. einer Laktatazidose ist auf der pathophysiologischen Ebene sehr komplex (Gunnerson, 2006). In der Regel beträgt das Verhältnis Laktat zu Pyruvat 10:1, steigt allerdings mit einem erhöhten Verhältnis von NADH zu NAD^+ (Madias, 1986) an. Je höher das Laktat-Pyruvat-Ratio ist, desto stärker ist der oxidative Stoffwechsel gestört bzw. umso größer die mitochondriale Dysfunktion (Leverve, 1999; Redant, 2019). Häufig gleichen sich die Laktatproduktion und der Abbau jedoch aus, so dass diese Prozesse auf Zellebene ablaufen können und dennoch die Laktatkonzentration im Blut stabil bleiben kann. (Madias, 1986; Kraut & Madias, 2014). Neuere Arbeiten heben allerdings die weiterbestehende Ungewissheit hervor, ob die mitochondriale Dysfunktion die

Ursache oder ein Kompensationsmechanismus des Schocks darstellt (Coldewey, 2019). Einige Studien betonen die Azidose bzw. die H^+ -Ionen-Konzentration als alleinigen Kausalitätsfaktor für die negativen Auswirkungen im Körper: denn der niedrige intrazellulärer pH führt zur Aktivierung eines Natrium-Hydrogen-Austauschproteins (Na^+/H^+ -Exchanger - NHE1), der möglicherweise zur Zelldysfunktion beiträgt (Kraut & Madias, 2014, 2016). Tierexperimentelle Untersuchungen konnten durch den Einsatz von NHE1-Inhibitoren eine deutliche Besserung der myokardialen Funktion, eine Reduktion der Inflammation, eine Besserung der Laktatazidose und eine Senkung der Mortalität erzielen (Wu & Kraut, 2014). In einer großen Übersichtsarbeit haben Ferguson et al. anhand Darstellung von mehreren Untersuchungen insbesondere von Marcinek aufzeigen können, dass tierexperimentellen Daten zufolge eine enge Beziehung zwischen der Laktatakkumulation und pH-Abfall bei konstanter ATP-Konzentration besteht (Marcinek, 2010; Ferguson, 2018). Zugleich ist der kausale Zusammenhang von Azidose und Hyperlaktatämie weiterhin umstritten (Gladden, 2004).

Die Empfehlung bei kreislaufinstabilen Patienten mit hohen Laktatwerten eine möglichst zügige Laktatelimination zu erzielen wird insbesondere durch zahlreiche Studien unterstützt, in denen eine höhere Laktat-Clearance mit einer niedrigen Mortalitätsrate assoziiert war. Die Steigerung der Laktat-Clearance wird auch als Parameter für eine Besserung der globalen Gewebshypoxie empfohlen (Nguyen et al., 2004; Reinhard et Bloos in Van Aken et al., 2014).

Die Funktionen des Laktats, als ein intermediäres Substrat beispielsweise für Organregeneration, Angiogenese bzw. Wundheilung durch Downregulation der ADP-Ribosylierung (Trabold, 2003; Gladden, 2004) und als ein Substrat der Glukoneogenese und somit als Energielieferant, sprechen dafür, Laktat nicht zu eliminieren (Hernandez, 2019). Die extrakorporale Laktatelimination wirkt der Laktatproduktion nicht entgegen solange nicht zugleich die Krankheitsursache bzw. das Toxin mit eliminiert wird (Luft, 2001). In einigen Arbeiten (Berger, 1999; Otter, 2000; Levy, 2010) wird die Ansicht vertreten, dass Laktat per se weder als Trigger noch als die Ursache beispielsweise für die hämodynamische Insuffizienz gelten kann. Welches Substrat bzw. welcher Mechanismus genau im Rahmen einer Laktatazidose die ungünstigen hämodynamischen Auswirkungen bewirkt, ist im Rahmen von klinischen Studien an Menschen noch nicht ausreichend untersucht worden (Kimmoun, 2015). Bisher konnte zumindest keine Studie, eine höhere Überlebensrate der Intensivpatienten mit anhaltender Laktatazidose durch das Anwenden von Laktateliminationstherapie belegen (Stacpoole, 1993; Schmitz, 2018).

1.6 Pathophysiologie der Laktatazidose

Im Folgenden soll aufgrund der zentralen Stellung der Sepsis in dieser Untersuchung, auf die pathophysiologischen Besonderheiten im Vergleich zur klassischen Gewebehypoxie eingegangen.

1.6.1 Sepsis

Laut der aktuellen Sepsis-3-Definition ist zur Diagnose eines septischen Schocks ein Serum-Laktat $> 2\text{mmol/l}$ trotz angemessener Flüssigkeitsgabe erforderlich oder ein mittlerer arterieller Druck von unter 65mmHg bzw. die Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren, um einen solchen aufrecht zu erhalten. (Singer, 2016, Shankar-Hari, 2016, Kluge, 2018).

Bei einer Sepsis kommt es zu unterschiedlichen metabolischen und inflammatorischen Prozessen, die zu einer gesteigerten Bildung von Laktat führen. Dafür gibt es unterschiedliche Erklärungsansätze:

Bei Sepsis kommt es nach Gore et al. (1996) zu einer erhöhten Glykolyse und somit zu einer vermehrten Pyruvatproduktion, so dass (vermutlich durch die Enzymkapazität) Pyruvat nun verstärkt zu Laktat metabolisiert wird (Gore, 1996).

Levrant et al. beschreiben eine selbst durch Sepsis induzierte Beeinträchtigung der Pyruvatdehydrogenase-Funktion, die zu einer reduzierten Laktat Clearance führt (Levrant, 1998). Zudem gibt es Hinweise, dass Endotoxine einen Teil der Pyruvat-Dehydrogenase in eine inaktive Isoform umwandeln. Somit ist Kapazität zur Verstoffwechslung von Pyruvat im Zitronensäure-Zyklus deutlich gemindert und es wird dafür vermehrt Pyruvat in Laktat umgewandelt (Vary, 1996; Levy, 2006; Thomas, 2008).

Es mehren sich die Hinweise darauf, dass die Hyperlaktatämie im Rahmen eines septischen Schocks eher durch einen gestörten Sauerstoffverbrauch, als durch eine unzureichende Sauerstoffversorgung verursacht wird und auch Organschädigungen, insbesondere eine Niereninsuffizienz, sekundär sowohl den pH-Wert als auch die Höhe des Laktatwertes im Plasma maßgeblich beeinflussen (Gattinoni et al., 2019). Die Rate der Sauerstoffextraktion durch Gewebe reduziert sich von normalerweise mindestens 70 % auf maximal 50 % (Herbertson, 1985; Schumacker, 1989; Suetrong, 2016). Gibot et al. zeigt an einem Endotoxinämie-Modell, dass Laktatwerte trotz adäquater systemischer Durchblutung, bzw. ausreichender Sauerstoffversorgung erhöht sein können (Gibot, 2012). Die Arbeit von Ven Genderen et al. verdeutlicht, dass es beim septischen Schock zu einer regionalen Sauerstoffdiskrepanz in den kleinsten Gefäßen

(mikrozirkuläre Dysfunktion) kommen kann, die möglicherweise auf die klassische Schocktherapie nicht anspricht (Ven Genderen, 2014). Auch andere Arbeiten sprechen von gestörter Sauerstoffextraktion durch Gewebe und Mitochondrien-Dysfunktion (Semler et Singer, 2019).

Auch andere Faktoren wie beispielsweise ein Thiamin-Mangel wird diskutiert, weil Vitamin B1 als Co-faktor Pyruvatdehydrogenase fungiert (Luft, 2001; Thomas, 2008).

Wiederum spielt möglicherweise auch die β_2 -Rezeptor Stimulation durch endogene und exogene Katecholamine eine erhebliche Rolle (James 1999; Luchette, 2002). Ein pH-abhängiger Membran-gebundener Transporter vermittelt den Austausch von Laktat gegen OH-Ionen. James et al. weisen darauf hin, dass eine Laktatazidose im Rahmen eines hämorrhagischen bzw. traumatischen Geschehens meistens durch in- bzw. extrinsische Katecholamine bzw. Adrenalin stimulierte Na^+ - K^+ -ATPase entsteht und somit nicht unbedingt eine direkte Ischämiefolge sein muss (James, 1999). Ebenso ist zu beachten, dass die Höhe der Blutlaktatwerte nicht immer mit dem Ausmaß der Hypoperfusion der Gewebe korreliert (Thomas, 2008).

1.7 Bestimmung der Laktatkonzentration bei kritisch kranken Patienten

Die Referenzmethode zur Bestimmung der Laktatkonzentration bei kritisch kranken Patienten ist die Bestimmung im arteriellen Blut. Im venösen Blut, aus einer nicht gestauten Vene, liegt die Laktatkonzentration meistens um 4,5-9,0 mg/dl (0,5-1,0 mmol/l) höher als arteriellen Blut (Thomas, 2008).

Folgende Störfaktoren bzw. Besonderheiten sollen im Rahmen von Laktatbestimmung beachtet werden (Thomas, 2008): die Laktatkonzentration nimmt im antikoagulierten Vollblut innerhalb von 30 Minuten bei Raumtemperatur um 3,6 mg/dl (0,4 mmol/l) bzw. um 0,9 mg/dl (0,1mmol/l) bei 4°C zu (zelluläre Glykolyse). Im Heparinplasma aus eisgekühltem Vollblut findet dagegen eine maximale Zunahme von 0,9 mg/dl (0,1 mmol/l) innerhalb von 120 Minuten bei 4°C statt. Im Fluorid- und Oxalat-stabilisierten Vollblut bei Raumtemperatur für 30 Minuten und bei 4°C für 8 Stunden wird ebenfalls eine Laktaterhöhung um nicht mehr als 0,9 mg/dl (0,1 mmol/l) beobachtet. Eine leichte Reduktion der Laktatwerte z.B. bei schwerer Sepsis wird durch eine Langzeittherapie mit β -Blocker berichtet (Contenti, 2015).

D-Laktat, das optisches Enantiomer, wird im Rahmen der L-Laktat-Bestimmung von den Elektroden nicht erfasst. Dieses entsteht durch die Metabolisierung von Kohlenhydraten durch Bakterien im Kolon z.B. bei jejun-ilealem Bypass oder Kurzdarmsyndrom (Halperin, 1996).

1.8 Laktatkonzentration bei kritisch kranken Patienten

Eine normale Laktatkonzentration unter Kontrollbedingungen beträgt ca. 0,5-1,5mmol/l (Burchardi et al., 2008). Nichol et al. schlagen in ihrer Arbeit eine Neubewertung des aktuellen Referenzbereich für Laktat bei kritisch kranken Patienten vor, da in ihrer retrospektiven multizentrischen Studie, bereits ab einem Laktatwert $> 0,75\text{mmol/l}$ das Risiko für die Krankenhaus-Mortalität steigt.

Die Laktatbestimmung ermittelt nicht den Laktatumsatz eines bestimmten Organs, sondern ist das Endergebnis aus Bildung und Abbau des Gesamtorganismus (Thomas, 2008). Eine Hyperlaktatämie bzw. ein erneuter Laktatanstieg wird insbesondere bei der Sepsis möglicherweise eher durch eine verminderte Laktat-Clearance als durch eine gesteigerte Produktion verursacht (Levrant, 1998; Tapia, 2015). Zudem ist bei den Schockformen bzw. Komorbiditäten, die mit einer ischämischen Hepatitis einhergehen, eine eingeschränkte Laktat-Clearance für die Hyperlaktatämie zu berücksichtigen (Hernandez, 2019).

Eine retrospektive Beobachtungsstudie (Haas, 2016) beschreibt repräsentativ für die Prävalenz und Mortalität der Laktatazidose auf den internistischen Intensivstationen anhand von Daten von 14.040 Intensivpatienten eine Prävalenz einer schweren Hyperlaktatämie von $>10\text{ mmol/l}$ von 2,8% (entsprechend 400 Patienten, davon 253 Männer und 147 Frauen). Die Mortalitätsrate lag hier bei 78,2%. Die häufigsten Ursachen für die schwere Hyperlaktatämie waren Sepsis (34,0%), bzw. ein kardiogener Schock (19,3%) sowie kardiopulmonale Reanimation (13,8%). Die Patienten, die eine schwere Hyperlaktatämie nach 24 Stunden Intensivstationsbehandlung entwickelten, wiesen eine höhere Sterblichkeit auf (89,1% vs. 69,9%) als Patienten, die in den ersten 24 Stunden eine Hyperlaktatämie hatten (Haas, 2016). Somit wird auch hier die Bedeutung des Laktatsverlaufs über die Zeit betont, der für die Prognose maßgeblich relevant ist (Nichol, 2011).

Die Datenlage deutet darauf hin, dass Laktat ein Parameter für die Schwere der Erkrankung sowie im Rahmen einer Sepsis ein aussagekräftiger Prädiktor der Mortalität ist. Die prospektive ARISE Studie ergab eine 1,7-fache Risikoerhöhung für die 90-Tage-Mortalität bei septischen Patienten mit Hyperlaktatämie. Die septischen Patienten mit Hyperlaktatämie hatten auch eine niedrigere Überlebenschance auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus (Gotmaker, 2017). Auch andere Gruppen kritisch kranker Patienten sowie Patienten nach herzchirurgischen Operationen oder nach Trauma weisen eine enge Korrelation zwischen der Höhe der Blutlaktatwerte und der Mortalität auf (Nichol, 2010).

Die Mortalitätsrate erniedrigt sich um ca. 11 %, wenn im Rahmen der Sepsis-Therapie in der Frühphase („early goal-directed therapy“ EGDT) die Laktat-Clearance in den ersten 6 Stunden reduziert wird (Singer, 2014; Casserly, 2015). Verglichen mit der Sepsis-Frühtherapie, die sich nach der Optimierung der zentral-venösen Sättigung richtete, zeigte die Therapie, die sich an der Steigerung der Laktat-Clearance orientierte, in einer von Pan et al. durchgeführten Metaanalyse eine signifikante Reduktion der Mortalität und Verkürzung der Intensivstationsaufenthaltsdauer sowie auch eine Reduktion der Beatmungsdauer und des APACHE-II-Wertes (Pan, 2019).

Die Datenlage zur Early-goal-directed therapy ist weiterhin widersprüchlich: Studie wie ProCESS, ARISE und ProMISE ergaben keine Überlegenheit der EGDT gegenüber einer Standard-Sepsis-Therapie (Chertoff, 2015). Auch eine kontrollierte multizentrische randomisierte Studie von Jones et al. an 300 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock zeigte zwar eine Mortalitätsreduktion, allerdings keine Überlegenheit der Therapie mit Normalisierung der Laktat-Clearance gegenüber einer Therapie mit Normalisierung der zentralvenösen Sättigung (ScVO₂) (Jones, 2010). Die 2019 veröffentlichte ANDROMEDA-SHOCK Studie, eine multizentrische randomisierte Untersuchung an 424 Patienten, verglich eine Therapiestrategie, die sich an der Besserung der peripheren Durchblutung (gemessen an der Kapillarfüllungszeit) richtete versus einer an der Senkung der Laktatwerten zielorientierten Therapie. Auch hier zeigte sich keine Senkung der 28-Tage-Mortalität (Hernandez, 2019).

Weitere Evidenz besteht für die seriellen Laktatbestimmungen, die den Laktatverlauf über die Zeit darstellen und eine bessere Vorhersage erlauben als ein einzelner Wert (Nichol, 2011). Die aktualisierten Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign 2016 (Rhodes, 2016) geben in dem nun vorliegenden „1-Stunden-Bündel“ vor, eine sofortige Laktat-Messung bei der Diagnose Sepsis und eine Wiederholung der Messung nach 2-4 Stunden beim initialen Wert > 2mmol/l durchzuführen. Das Ziel bleibt die Normalisierung des Laktatwerts. Auch eine post-hoc Analyse der FINNAKI Studie ergab, dass der zeitbezogene Laktat-Mittelwert aus jeder einzelnen Messung sowie Laktatwerte ≥ 72 h nach der Aufnahme eine bessere prädiktive Aussage bezüglich der 90-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit treffen als der Aufnahmewert (Varis, 2017).

Ein wichtiger Hinweis von Nguyen et al. ist, dass eine Organ-Hypoperfusion auch bei einem normalen systemischen Blutdruck existieren kann und dass die Schwere der Erkrankung sich nicht an den Blutdruckwerten widerspiegelt. Dagegen ist Laktat sowohl ein Surrogatmarker für die Erkrankungsschwere unabhängig von den Blutdruckwerten (Nguyen 2004, Bernardin 1996). Während frühere Arbeiten (Peretz, 1964; Bakker, 1996; Weil, 1970; McNelis, 2001) sich

eindeutig für Cut-off Werte und Vorhersagekraft der einzelnen Laktatwerten in Bezug auf die Mortalität positionieren, wird neuerdings eine empfohlene Reduktion des Laktats als Ziel einer erfolgreichen Therapie auch zum Teil kritisch gesehen und wegen geringer Studienqualität als schwache Evidenz eingestuft (Levy M., 2018; Hernandez, 2019).

Das primäre Therapieziel einer Laktatazidose ist die Genese der Laktatproduktion zu eruieren und kausal zu behandeln. Mehrere Studien zeigen, dass die Maßnahmen, die auf die Besserung der Mikrozirkulation bzw. der mikrovaskulären Perfusion abzielen auch mit einem besseren Outcome einhergehen (De Backer, 2006 & 2013; in Kraut & Madias, 2014). Die Leitlinie der Surviving Sepsis Campaign bzw. der „Early Management Bundle“ empfiehlt beispielsweise ab einem Laktatwert $\geq 4\text{mmol/l}$ eine Volumentherapie mit Kristalloiden und diese anhand der Laktat-Clearance auszurichten mit dem Ziel der Laktat-Normalisierung (Rhodes, 2017; Levy, 2018; Kluge, 2018). Andererseits bedeutet eine Besserung der Mikrozirkulation nicht immer eine Senkung der Laktatkonzentration (Trzeciak et al., 2008).

Sinnvollerweise sollten auch andere Parameter zur genauen Unterscheidung der Genese der Laktatazidose hinzugezogen werden. Gattinoni und sein Team führten ein Konzept vom Basendefizit („alactic BE“) ein, das nicht durch Laktat verursacht wurde und stellten in ihrer post-hoc Analyse (s.o.) eine Korrelation zur Nierenfunktion, Kreatininwert, Urinausscheidung sowie der Nierenersatztherapie fest. Anhand der beiden Werten (ScVO_2 und alactic BE) sollte es möglich sein, frühzeitig mit Volumentherapie und/oder mit Nierenersatztherapie zu beginnen (Gattinoni, 2019).

Eine alkalisierende Therapie zur pH-Erhöhung durch (Natrium-)Bicarbonat wird zwar häufig bevorzugt, allerdings auch kontrovers gesehen (Kraut & Kurtz, 2006). Bei nicht angepasster Ventilation führt das Bicarbonat zu einem reaktiven Anstieg der intrazellulären CO_2 -Konzentration und bewirkt eine weitere Zunahme der intrazellulären Azidose (Bause et al. in Schulte am Esch et al., 2011). Zudem kommt es zu einer pH-abhängigen Senkung des ionisierten Kalziums mit möglicher Beeinträchtigung der kardialen Kontraktilität (Cooper, 1990; Kraut & Madias, 2012). Bei NaHCO_3 -Therapie ist zudem die Entstehung einer Hypernatriämie begünstigt. Somit wird dessen Gabe vielfach nur bei schwerer Azidose (pH-Wert $< 7,05$) empfohlen (Larsen, 2018). Auch generell wird eine Therapie zum Ausgleich einer metabolischen Azidose meist erst bei einem pH-Wert $< 7,1$ empfohlen, denn bisher konnte keine Studie durch die Azidosekorrektur einen Überlebensvorteil sichern (Cooper, 1990; Mathieu, 1991).

Die Anwendung von TRIS-Puffer (Tris(hydroxymethyl)-aminomethan (THAM)) wird klinisch wegen der Nebenwirkungen wie Leberversagen, Hyperkaliämie, Hypokalziämie, Hypoglykämie, schweren Gewebe- und Gefäßschäden sowie der möglichen Atemzentrumsdepression nur selten verwendet (Adroque, 1998).

Ein Alternativwirkstoff Carbicarb konnte bisher nur in experimentellen Studien eine positive Wirkung bei metabolischer Azidose bezüglich pH-Anhebung und Verbesserung des kardialen Outputs zeigen (Leung, 1994; Bersin, 1998). Es liegen jedoch nicht ausreichend randomisierte klinische Studien zu Carbicarb vor, so dass die Substanz in der klinischen Anwendung derzeit nicht zur Verfügung steht (Van Aken, 2014).

1.9 Extrakorporale Eliminationsverfahren mit nichturämischer Indikation

Die KDIGO-Richtlinien empfehlen den Beginn von extrakorporale Eliminationsverfahren im Allgemeinen bei lebensbedrohlichen Komplikationen wie starken Elektrolyt- bzw. Stoffwechselstörungen sowie therapieresistenter symptomatischer Hypervolämie (KDIGO, 2012). Eine Nierenersatztherapie wird zudem u.a. bei Sepsis, Rhabdomyolyse, Tumorlyse-Syndrom, ARDS, Vergiftungen bzw. Überdosierungen mit Metformin, Salicylaten, Ethylenglykol, Propofol sowie bei Laktatazidose weltweit eingesetzt (Briglia, 2005; Rivara, 2017).

Die prä- bzw. terminale Herzinsuffizienz sowie Leberversagen gehören zwar nicht zu den klassischen „nichturämischen“ Indikationen der extrakorporalen Elimination, da diese sowohl mit einem kardio-renalen bzw. hepato-renalen Syndrom einhergehen, werden aber wegen der primär noch erhaltener Nierenfunktion dazugezählt. Bei schwerer akuter hydropischer Dekompensation beispielsweise im Rahmen eines kardiorenenalen Syndroms Typ I bzw. Typ II bei Therapieresistenz wird nach den ESC Guidelines 2012 bereits bei mittel- bis hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung (CKD Stadium III bis IV) eine extrakorporale Elimination empfohlen (McMurray, 2012).

Die extrakorporale Eliminationstherapie bei Sepsis geht ursprünglich von experimentellen sowie von Beobachtungsstudien aus, in denen proinflammatorische Zytokine wie beispielsweise TNF- α und IL-1 sowie Endotoxine entfernt werden sollten (McMaster, 2003). Dies wird bis dato kontrovers gesehen, da Studien (HICOSS, 2009; IVOIRE, 2013; COMPACT, 2014) durch Verfahren wie High Cut-off Dialyse, High-volume Hämofiltration sowie Plasmafiltration und Adsorption bisher keine Verbesserung der Mortalität bei Sepsis belegen konnten (Honore, 2009; Joannes-Boyau, 2013; Livigni, 2014). Zudem wird beschrieben, dass bei diesem Verfahren auch

die „nützlichen“ anti-inflammatorischen Mediatoren sowie Antibiotika mitentfernt werden könnten (Cole, 2002; Bouman, 2002; Sander, 1997; McMaster, 2003).

Eine Indikation für eine Nierenersatztherapie bei Vergiftungen mit Metformin besteht erst bei Laktatwerten > 20 mmol/l, $\text{pH} \leq 7,0$ sowie im Rahmen eines Schockzustandes und Versagen einer Standardtherapie bzw. lebensbedrohlichen Symptomen. Die Therapie soll vorzugsweise mit einer Hämodialyse begonnen werden und bis zu pH-Normalisierung sowie Laktatreduktion < 3 mmol/l (Calello et al., 2015).

Zuletzt soll noch betont werden, dass die Entscheidung für oder gegen das Anwenden eines extrakorporalen Eliminationsverfahren sowie des Zeitpunktes *bis dato* kontrovers diskutiert wird (z.B. ELAIN Studie, Zarbock, 2016; STARRT-AKI Studie, Bagshaw, 2020). Ebenso konnte bisher durch Studien wie AKIKI (Gaudry, 2016) bzw. IDEAL-ICU (Barbar, 2014) kein Vorteil für einen präventiven Ansatz im Rahmen einer Sepsis gezeigt werden. Hier können nur weitere randomisierte Studien mehr Klarheit schaffen.

1.10 Extrakorporale Eliminationsverfahren bei Laktatazidose

Laktat hat ein niedriges Molekulargewicht und ist ähnlich wie Harnstoff, leicht zu dialysieren (Levrault, 1997). Die bis dato vorliegende Einschätzungen zur extrakorporalen Elimination von Laktat bei schwerer Laktatazidose sind allerdings widersprüchlich. Während einige Autoren eine Eliminationstherapie bei Laktatazidose ausdrücklich empfehlen (Madias, 1986; Barton, 1991; Kirschbaum, 1992; Mizock, 1992; Schetz, 1999), stehen andere Autoren (Cole, 2001; Klouche, 2002; Ratanarat, 2005; Bellomo, 2013; in Kimoun, 2015) aufgrund der Kontroversität und fehlender Anzahl an randomisierten Studien mit einer positiven Auswirkung einer extrakorporalen Eliminationstherapie im Rahmen einer schweren Laktatazidose, diesem Verfahren eher skeptisch gegenüber. Einzelne positive Berichte liegen auch zur Laktatelimination durch die Peritonealdialyse vor (Sheppard, 1972; Vaziri, 1979). In der Studie von Schmidt et al. erweist sich eine GENIUS Dialyse (Blut- und Dialysatfluss 180-250/min mit F60 Dialysator (Polysulphone, 1.3 m², FMC) - eine verlängerte Dialyse über 8–12 Stunden (SLED: „sustained low efficiency dialysis“) als ein geeignetes Verfahren um Laktat (bis zu 61.5 ± 19.5 % bzw. Gesamtmenge von 130 ± 125 mg Laktat) zu eliminieren. Daten zum klinischen Verlauf wurden nicht berichtet und es zeigte sich ein rascher Wiederanstieg des Laktats nach Beendigung der Dialyse (Schmidt, 2015).

Levrault et al. zeigte, dass die Elimination von Laktat durch eine kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) verglichen mit der physiologischen Gesamt Plasmalaktat-

Clearance sehr gering ist (0,5 - 3,2 %). Die positiven Auswirkungen werden allein durch eine Besserung der hämodynamischen bzw. der metabolischen Situation erklärt (Levrant, 1997).

Eine kontinuierliche veno-venöse Dialyse bietet gegenüber einer intermittierenden Hämodialyse möglicherweise Vorteile, da diese mit weniger Komplikationen bei hämodynamisch instabilen Patienten assoziiert sein könnte, ist andererseits jedoch deutlich weniger effektiv, was die Clearance insbesondere von kleinmolekularen Substanzen angeht (Kraut & Madias, 2014 und 2016).

2 Fragestellung

Bislang liegt nach umfassender Literaturrecherche keine ausreichende bzw. übereinstimmende Evidenz zur extrakorporalen Eliminationstherapie bei schwerer Laktatazidose von Patienten im kritischen Zustand vor. Ebenso gibt es keine Studie, die einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten auf der Intensivstation durch den Einsatz von Hämodialyse bei schwerer Laktatazidose belegt. Das Ziel dieser Arbeit war es die Hypothese zu unterstützen, dass der Einsatz von Hämodialyse bei Patienten mit schwerer Laktatazidose auf Intensivstation zu einer Besserung des Outcomes und zu einem effektiveren Überwinden der Laktatazidose, auch unter Berücksichtigung von unterschiedlichen Erkrankungsgenesen, führt.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studien- und Patientenbeschreibung

Für diese retrospektive Arbeit wurden die klinischen Daten von 250 Patienten mit der Diagnose Laktatazidose ausgewertet, die zwischen dem 01. Januar 2010 und dem 31. Dezember 2013 auf zwei Intensivstationen (ITS) der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum aufgenommen wurden.

Die Einschlusskriterien waren eine therapierefraktäre Laktatazidose, d.h. ein Laktatwert von ≥ 80 mg/dl (8,88 mmol/l) über mindestens 4 Stunden und kein Abfall des Laktatwertes von ≥ 10 mg/dl (1,11 mmol/l) in den ersten 4 Stunden. Die Patienten mit diesem Kriterium waren alle im kritischen Zustand und somit bereits unter Analgosedierung und maschineller Beatmung.

Ausgeschlossen waren Patienten mit bereits zuvor indizierter oder chronischer Hämodialysetherapie bzw. mit „Do Not Resuscitate“ Status aufgrund einer durchgeführten fachärztlicher oder vorliegender patienteneigener Entscheidung.

Von der Gesamtpopulation waren 14 Patienten mit einem unvollständigen Datensatz und konnten somit nicht zur Auswertung herangezogen werden. Zur Auswertung lagen in letzter Instanz eine komplette Dokumentation mit allen Variablen von 236 Patienten vor. Drei Designvariablen und eine Hilfsvariable werden im Folgenden kodiert, die den Wert 1 für den Patienten annehmen, wenn dieser den drei Hauptdiagnose-Gruppen „Sepsis“, „Reanimation“ und „Schock“ zugeordnet werden kann bzw. den Wert 0 wenn nicht. Für Patienten, die in keine der drei Hauptgruppen fallen, wird die Hilfsvariable „Andere“ kodiert. Die Tabelle 1 (Tab.1) stellt die Häufigkeitsverteilung der Diagnosen für die Gesamtzahl der Patienten bzw. für die beiden Behandlungsgruppen „HD“ und „Keine HD“ dar. Von den 236 Patienten hatten 106 Patienten eine Sepsis (44,9%), 48 Patienten einen Schock (20,3%) und 61 Patienten (25,8%) einen Zustand nach Reanimation.

Tab. 1: Tabelle der Patientencharakteristika

	HD (n=135)	Keine HD (n=101)	Gesamt (n=236)
Diagnose: Sepsis			
0	58 (43.0%)	72 (71.3%)	130 (55.1%)
1	77 (57.0%)	29 (28.7%)	106 (44.9%)

	HD (n=135)	Keine HD (n=101)	Gesamt (n=236)
Diagnose: Kardiogener Schock			
0	112 (83.0%)	76 (75.2%)	188 (79.7%)
1	23 (17.0%)	25 (24.8%)	48 (20.3%)
Diagnose: Reanimation			
0	111 (82.2%)	64 (63.4%)	175 (74.2%)
1	24 (17.8%)	37 (36.6%)	61 (25.8%)

Erläuterungen: Schock: 1 wenn Diagnose Schock ist, sonst 0, Sepsis: 1 bei Diagnose Sepsis ist, sonst 0, Reanimation: 1 wenn Diagnose Reanimation ist, sonst 0

Zusätzlich zu den oben genannten Diagnosen werden die Unterschiede zwischen den Patienten anhand von vier Variablen untersucht: der maximale Laktatwert, APACHE II- bzw. SOFA-Score zum Zeitpunkt der Erfüllung des Einschlusskriteriums und das Patientenalter zum Aufnahmezeitpunkt.

3.2 Datenerhebung und Dokumentation

Die Arbeit wurde bei der zuständigen Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin vorgestellt und durch diese genehmigt. Die Patientenerhebung erfolgte anhand der Diagnose Laktatazidose sowie der o.g. acht Diagnosen mittels des ICD-10 Codes. Zudem wurde eine genaue Prüfung durchgeführt, ob eine therapierefraktäre Laktatazidose den in Abschnitt 3.1. definierten Kriterien entsprechend bei den selektierten Patienten zutraf. Anschließend erfolgte die Dokumentation der unten genannten Variablen. Die Datenerhebung wurde unterstützt durch die entsprechende Arztbriefe sowie die digitalen Patientenakten auf der Intensivstation. Die Laktatmessung erfolgte stets im Rahmen der Blutgasanalysen (BGA) aus einem peripheren Arterienkatheter aus der A. radialis, oder A. femoralis und wurde mittels eines Analysators vom Typ ABL 800 Flex der Firma Radiometer bestimmt. Darüber hinaus wurden andere labormedizinische Befunde und Vitalparameter zur Datenerfassung eingesehen. Die erhobenen Daten wurden in einer pseudonymisierten Form gespeichert. Zur graphischen Darstellung der Abbildungen sowie der Tabellen wurden Microsoft Word bzw. Microsoft Excel (Microsoft Office 365, Microsoft, USA) verwendet.

3.3 Variablen

Folgende Patientencharakteristika wurden für die Auswertung berücksichtigt: Aufnahme­diagnose, Alter, Aufnahme­datum, Geschlecht, Grund für Laktatazidose, Entlassungsdiagnose, Zuordnung zu der jeweiligen Behandlungsgruppe (HD, CVVH, keine), Dialysetherapie­dauer in Stunden und Art der Antikoagulation (Heparin, Citrat, keine).

Außerdem wurden aus den labormedizinischen Befunden und Blutgasanalysen folgende Parameter erhoben: Laktat-Maximalwert, Laktatwert sowie der pH-Wert und BE vor und nach der extrakorporalen Eliminationstherapie sowie Leberwerte wie Bilirubin, Quick und ALT (Alanin-Aminotransferase). Einige Variablen waren als dichotome Kriterien (ja bzw. nein) zu dokumentieren und wurden unter folgenden Überschriften eingetragen: ITS überlebt (Überleben der intensivmedizinischen Behandlung), Laktatazidose überwunden (Normalisierung der Laktat- und pH-Werte), Ereignis am Ende der Laktatazidose wie Operation bzw. Lysetherapie, HD-Serie in direkter Folge mit jeweils 4 Stunden Pause. Die Erhebung der APACHE II- und SOFA-Score erfolgte jeweils zum Zeitpunkt der Erfüllung von Einschlusskriterien.

3.4 Gruppeneinteilung

Alle Patienten wurden retrospektiv in drei Behandlungsgruppen unterteilt und miteinander verglichen: die Patienten, die im Rahmen ihrer schweren Laktatazidose eine Dialysetherapie erhielten, wurden zu einer Gruppe zugeordnet. Die Patienten, die ohne den Einsatz von extrakorporalen Eliminationsverfahren therapiert wurden, gehörten der Vergleichsgruppe an. Die dritte Gruppe, die eine CVVH-Therapie erhielten, wurden wegen der niedrigen Fallzahl von insgesamt acht Patienten (n-CVVH=8) von der Analyse ausgeschlossen. Zur Analyse lagen dann komplette Dokumentationen mit allen Variablen von 236 Patienten vor.

3.5 Statistische Analyse

3.5.1 Statistische Methoden

Diese Arbeit ist eine nichtrandomisierte Studie, d.h. die berechnete bivariate statistische Abhängigkeit ist nicht kausal interpretierbar. Da in den beiden Behandlungsgruppen Unterschiede in der Verteilung der observierten Drittvariablen (Diagnose, Laktat Maximalwert), APACHE II, SOFA-Score und Patientenalter) existieren, wurden multivariate Methoden angewendet, um ausschließen zu können, dass die observierten Drittvariablen als Confounder agieren und die Ergebnisse verzerren. Zwei Methoden wurden hierfür eingesetzt: die logistische Regression (statistische Kontrolle der Drittvariablen) und die Propensity-Score-Matching Methode

(Rosenbaum & Rubin, 1983). Diese Methode ermöglicht nachträglich eine Balance zwischen den Behandlungsgruppen auf den observierten Drittvariablen herzustellen (Kuss, 2016). Die logistische Regression und Propensity-Score-Matching ergänzen einander und erhöhen somit die Robustheit der Ergebnisse.

Für kategoriale Variablen wurde der Fisher-Exakt-Test verwendet, für nicht-normal verteilte kontinuierliche Variablen der Wilcoxon-Test. Im Rahmen dieser Arbeit wird ein Signifikanz-Niveau von $p \leq 0,05$ verwendet. Die Abbildungen zeigen ein 95%-Konfidenzintervall auf (Variabilität und Schätzungsunsicherheit). Im Rahmen der multivariaten Analyse werden neben den 95%-Konfidenzintervallen für die vorhergesagten Erfolgswahrscheinlichkeiten je Behandlungsgruppe, welche durch vertikale Klammern dargestellt werden, die Signifikanz der Zielgröße der Studie, die Differenz zwischen den vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen berechnet. Die Berechnung erfolgt durch Simulationsmethoden (King, 2000). Hierzu wird für 1000-malige zufälliges Ziehen aus der Stichprobenverteilung die Verteilung der Differenz der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten und damit der p-Wert der Differenz angenähert. Wenn der p-Wert ≤ 0.05 liegt, wird die Signifikanz an der horizontalen Halbklammer mit Hilfe eines Sterns eingetragen, sonst mit „nicht signif.“ gekennzeichnet.

Für die statistische Analyse wurde die Version 3.6.2 von R (R Core Team, 2019) bzw. für das Propensity-Score-Matching wurde das R-package Matchit verwendet (Ho, 2007a; Ho 2007b; Ho, 2013).

3.5.2 Logistische Regression

Die Tabelle (Tab. 2) stellt die logistische Regressionsanalyse der abhängigen Variablen Überleben der Intensivstation (ITS) bzw. Überwinden der Laktatazidose (LAC) dar. Die Zahlen sind der jeweilige errechnete Koeffizient bzw. die Zahlen in Klammern sind die Standardfehler. Daraus lässt sich der t-Wert errechnen.

Zudem werden hier stufenweise Interaktionsvariablen (bspw. Maximalwert des Laktats, Alter, SOFA- bzw. APACHE-Score sowie die Diagnose Sepsis) eingeführt. Anhand von Akaike Informationskriterium (Akaike Inf.) lässt sich die Güte der geschätzten Modelle vergleichen. Das Modell mit dem niedrigsten Akaike Informationskriterium beschreibt die Daten am besten. Laut diesem ist das Modellpaar 2 deutlich besser als 1, da es mit den wenigsten Variablen die Daten am besten beschreibt. Dies unterstreicht den Befund, dass die Kontrollvariablen eine wichtige Rolle in der Erklärung der Überlebenswahrscheinlichkeit auf der Intensivstation spielen.

In Modell 1 (Spalte 1 und 2) werden die Behandlungsmethoden-Indikatorvariablen als Designvariablen ins Modell aufgenommen. Die Koeffizienten zeigen an, inwieweit sich die

Tab. 2: Logistische Regression

	Abhängige Variable					
	ITS	LAC	ITS	LAC	ITS	LAC
Konstante	-1.42*** (0.22)	-2.08*** (0.27)	3.57** (1.30)	4.51** (1.58)	3.73** (1.40)	4.01* (1.70)
keine Behandlung	1.06*** (0.30)	0.87* (0.36)	0.85* (0.39)	0.03 (0.48)	1.50** (0.55)	1.01 (0.73)
Lactat max.			-0.02*** (0.01)	-0.03*** (0.01)	-0.02*** (0.01)	-0.03*** (0.01)
Alter			-0.01 (0.01)	-0.002 (0.01)	-0.01 (0.01)	-0.002 (0.01)
APACHE II			0.01 (0.02)	0.01 (0.03)	0.001 (0.03)	-0.004 (0.03)
SOFA			-0.12* (0.05)	-0.11 (0.06)	-0.10* (0.05)	-0.09 (0.06)
Sepsis					0.20 (0.53)	0.98 (0.73)
Sepsis x keine Behandlung					-1.92* (0.82)	-2.28* (1.07)
Observations	234	235	182	183	182	183
Log Likelihood	-133.62	-101.02	-92.24	-69.78	-87.96	-67.16
Akaike Inf. Crit.	271.23	206.04	196.48	151.56	191.92	150.32
Note:	* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$					

Überlebenswahrscheinlichkeit von der Basisgruppe unterscheidet. Zur Basisgruppe werden die Patienten zugeordnet, die mit Hämodialyse behandelt wurden. Ein statistisch-signifikanter Zusammenhang wird durch einen signifikanten (*) Koeffizienten angezeigt.

In Modellpaar 2 (Spalte 3 und 4) werden die Kontrollvariablen eingeführt. Im Modellpaar 2 zeigt sich, dass für den Maximalwert des Laktats ein negativer signifikanter Koeffizient geschätzt wird, d.h. ein höherer Maximalwert des Laktats hat einen negativen Einfluss auf die Überlebenschancen.

Von zentralem Interesse ist der geschätzte Koeffizient für die Behandlungsgruppe, in der keine extrakorporale Elimination angewandt wurde ("keine"-Gruppe). Im Vergleich zu Modellpaar 1 wird der Koeffizient kleiner, das heißt ein Teil der Gruppenunterschiede wurde durch die Kontrollvariablen erklärt. Im LAC-Modell (Spalte 3) ist er weiter signifikant positiv, aber nicht mehr statistisch signifikant für ITS. Somit ist ein statistisch bedeutender Unterschied in der Mortalität zwischen den beiden Therapiegruppen nicht mehr eindeutig auszumachen. Es scheint also so, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen teilweise durch die Kontrollvariablen in den Gruppen erklärt wird.

In Graphiken, die die Ergebnisse der logistischen Regression veranschaulichen, wird die vorhergesagte Erfolgswahrscheinlichkeit (d.h. LAC/ITS=1) und deren 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Der Konfidenzintervall gibt an, in welchen Wertebereich die vorhergesagte Erfolgswahrscheinlichkeit in 95 Fällen bei 100-facher Wiederholung der Studie erwartungsgemäß fällt (Annahme: Daten sind repräsentativ für Gesamtpopulation).

3.5.3 Propensity-Score-Matching

Die logistische Regression der gematchten Daten dient zur Prüfung, ob sich die Behandlungsgruppen in der Mortalität unterscheiden. Durch das Matching sind keine Kontrollvariablen mehr nötig (Tab. A1 im Anhang). Das Modellpaar 1 testet den Unterschied in der Behandlungsauswirkung für Sepsis versus die anderen Diagnosen. Modellpaar 2 führt eine Analyse für unterschiedliche Behandlungseffekte für alle drei Gruppen (versus andere Diagnosen) durch.

3.6 Literaturrecherche

Diese Arbeit wurde unter Beachtung der Satzung der Charité zur Sicherung einer guten wissenschaftlichen Praxis verfasst. Im Zeitraum vom Oktober 2018 bis Oktober 2019 wurde eine selektive Recherche auf der Online-Metadatenbank PubMed durchgeführt. Darüber hinaus wurde Fachliteratur aus den medizinischen Bibliotheken der Charité - Universitätsmedizin Berlin und deren Literaturverzeichnisse mit einbezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Basischarakteristika

Tab. 3a: Basischarakteristika der untersuchten Patienten mit therapierefraktärer Laktatazidose

	HD (n=135)	Keine HD (n=101)	Gesamt (n=236)	p-Wert	Statist. Test
Alter (Median [IQR])	62,48 [51,79 73,24]	71,13 [61,52 78,54]	64,37 (SD 15,15)	<0,001	Wilcoxon- Test ^{a)}
Geschlecht (%)					Fisher exact Test ^{b)}
Weiblich	61 (45%)	35 (35%)	96 (41%)	0,11	
Männlich	74 (55%)	66 (65%)	140 (59%)		
SOFA-Score Median [IQR]	14 [11,00 19,00]	13 [9,00 15,25]	13,55 (SD 5,16)	0,019	Wilcoxon- Test ^{a)}
APACHE-II Median [IQR]	34 [24,50 40,00]	31 [25,00 37,00]	32,13 (SD 9,75)	0,115	Wilcoxon- Test ^{a)}
Sepsis (%)	77 (57.0%)	29 (28.7%)	106 (44.9%)	<0,001	Fisher exact Test ^{b)}
Kardiogener Schock (%)	23 (17.0%)	25 (24.8%)	48 (20.3%)	0,191	Fisher exact Test ^{b)}
Reanimation (%)	24 (17.8%)	37 (36.6%)	61 (25.8%)	0,002	Fisher exact Test ^{b)}
„Andere“ Diagnose (%)	25 (18,5%)	19 (18,8%)	44 (18,6%)	1	Fisher exact Test ^{b)}
Laktat Maximalwert Median [Min, Max]	170 [91.0, 270]	140 [85.0, 264]	156 [85.0, 270]		

a) Wilcoxon-Test für nichtnormalverteilte kontinuierliche Variablen

b) Fisher exact Test bei kategorialen Variablen.

- Statistisch signifikanter Unterschied, wenn $p < 0.05$

Im nächsten Schritt wird die Charakteristika der Patienten nach Propensity Score Matching dargestellt (Tab. 3b). Diese zeigt nun eine deutliche Balance zwischen den beiden Gruppen auf.

Tab. 3b: Basischarakteristika der Patienten nach Propensity Score Matching

	HD (60)	Keine HD (60)	Gesamt (120)	p-Wert	Statist. Test
Alter (Median [IQR])	68,42 [56,64 76,66]	69,40 [59,36 75,72]	66,40 (SD 14,27)	0,887	Wilcoxon-Test ^{a)}
SOFA-Score Median [IQR]	12 [8,00 16,00]	13 [9,75 15,00]	12,38 (SD 4,76)	0,829	Wilcoxon-Test ^{a)}
APACHE-II Median [IQR]	33 [23,00 40,25]	31 [27,00 37,00]	31,71 (SD 9,69)	0,583	Wilcoxon-Test ^{a)}
Sepsis (%)	35 (58.3%)	21 (35.0%)	56 (46.7%)	0,017	Fisher exact Test ^{b)}
Kardiogener Schock (%)	11 (18.3%)	15 (25.0%)	26 (21.7%)	0,507	Fisher exact Test ^{b)}
Reanimation (%)	8 (13.3%)	23 (38.3%)	31 (25.8%)	0,003	Fisher exact Test ^{b)}
Laktat Maximalwert (mean (SD))	155,13 (35.99)	149,90 (40.47)	152,52 (38.22)	0,456	

a) Wilcoxon-Test für nichtnormalverteilte kontinuierliche Variablen

b) Fisher exact Test bei kategorialen Variablen.

- Statistisch signifikanter Unterschied, wenn $p < 0.05$

Die Gesamtpopulation der untersuchten Patienten (ohne Propensity Score Matching) war durchschnittlich 64,37 Jahre alt. Davon waren 41% (96 Patienten) weiblich und 59% (140 Patienten) männlich (Tab. 3a).

250 Patienten erfüllten das Einschlusskriterium einer schweren Laktatazidose, wie in Abschnitt 3.1. erläutert. 14 Patienten wurden aufgrund von Unvollständigkeit der Daten von der Analyse ausgeschlossen.

192 Patienten wiesen eine von folgenden Diagnosen auf, die jeweils zu einer der drei Hauptgruppe zugeordnet wurden:

Diagnosen (ICD-10 Code):

1. Sepsis (A 41.-) und Septischer Schock (R 57.2) – hier als „Sepsis“
2. Kardiopulmonale Reanimation mit erfolgreicher Wiederbelebung (I 46.0) – hier als „Reanimation“
3. Kardiogener Schock (R 57.0) – hier als „Kardiogener Schock“

Die restlichen 44 Patienten wiesen eine „andere“ Diagnosen als Genese der Laktatazidose auf wie beispielsweise:

4. Hämorrhagischer Schock
5. Leberversagen (K 72.-; K 71.-)
6. Tumorlyse-Syndrom
7. Laktatazidose noch nicht geklärt Genese (E 87.2)
8. Intoxikation (Ethylenglykol bzw. Metformin)

Die Patienten wiesen einen Laktat-Maximal-Mittelwert von 156 mg/dl. Das mittlere SOFA-Score lag bei 14 Punkten und das mittlere APACHE-II-Score bei 32 Punkten. 106 Patienten (44,9%) hatten eine Sepsis, 48 Patienten (20,3%) befanden sich im kardiogenen Schock und 61 Patienten (25,8%) waren im Zustand nach Reanimation. Von den 106 Patienten mit Sepsis waren 5 Patienten reanimiert worden und 11 Patienten hatten zudem einen kardiogenen Schock. 7 Patienten wiesen im Rahmen des kardiogenen Schocks einen Zustand nach Reanimation auf. Bei Vorhandensein von zwei Diagnosen erfolgte eine entsprechende Zuteilung in beide Gruppen.

Insgesamt 135 Patienten (57,2%) der Gesamtpopulation wurden bei therapierefraktären Laktatazidose mit einem extrakorporalen Eliminationsverfahren (Hämodialyse (HD)) behandelt. In 101 Fällen (42,8%) wurde kein extrakorporales Eliminationsverfahren angewandt. 23 Patienten (17%) mit der Diagnose eines kardiogenen Schocks erhielten eine HD und 25 Patienten (24,8%) keine. Hier war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,191$). Bei den Patienten mit einer Sepsis lag ein statistisch signifikanter Unterschied vor: hier erhielten 77 Patienten (57%) eine HD und 29 Patienten (28,7%) keine ($p<0,001$). Bei den Patienten nach einer Reanimation wurde bei 24 Patienten (17,8%) eine Hämodialyse angewandt und bei 37 Patienten (36,6%) nicht ($p=0,002$).

Die 44 Patienten mit einer „anderen“ Diagnose (18,6% der Gesamtpopulation) wiesen dementsprechend weder eine Sepsis noch einen kardiogenen Schock auf und befanden sich nicht

im Zustand nach Reanimation. 25 Patienten (18,5%) erhielten eine Hämodialyse und 19 Patienten (18,8%) keine (Abb.1 und Tab.3a).

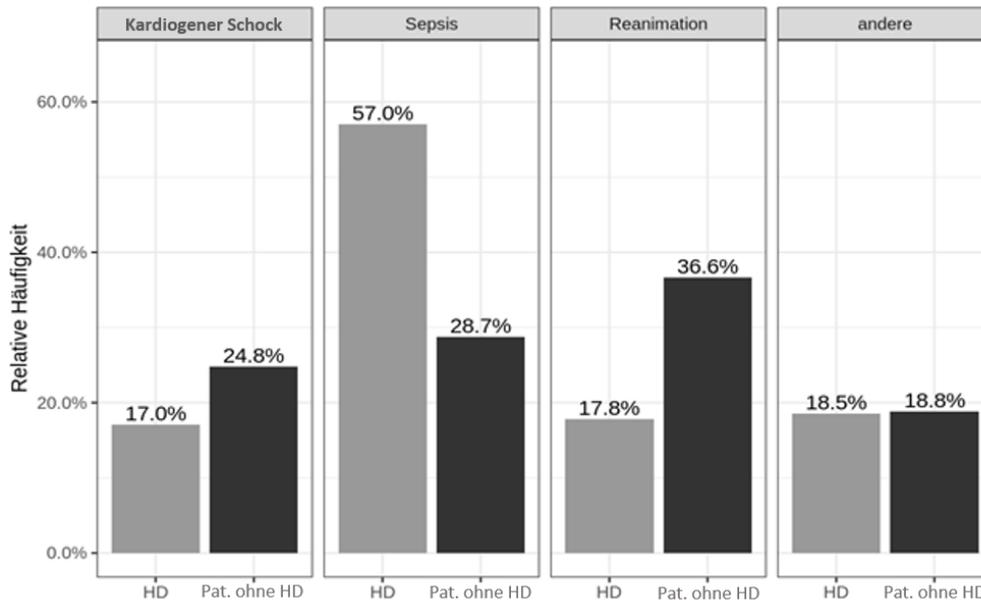


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit den Diagnosen Schock, Sepsis, Reanimation sowie die Zuordnung zu den beiden Behandlungsgruppen

Das Alter der Patienten mit HD lag durchschnittlich bei 62,48 Jahren und damit 8,65 Jahre unter dem Mittelwert der Gruppe ohne HD („Pat. ohne HD“) und 1,89 Jahr unter dem Mittelwert des Gesamtkollektivs. Es liegt somit ein signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($p < 0,001$).

Bezüglich des Geschlechts waren in der Gruppe mit dem Hämodialyseverfahren 61 Patienten (45,2%) weiblich und 74 Patienten (54,8%) männlich. In der Gruppe ohne extrakorporale Eliminationsverfahren waren 35 Patienten (34,7%) weiblich und 66 Patienten (65,3%) männlich. Es lag allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,11$).

Die Patienten, die eine HD erhielten, hatten eine SOFA-Score-Mittelwert von 14 Punkten versus 13 Punkten bei Patienten ohne extrakorporale Elimination ($p = 0,019$). Beim APACHE-Score II lag aufgrund sehr vieler Missings kein statistisch signifikanter Unterschied vor (s. Abb.2a und b). Zu den Vorerkrankungen und Vormedikationen lagen keine Angaben vor.

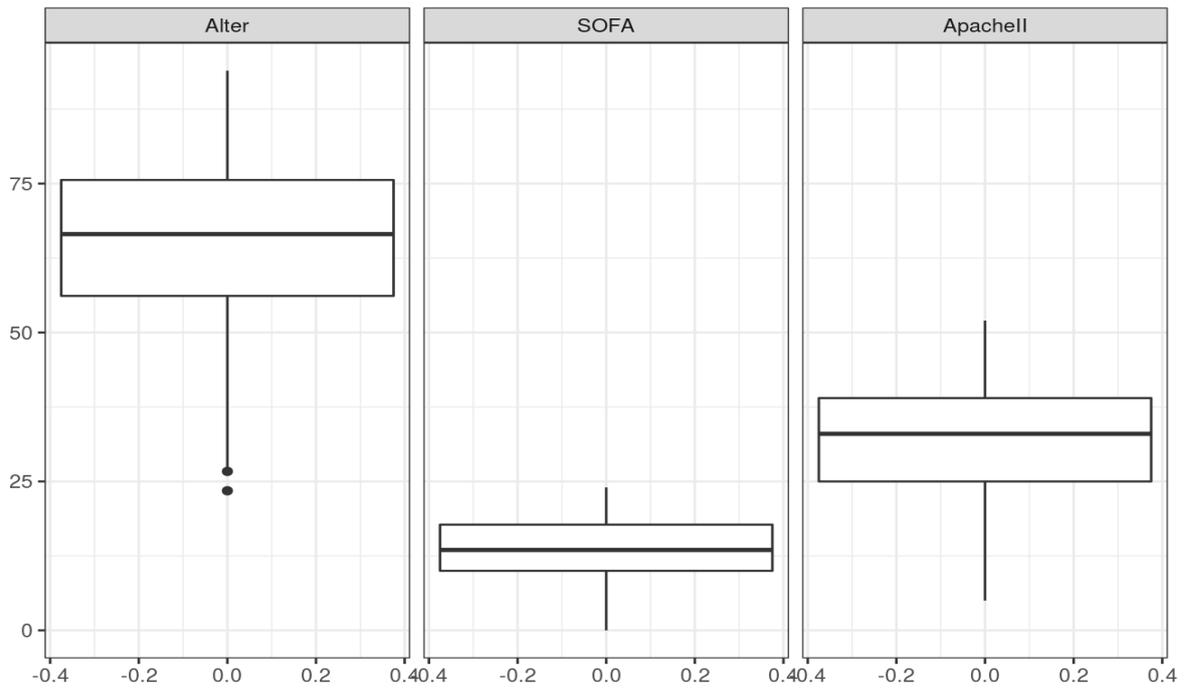


Abb. 2a): Verteilung von kontinuierlichen Variablen Alter, SOFA-Score und APACHE-II

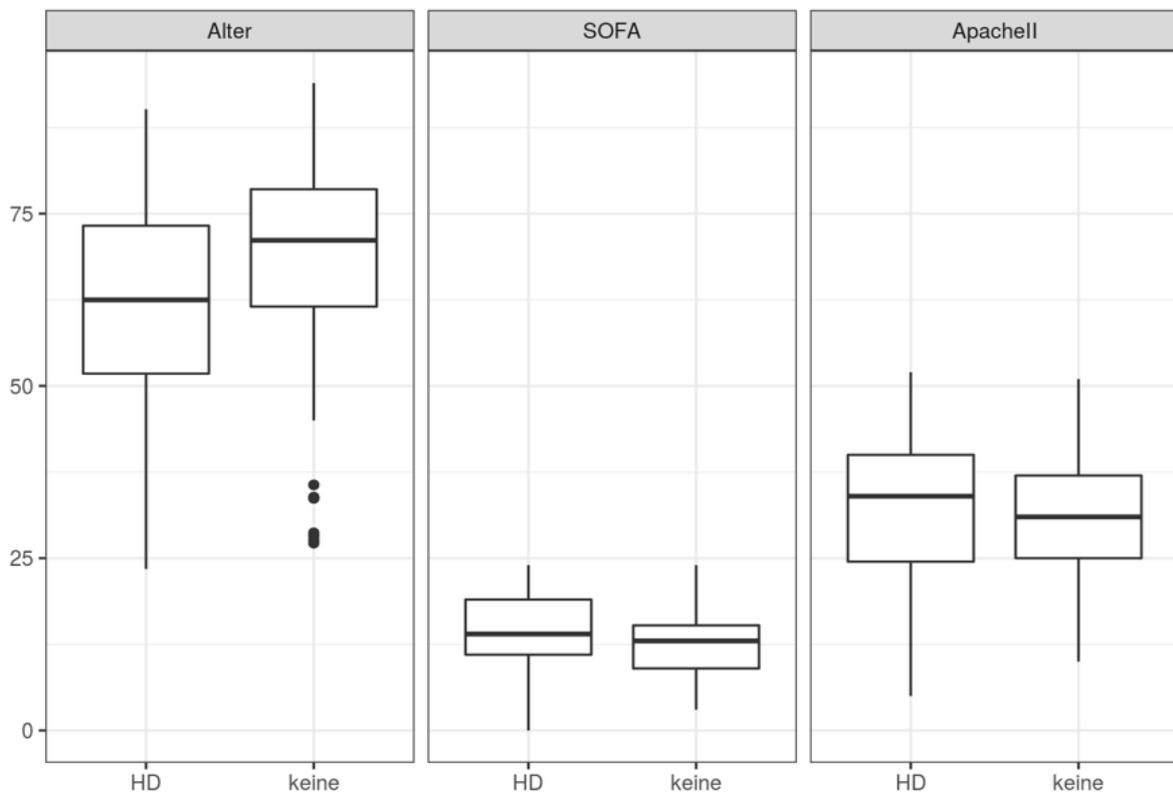
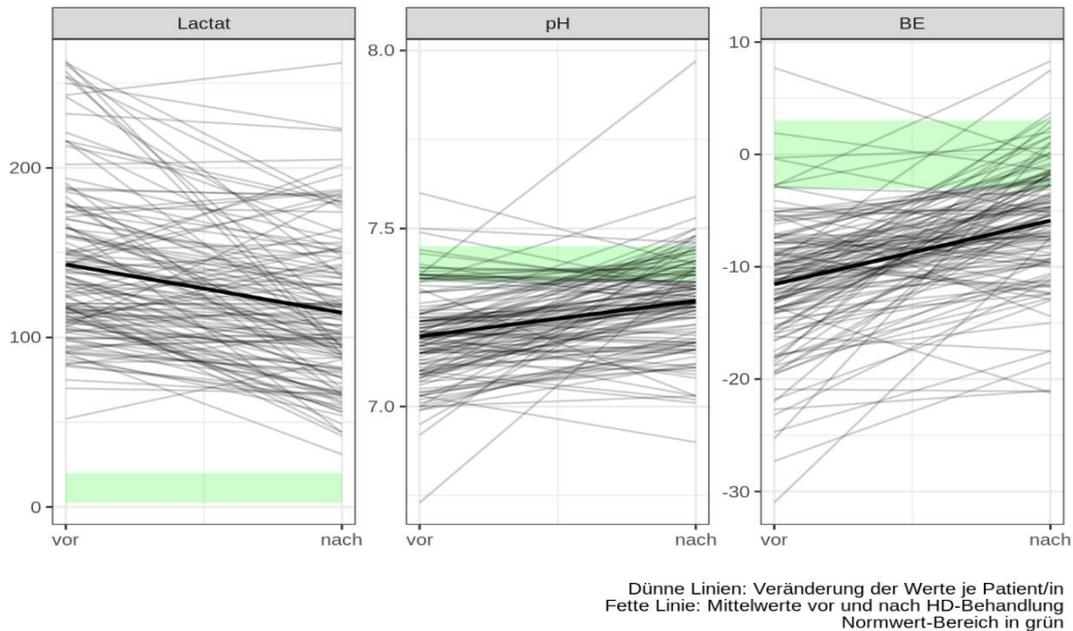


Abb.2b): Verteilung von kontinuierlichen Variablen Alter, SOFA-Score und APACHE-II im Bezug auf die Behandlungsgruppe (HD: Hämodialysetherapie, keine: keine Hämodialysetherapie)

Im Folgenden (Abb. 3) wird Verlauf von Lactat, pH und BE untersucht, wobei die Analyse auf die Gruppe mit extrakorporalen Laktatelimination mittels Hämodialyse eingegrenzt wird (keine Daten vorhanden für Gruppe “keine Behandlung”). Zu beachten ist, dass bei vereinzelt Patienten bereits vor dem Anschluss an die Hämodialyse eine alkalisierende Therapie (i.d.R. mit Natriumbicarbonat) durchgeführt werden musste, so dass der pH-Wert sich bereits erhöhte.



Messwert	Vorher	Nachher	Differenz	p-Wert
Laktat	143.06	114.55	-28.51	<0.001
pH	7.20	7.30	0.10	<0.001
BE	-11.56	-5.89	5.67	<0.001

Abb. 3: Verlauf von Laktat, pH und BE vor und nach der Dialyse

4.2 Ergebnisse der deskriptiven statistischen Analyse

Die Gesamtauswertung der 236 eingeschlossenen Patienten ergab im Bezug auf das Überleben der Intensivstation folgende Ergebnisse (Tab. 4): 38 Patienten (16,1%) mit schwerer Laktatazidose überlebten die Intensivstation, dagegen verstarben 198 Patienten (83,9%) auf der Intensivstation. 67 Patienten (28,4%) konnten in Gesamtheit der angewandten Therapiemethoden die Laktatazidose überwinden bzw. bei 169 Patienten (71,6%) blieben diese erfolglos.

Tab. 4: Überleben der Intensivstation und Überwinden der Laktatazidose in Patientenzahl (bzw. in %)

N=236	Überleben der Intensivstation	Überwinden der Laktatazidose
Ja	38 (16,1%)	67 (28,4%)
Nein	198 (83,9%)	169 (71,6%)

26 Patienten (19,3%) mit therapierefraktären Laktatazidose haben unter der extrakorporalen Elimination mittels Hämodialyse die Laktatazidose überwunden. Dasselbe erzielten 41 Patienten (40,6%) ohne das Anwenden der extrakorporalen Elimination ($p < 0,001$) (Tab. 5).

Tab.5: Laktatazidose überwunden je nach Behandlungstherapie in Patientenzahl (bzw. in %)

	HD	Pat. ohne HD
Nein	109 (81%)	60 (59%)
Ja	26 (19%)	41 (41%)

Abkürzungen: HD=Hämodialyse, keine= ohne extrakorporalen Eliminationsverfahren, ja= Laktatazidose überwunden, Laktatazidose nicht überwunden

Eine weitere deskriptive Berechnung folgt nun für die Variable des Überlebens auf der Intensivstation unter der schweren Laktatazidose und der jeweiligen Behandlung (Tab. 6): hier überlebten 15 Patienten, die eine Hämodialysetherapie erhalten haben (11,1%) die Intensivstation, und 23 Patienten (22,8%) ohne die extrakorporale Elimination ($p=0,02$).

Sowohl die Überlebenschancen auf der Intensivstation als auch die Wahrscheinlichkeit die Laktatazidose zu überwinden sind deutlich höher, wenn keine extrakorporale Elimination angewandt wird als unter der Hämodialyse. Das Anwenden des Exakten Test nach Fisher zeigt, dass sich die beiden Behandlungsgruppen statistisch signifikant auf beiden abhängigen Variablen

hier Behandlungsart und Überwinden der Laktatazidose (LAC) bzw. Überleben der Intensivstation (ITS) unterscheiden.

Tab.6: Intensivstation überlebt nach Behandlung in Patientenzahl (bzw. in %)

	HD	Pat. ohne HD
nein	120 (88,9%)	78 (77,2%)
Ja	15 (11,1%)	23 (22,8%)

4.3 Ergebnisse der Untersuchungen auf Drittvariablen

Es stellt sich die Frage, ob die gefundenen Unterschiede kausal interpretierbar sind. Dies ist nur der Fall, wenn die Behandlungsmethode der Patienten mittels einer Hämodialysetherapie bzw. ohne extrakorporale Elimination in keinem Zusammenhang mit anderen Faktoren steht, die die Überlebenschancen beeinflussen. Da die Behandlung nicht zufällig den Patienten zugeordnet wurde, ist dies höchstwahrscheinlich nicht der Fall. Vielmehr ist zu vermuten, dass die Wahl der Therapiemethode von der Entscheidung des Arztes abhängt.

Eine Reihe von Drittvariablen steht zu Verfügung, um grundlegende Dysbalancen zwischen den Gruppen zu überprüfen. Im Folgenden werden die Mittelwerte der Drittvariablen über die Behandlungsgruppen verglichen.

Die graphische Analyse der Drittvariablen in den Behandlungsgruppen (Abb. 4) zeigt, wie unterschiedlich die ärztliche Entscheidung bezüglich der Entscheidung für eine extrakorporale Therapie ausfällt. Die Hämodialyse (hellgrau) wird eher bei höherem Laktat-Maximalwert, sowie bei einer Sepsis und Hyperlaktatämie begonnen. Bei Älteren sowie Patienten mit einem kardiogenen Schock bzw. nach einer Reanimation fällt die Entscheidung eher gegen eine extrakorporale Therapie (dunkelgrau). Die Entscheidung für eine extrakorporale Therapie fällt in dieser Arbeit nur minimal beim höheren APACHE- bzw. SOFA-Score, ist in der Gesamtheit gleich über die beiden Behandlungsgruppen verteilt.

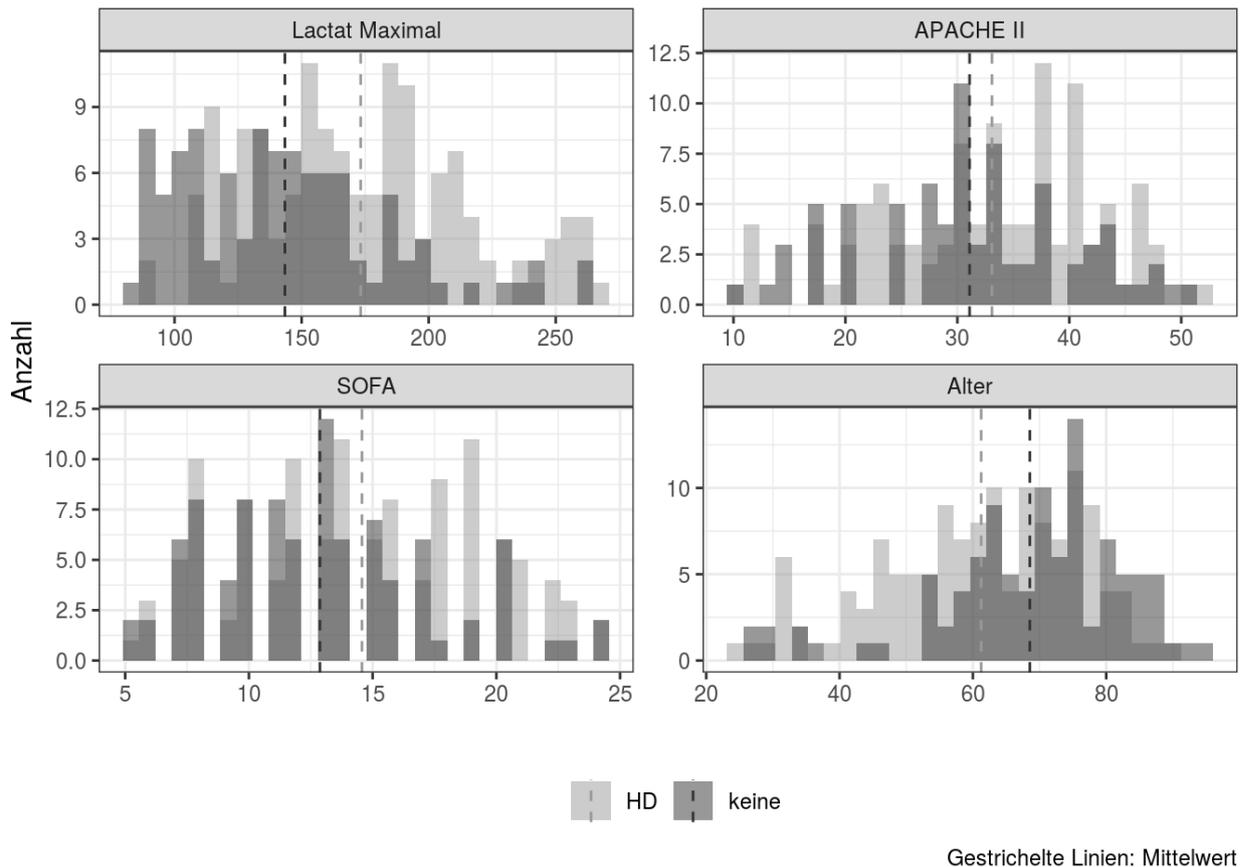


Abb. 4: Darstellung der Drittvariablen in den Behandlungsgruppen (hellgrau: Hämodialyse, keine extrakorporale Therapie; dunkelgrau). Die Mittelwerte der Behandlungsgruppen werden durch die gestrichelten vertikalen Linien angezeigt.

Im Folgenden soll die Frage nach Kausalität, ob die extrakorporale Elimination mittels einer Hämodialyse bei Laktatazidose weniger wirksamer ist als eine Behandlung der Laktatazidose, in der keine extrakorporale Elimination angewandt wird. Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der beiden Methoden beschrieben.

4.4 Ergebnisse der logistischen Regression

Die Logistische Regressionsanalyse ergibt folgende Wahrscheinlichkeiten:

- Die Wahrscheinlichkeit für das Überwinden der Laktatazidose bei kritisch kranken Intensivpatienten in der Gesamtheit aller Diagnosen mit therapierefraktärer Laktatazidose ist ohne Anwenden der extrakorporalen Elimination statistisch signifikant höher (40% vs. 22%) ist als bei Patienten, die mittels Hämodialyse behandelt wurden (Abb. 5).
- Bei Patienten, die eine Sepsis und eine therapierefraktäre Laktatazidose aufweisen, ist der Unterschied zwischen der Therapie ohne extrakorporales Eliminationsverfahren versus Hämodialyse statistisch nicht signifikant bezüglich des Überwindens der Laktatazidose bei

günstigerer Tendenz für die Hämodialysetherapie. Dagegen ist die Wahrscheinlichkeit die Laktatazidose bei anderen Diagnosen wie beim kardiogenen Schock bzw. nach einer Reanimation zu überwinden bei Patienten, die kein extrakorporales Eliminationsverfahren erhielten statistisch signifikant höher (53% vs. 21%) als bei den Patienten, dessen Laktatazidose mittels Hämodialyse behandelt wurde (Abb. 6).

- Die Wahrscheinlichkeit die Intensivstation zu überleben ist ohne Anwenden der Hämodialyse statistisch nicht signifikant (11% vs. 11%) als bei Patienten, die mit extrakorporaler Elimination behandelt wurden (Abb. 7). Auch bei den Patienten mit Sepsis ist der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmethoden statistisch nicht signifikant. Dies gilt ebenfalls für die anderen Diagnosen (Abb. 8).

In den folgenden Graphiken werden die oben beschriebenen Ergebnisse dargestellt:

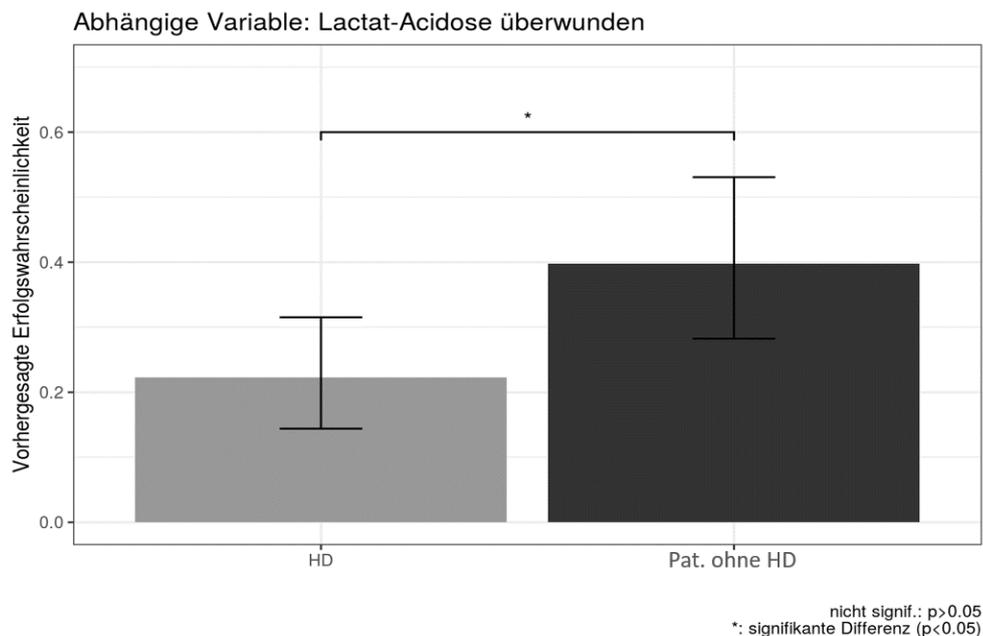


Abb. 5: Wahrscheinlichkeit für das Überwinden der Laktatazidose in der Gesamtheit aller Diagnosen mit extrakorporaler Elimination durch HD (22%) und ohne „keine“ (40%).

Abkürzungen und Erläuterungen: *: signifikant, nicht signif.: nicht signifikant. Höhe der Balken=vorhergesagte Erfolgswahrscheinlichkeit. Vertikale Klammern=95%-Konfidenzintervall der Erfolgswahrscheinlichkeit. Horizontale Klammern (oben)=statistische Signifikanz des Behandlungseffekts (der Differenz in der Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen den Behandlungsgruppen).

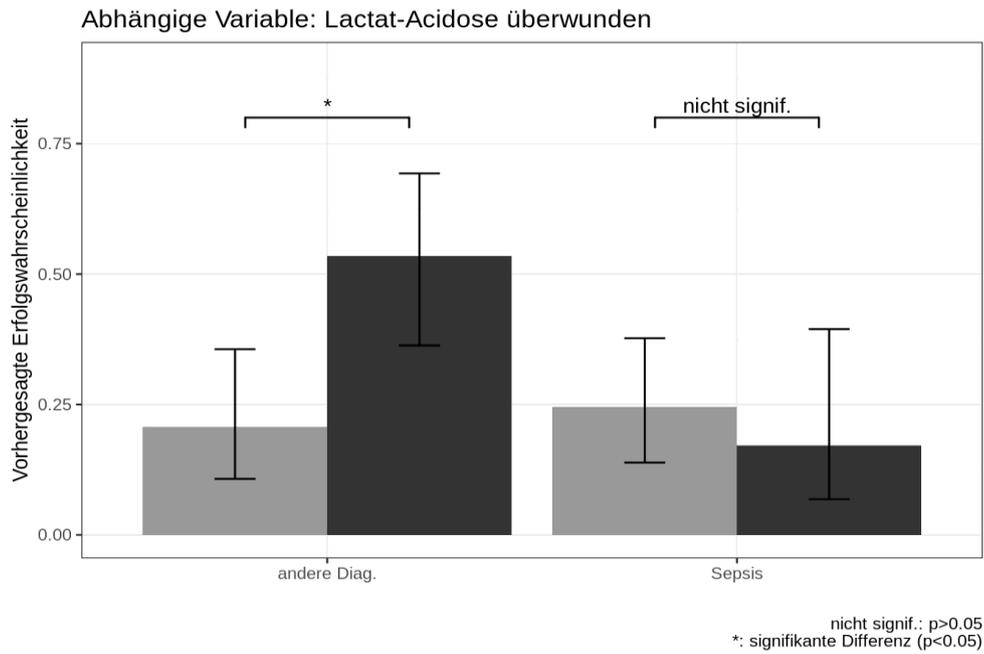


Abb. 6: Wahrscheinlichkeit für das Überwinden der Laktatazidose bei anderen Diagnosen außer Sepsis mit HD (21%) vs. keine HD (53%) und bei Sepsis mit HD (24%) und ohne HD (17%)

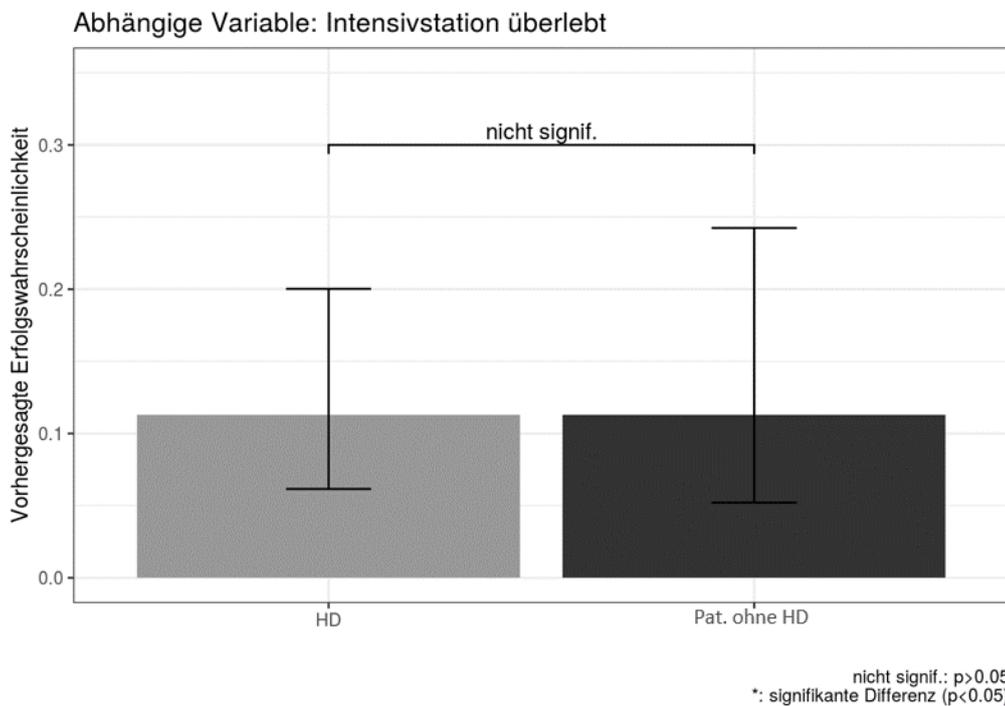


Abb. 7: Wahrscheinlichkeit für das Überleben der Intensivstation mit HD (11%) vs. keine HD (11%)

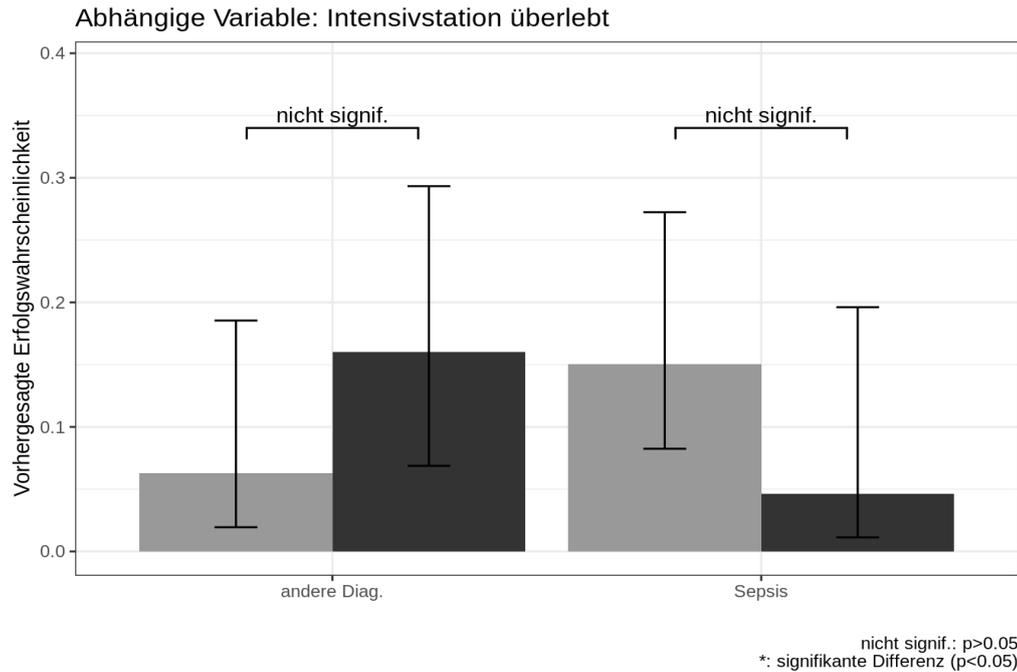


Abb. 8: Wahrscheinlichkeit für das Überleben der Intensivstation bei anderen Diagnosen außer Sepsis mit HD (6%) vs. keine HD (16%) bzw. bei Sepsis mit HD (15%) vs. keine HD (5%).

In den folgenden Tabellen (Tab. 7 und 8) können die exakten Werte zu den Abbildungen abgelesen werden:

Tab. 7: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression in der Gesamtheit aller Diagnosen

Abhängige Variable	Behandlungsgruppe	Vorhergesagte Erfolgswahrscheinlichkeit mit 95% Konfidenzintervall
Laktatazidose überwunden	HD	0.22 [0.14;0.32]
Laktatazidose überwunden	Pat. ohne HD	0.40 [0.28;0.53]
Intensivstation überlebt	HD	0.11 [0.06;0.2]
Intensivstation überlebt	Pat. ohne HD	0.11 [0.05;0.24]

Tab. 8: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression bei Sepsis bzw. bei anderen Diagnosen

Abhängige Variable	Behandlungsgruppe	Diagnose	Vorhergesagte Erfolgswahrscheinlichkeit mit 95% KI
Laktatazidose überwunden	HD	andere Diagnose	0.21 [0.11;0.36]
Laktatazidose überwunden	Pat. ohne HD	andere Diagnose	0.53 [0.36;0.69]
Laktatazidose überwunden	HD	Sepsis	0.24 [0.14;0.38]
Laktatazidose überwunden	Pat. ohne HD	Sepsis	0.17 [0.07;0.39]
Intensivstation überlebt	HD	andere Diagnose	0.06 [0.02;0.19]
Intensivstation überlebt	Pat. ohne HD	andere Diagnose	0.16 [0.07;0.29]
ITS	HD	Sepsis	0.15 [0.08;0.27]
ITS	Pat. ohne HD	Sepsis	0.05 [0.01;0.2]

Schließlich konnte noch folgender Zusammenhang durch die logistische Regression festgestellt werden: ein höherer Maximalwert des Laktats hat einen negativen Einfluss auf die Überlebenschancen. Ein statistisch bedeutender Unterschied in der Mortalität zwischen den beiden Therapiegruppen wurde nicht eindeutig ermittelt. Es scheint also so, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen teilweise durch die Kontrollvariablen in den Gruppen erklärt wird.

4.5 Ergebnisse des Propensity Score Matching

Die Ergebnisse zeigen in Bezug auf die Überlebenschancen auf der Intensivstation (abhängige Variable: Intensivstationsüberleben („IST“)) sowohl bei Sepsis als auch bei anderen Diagnosen bzw. in der Gesamtheit aller Diagnosen betrachtet keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anwendung von Hämodialyse (HD) im Rahmen der Laktatazidose und keiner extrakorporalen Elimination von Laktat.

- Kein signifikanter Unterschied in Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen HD (22%) vs. keine Hämodialyse (22%), 95%-KI [0,13-0,34], Abb. 9
- Bei Sepsis: kein signifikanter Unterschied in Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen HD 29% versus keine Hämodialyse 10%; 95%-KI [0,16-0,45 bzw. 0,03-0,30], Abb. 10

- Bei anderen Diagnosen außer Sepsis: kein signifikanter Unterschied in Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen HD 12% versus keine Hämodialyse 28%, 95%-KI [0,04-0,31 bzw. 0,16-0,45], Abb. 10

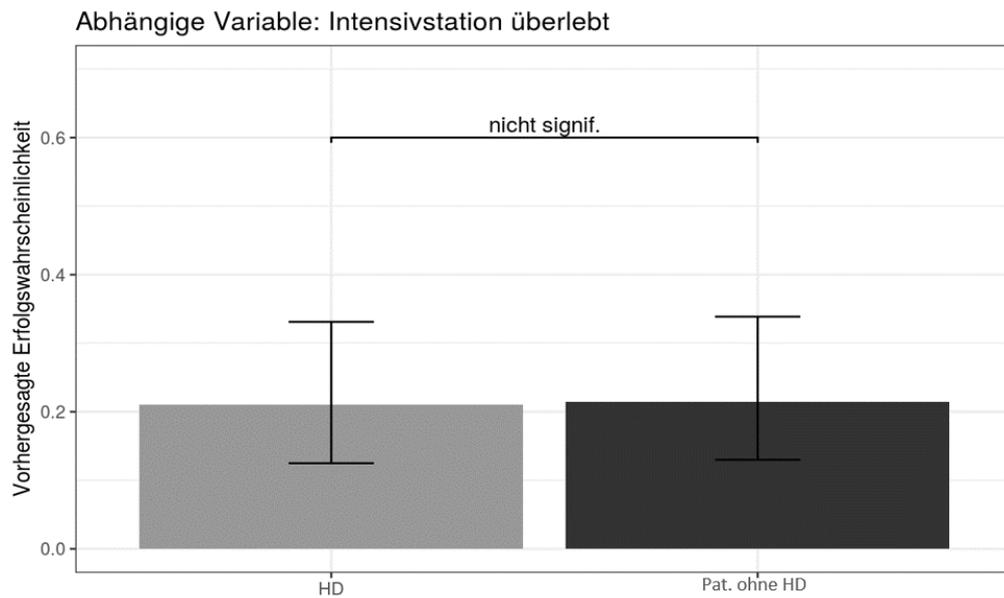
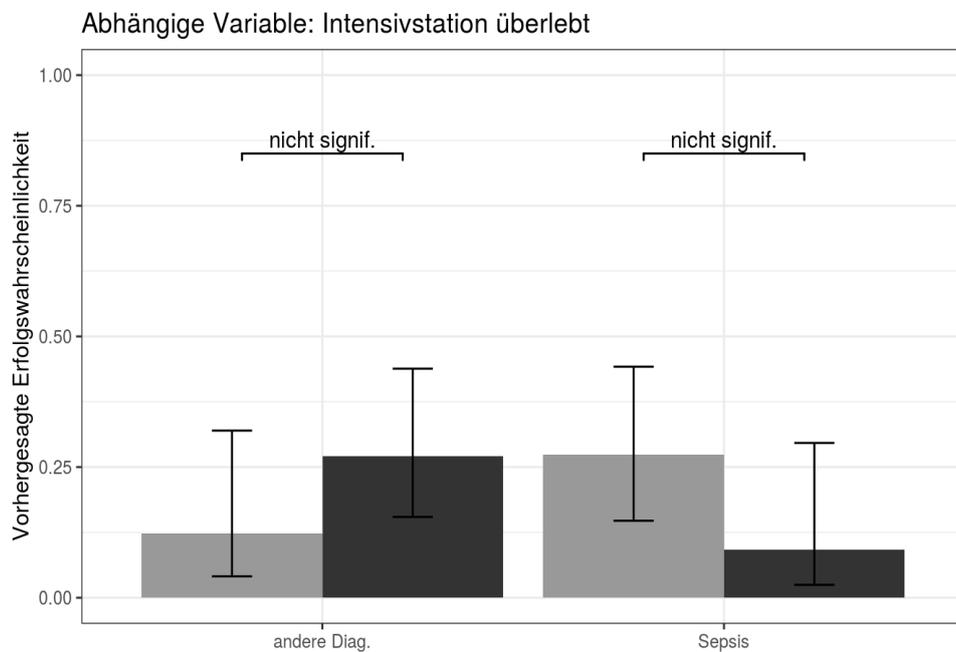


Abb. 9: Unterschied in Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen der Behandlung mit Hämodialyse (HD) (22%) und keine Hämodialyse (22%)



nicht signif.: $p > 0,05$
 *: signifikante Differenz ($p < 0,05$)

Abb. 10: Unterschied in Erfolgswahrscheinlichkeit bei anderen Diagnosen außer Sepsis zwischen HD (12%), keine extrakorporale Eliminationsverfahren (28%) bzw. zwischen HD (29%) und keine extrakorporale Eliminationsverfahren (10%) bei Sepsis

Das Überwinden der Laktatazidose (abhängige Variable LAC) ergab nur bei Patienten mit Hyperlaktatämie ohne Diagnose einer Sepsis einen signifikanten Unterschied mit einem Benefit für das Nicht-Anwenden von extrakorporaler Elimination von Laktat gegenüber dem Einsatz von Hämodialyse (HD) im Rahmen der Hyperlaktatämie:

- Kein signifikanter Unterschied in Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen HD (33%) und keine HD (42%), 95%-KI [0,24-0,45 bzw. 0,31-0,55], Abb. 11
- Bei Sepsis: HD 35%, keine HD 19%, Unterschied nicht signifikant, 95-KI [0,21-0,52 bzw. 0,07-0,40], Abb. 12
- Bei anderer Diagnose: HD 32%, keine HD 54%, Unterschied signifikant, 95%-KI [0,17-0,50 bzw. 0,37-0,69], Abb. 12

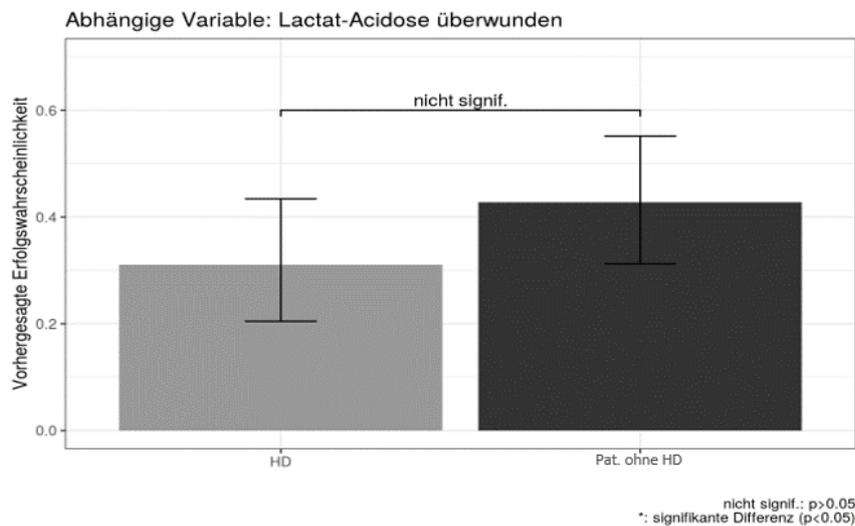


Abb. 11: Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen HD (33%) und keine Hämodialyse (42%) bzgl. Überwinden der Laktatazidose

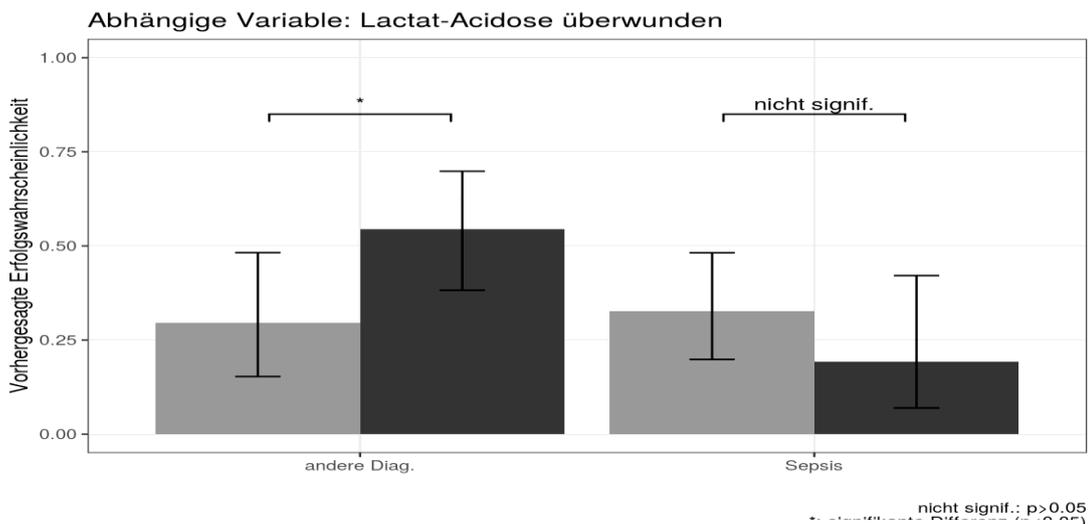


Abb. 12: Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen HD (32%) und keine (54%) bei anderen Diagnosen bzw. HD (35%) und keine Behandlung (19%) bei Sepsis, Unterschied nicht signifikant

In den folgenden Tabellen (Tab. 9 und Tab. 10) können die exakten Werte abgelesen werden:

Tab. 9: Ergebnisse der univariaten Analyse nach Propensity-Score-Matching in der Gesamtheit aller Diagnosen

Abhängige Variable	Behandlungsgruppe	Vorhergesagte Erfolgswahrscheinlichkeit mit 95% KI
Laktatazidose überwunden	HD	0.33 [0.24;0.45]
Laktatazidose überwunden	keine	0.42 [0.31;0.55]
Intensivstation überlebt	HD	0.22 [0.13;0.34]
Intensivstation überlebt	keine	0.22 [0.13;0.34]

Tab. 10: Ergebnisse der univariaten Analyse nach Propensity-Score-Matching bei Sepsis bzw. anderen Diagnosen

Abhängige Variable	Behandlungsgruppe	Diagnose	Vorhergesagte Erfolgswahrscheinlichkeit mit 95% KI
Laktatazidose überwunden	HD	andere Diagnose	0.32 [0.17;0.5]
Laktatazidose überwunden	Pat. ohne HD	andere Diagnose	0.54 [0.37;0.69]
Laktatazidose überwunden	HD	Sepsis	0.35 [0.21;0.52]
Laktatazidose überwunden	Pat. ohne HD	Sepsis	0.19 [0.07;0.4]
Intensivstation überlebt	HD	andere Diagnose	0.12 [0.04;0.31]
Intensivstation überlebt	Pat. ohne HD	andere Diagnose	0.28 [0.16;0.45]
Intensivstation überlebt	HD	Sepsis	0.29 [0.16;0.45]
Intensivstation überlebt	Pat. ohne HD	Sepsis	0.10 [0.03;0.3]

5 Diskussion

5.1 Laktatelimination bei therapierefraktärer Laktatazidose

Die Auswertung der Gesamtpatientenzahl zeigt eine insgesamt sehr hohe Mortalitätsrate (in unserer Arbeit von 83,9%). Die bereits in der Einleitung dargestellte und mehrfach nachgewiesene Bedeutung der Laktatazidose als ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität der kritisch kranken Patienten unterschiedlicher Genese (Vincent, 2016; Masevicius, 2017) unterstreicht die Wichtigkeit der Suche nach den geeigneten Therapiemethoden in solchen Fällen. Dies betrifft auch die Ergebnisse im Bezug auf das Überwinden der Laktatazidose in der Gesamtheit der angewandten Therapiemethoden (in unserer Arbeit blieben diese bei 169 Patienten (71,6%) blieben erfolglos).

Dennoch zeigte sich im Vergleich der Gruppen, die eine Laktatdialyse erhielten und der Patienten, die ohne extrakorporale Eliminationsverfahren behandelt wurden, eine signifikant höhere Sterblichkeit. Ein solcher negativer Effekt der Hämodialyse kann auf verschiedene Arten erklärt werden. Bei den betrachteten Patienten handelt es sich nahezu ausschliesslich um Patienten im schweren Schock unterschiedlicher Ursache. Es ist bekannt, daß insbesondere die intermittierende Hämodialysebehandlung von hämodynamisch instabilen Patienten schlecht toleriert wird (Mehta, 1994; Tonelli, 2002). Ein hierdurch bedingter negativer Effekt auf das Outcome der Patienten wäre zu vermuten, wengleich gross angelegte Studien zumindest im Vergleich intermittierender und kontinuierlicher Nierenersatztherapien keinen Effekt auf die Mortalität von Intensivpatienten nachweisen konnten (Mehta, 2001; Vinsonneau, 2006; Bouchard, 2008; Ghahramani, 2008; Fieghen, 2009). Ferner wird im Rahmen einer Hämodialysebehandlung natürlich nicht nur Laktat aus dem Kreislauf eliminiert und Bicarbonat zugeführt, sondern auch andere Moleküle werden aus der Zirkulation mehr oder weniger effektiv entfernt. Insbesondere kleine Moleküle wie Phosphate aber auch andere Vitamine und Spurenelemente werden in erheblichem Ausmass in den Dialysatkreislauf überführt, was durchaus klinische Konsequenzen haben könnte. Inwieweit auch Medikamente durch Diffusion oder Adsorption an die Dialysemembran aus der Zirkulation entfernt werden, ist für die meisten Medikamente nicht hinreichend untersucht, es existieren jedoch Daten für teilweise durchaus relevante Effekte auf die Konzentration von beispielsweise Antinfektiva (Seyler, 2011; Roberts, 2012; Shaw, 2016).

Auf die komplexe und nicht in allen Einzelheiten verstandene Rolle, die das Laktat im menschlichen Stoffwechsel einnimmt, wurde bereits ausführlich eingegangen. Die Tatsache, dass insbesondere im Schock das Laktat auch aufgrund der im Vergleich zur Glukose gut ausgebildeten

Transportmöglichkeiten interzellulär und zwischen den Organen möglicherweise ein essentieller Energieträger für Herz und zentrales Nervensystem ist, wurde bereits in der Einleitung dieser Arbeit beschrieben (Brooks 1985; 1998; 2000; Pellerin & Magistretti, 1994; Chih, 2001; Gladden 2004). Wenn auch ein spontaner Abfall der Laktatkonzentration im Organismus sicher als Zeichen einer Rückkehr zur normalen Physiologie interpretiert werden kann, so ist möglicherweise trotzdem eine artifizielle Absenkung der Laktatkonzentrationen und damit eine Reduktion der Energiereserven für lebenswichtige Organe, selbst von Nachteil für den kritisch kranken Patienten.

Bei genauer Betrachtung der Gruppen, fallen jedoch auch erhebliche Inhomogenitäten auf. In der konservativ behandelten Gruppe findet sich signifikant häufiger die Diagnose Zustand nach Reanimation. Wenngleich in dieser Gruppe sicherlich ein erheblicher Prozentsatz an kardialen Funktionseinschränkungen bis hin zum kardiogenen Schock leidet, so ist doch in vielen Fällen das die Laktatazidose auslösende Ereignis bereits abgelaufen und ein langsamer, aber stetiger Abfall der Laktatkonzentration im Rahmen einer allgemeinen klinischen Stabilisierung auch unter konservativer Therapie zu erwarten. Gleichzeitig ist in der Gruppe, der mit Hämodialyse behandelten Patienten die Diagnose Sepsis signifikant häufiger vertreten, was ebenfalls Auswirkungen auf das unterschiedliche Outcome zwischen den Gruppen haben kann.

Nicht zuletzt ist die Gruppe der konservativ geführten Patienten signifikant älter. Auch wenn man das höhere Alter intuitiv eher mit einer schlechteren Prognose assoziiert, ist der Effekt dieser Ungleichverteilung auf den klinischen Verlauf der Patienten kaum vorhersehbar.

Um für diese Ungleichheiten zwischen den Gruppen zu adjustieren führten wir sowohl eine logistische Regression als auch eine univariate Analyse nach Propensity Score Matching durch. Die Anwendung beider Verfahren führt dazu, dass der Trend zu einer erhöhten Sterblichkeit in der Gesamtgruppe der dialysierten Patienten zwar erhalten bleibt, diesem Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz mehr zukommt. Diese Arbeit ist eine nichtrandomisierte Studie, d.h. die berechnete bivariate statistische Abhängigkeit ist nicht kausal interpretierbar. Somit lässt es sich nicht vorhersagen, dass die Behandlung ursächlich für die Unterschiede in der Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen den Behandlungsgruppen ist. Da die Behandlung nicht zufällig zugewiesen wird, lässt sich nicht ausschließen, dass intervenierende Drittvariablen, die sowohl die Behandlungsauswahl als auch die Erfolgchancen bedingen, so genannte „Confounder“ (Störgrößen), die Ergebnisse verzerren. Die beiden eingesetzten statistischen Methoden, die logistische Regression (u.a. statistische Kontrolle der Drittvariablen) und die Propensity-Score-Matching Methode (Rosenbaum & Rubin, 1983), ermöglichen nachträglich eine

Balance zwischen den Behandlungsgruppen auf den observierten Drittvariablen (Kuss, 2016) und erhöhten somit die Robustheit der Ergebnisse.

In unserer Arbeit war das wichtigste Einschlusskriterium eine therapierefraktäre Laktatazidose, d.h. ein Laktatwert von ≥ 80 mg/dl (8,88 mmol/l) über mindestens 4 Stunden und kein Abfall des Laktatwertes von ≥ 10 mg/dl (1,11 mmol/l) in den ersten 4 Stunden unabhängig vom initialen pH-Wert. Auch eine von den Ärzt/Innen verabreichte alkalisierende (z.B. Natriumbicarbonattherapie) wurde akzeptiert, solange das Einschlusskriterium erhalten blieb.

Die intensivmedizinischen Fälle sind sehr komplex und unterscheiden sich interindividuell, auch wenn diese zu derselben Krankheitsentität (z.B. kardiogener Schock) gehören. Die Mortalität der kritisch kranken Patienten ist immer noch hoch und liegt z.B. beim kardiogenen Schock nach Angaben der internationalen Studien wie „Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock“ (IABP-SHOCK II; Thiele, 2013) und „PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock“ (CULPRIT SHOCK; Thiele, 2017) bei 30-40% (30-Tage Mortalität) und steigt auf 50% im ersten Jahr (Thiele, 2018; Samsky, 2019). Ebenso ist eine Hyperlaktatämie meist als multifaktoriell sowie auf den jeweiligen Patienten bezogen als individuell-unterschiedlich zu betrachten und sollte keine einheitliche Therapie nach sich ziehen. Es scheint also so, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen teilweise durch die Kontrollvariablen in den Gruppen erklärt wird. Eine Erklärung ist möglicherweise, dass die Hämodialyse (HD) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in Fällen mit einem hohen Maximal-Laktatwert angewendet wird, wo die Erfolgswahrscheinlichkeit a priori niedriger ist, als in Fällen mit höheren Erfolgchancen. Es wurden multivariate Methoden angewandt, um ausschließen zu können, dass die observierten Drittvariablen als Confounder agieren und die Ergebnisse verzerren. Eine weitere Erklärung hierzu ist, dass das Laktat die Schwere der Erkrankung signalisiert und deren Wahrnehmen eine höhere Bereitschaft der Ärzte gegenüber Ausweitung der Therapiemaßnahmen hervorruft (Seheult, 2017). Obwohl keine großen randomisierten kontrollierten Studien zum Beginn einer Nierenersatztherapie (RRT) bei einer metabolischen Azidose (ohne Indikationskriterium bzw. der Schwere) mit Mortalitätsvergleich als Endpunkt vorliegen, ist die Bereitschaft unter den Ärzten auf der Intensivstation eine RRT zu beginnen sehr hoch. So konnte in einer Umfrage von der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin eruiert werden, dass 74% der Intensivmediziner sich für eine RRT in einem solchen Fall entscheiden würden (Legrand, 2013).

Extrakorporale Eliminationsverfahren sollen laut Schetz nur dann bei Patienten mit schwerer Laktatazidose eingesetzt werden, wenn zusätzlich andere Indikationen für Beginn einer Dialysetherapie vorliegen wie Hypervolämie, Elektrolytstörungen etc. (Schetz, 1998). Eine gesicherte Indikation für eine frühzeitige Dialysetherapie bei schwerer Laktatazidose besteht bei Intoxikationen mit Glykolen und Methanol (Kraut, 2018). Hier steht jedoch die Entfernung der Noxe und nicht die Laktatelimination hinter der Empfehlung. Gleichwohl die Hämodialyse bei therapierefraktärer schwerer Laktatazidose ein durchaus wirksames Verfahren darstellt, durch die die Laktatkonzentration im Verlauf der Behandlungen abnimmt bzw. die Bicarbonatkonzentration und der pH-Wert ansteigen, kann unsere Hypothese der gesenkten Mortalitätsrate und der besseren Überwinden der Laktatazidose durch dieses Verfahren nicht unterstützt werden.

Die Interaktion zwischen Laktatwerten und einer Azidose sowie die Auswirkungen des Laktats im menschlichen Organismus bei kritisch kranken Patienten ist bis dato nur in einzelnen Dimensionen geklärt, bedarf allerdings weiterhin größerer randomisierter Studien (Kraut & Madias, 2014 und 2016). Wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit dargestellt, erfüllt Laktat bedeutende Funktionen sowohl als ein intermediäres Substrat beispielsweise für Organregeneration, Angiogenese bzw. Wundheilung (Trabold, 2003; Gladden, 2004) und ist zugleich ein wichtiges Substrat der Glukoneogenese. Entsprechend kann man argumentieren, dass Laktatelimination nicht das Ziel einer erfolgreichen Therapie sein soll (Hernandez, 2019). Zugleich zeigen Untersuchungen einen positiven Effekt der metabolischen Azidose bei Hyperlaktämie bezüglich einer Reduktion der schädlichen Auswirkungen einer postoperativen Reperfusion ischämischer Gebiete (Mitchell, 1972), Abschwächung der Neutrophilen-Aktivierung und der Erzeugung von freien Radikalen (Gabig, 1979) sowie Steigerung der Stickstoffoxid- und Nitratfreisetzung, die beispielsweise zum myokardialen Schutz eines Reperfusionsschadens beitragen (Kin, 2005; Yang, 2004; Kimmoun, 2015). Die Gabe von Bicarbonat in früheren Studien bei Patienten mit Laktatazidose zeigte ein ähnliches Ergebnis und konnte weder die Mortalitätsrate noch den hämodynamischen Zustand verbessern (Kraut und Madias, 2014; Cooper, 1990; Mathieu, 1991). Führt eine individuelle Therapie (z.B. frühe Reperfusionstherapie beim kardiogenen Schock) zur Stabilisierung des Kreislaufes bzw. Besserung des Patientenzustandes, geht dies tatsächlich auch mit einer Laktatreduktion einher. Die Reduktion bzw. Elimination von Laktat als das Ziel einer erfolgreichen Therapie kann wahrscheinlich nicht empfohlen werden (Hernandez, 2019).

5.2 Extrakorporale Eliminationstherapie bei Laktatazidose und Sepsis

Analysiert man jedoch die Fälle abhängig davon ob eine Sepsis vorlag oder nicht, zeigt sich zwar die Tendenz, dass Patienten, die eine Hämodialyse erhielten (nach statistischer Kontrolle für mögliche Confounder) eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, Laktatazidose zu überwinden und die Intensivstation zu überleben, allerdings war dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant. Zusammenfassend konnte kein statistisch abgesicherter positiver Behandlungseffekt von Hämodialyse sowohl bei der Sepsis als auch bei anderen Diagnosen etabliert werden.

Gilt auch hier der oben beschriebene Ansatz der überhöhten Bereitschaft der Ärzte gegenüber Ausweitung der Therapiemaßnahmen angesichts der Diagnose einer Sepsis? Die häufigste Ursache für eine akute Nierenschädigung bei kritisch kranken Patienten ist eine Sepsis (Hoste, 2015). Mögliche Überlegung hierzu wäre der durch die Hämodialyse erzielter Zeitgewinn, um bei den kritisch kranken septischen Patienten eine Wirkung der antibiotischen Therapie zu erzielen bzw. eine hämodynamische Stabilität herzustellen. Denn generell sind Nierenersatzverfahren sichere Therapiemethoden mit geringer Komplikationsrate. Allerdings konnten bisherige Studien wie AKIKI (Gaudry, 2016) bzw. IDEAL-ICU (Barbar, 2014) keinen Benefit für einen präventiven Ansatz im Rahmen einer Sepsis erweisen. Eine Hyperlaktatämie unabhängig von der Genese, soll dennoch als ein Marker für eine kritische Erkrankung sowie für die Diagnose einer Sepsis als auch ein Parameter für eine Regeneration in der frühen Phase einer Sepsis (Jansen, 2010; Bakker, 2015 & 2013; Jones, 2013 & 2011; Puskarich, 2011 & 2013; Nguyen, 2011) gesehen werden und eine sofortige (auch eine multidisziplinäre) Diagnostik und Therapie nach sich ziehen (Jung, 2019). Zugleich müssen auch die Limitationen der Laktatwerte als Biomarker bewusst sein (Suetrong, 2016).

Zu bedenken wäre auch ein sogenannter „immortal time bias“. Schwerkranken Patienten versterben bevor eine Dialysetherapie begonnen werden kann und rutschen bei der retrospektiven Datenauswertung dann automatisch in die konservativ behandelte Gruppe. Auch ein solcher Effekt kann aus den vorliegenden Daten heraus jedoch nicht belegt werden

Die Feststellung von Vincent et al. „wenn die Laktatwerte über eine bestimmte Zeit nicht abfallen, ist es notwendig die Therapie zu wechseln“ (Vincent et al., 2016) – sollte zumindest nicht zu einer extrakorporalen Eliminationstherapie von Laktat führen.

5.3 Limitationen der Analyse

Diese Arbeit ist eine nicht-randomisierte Studie, die mögliche Confounder auszuschließen versuchte. Allerdings konnten eventuelle andere Faktoren bzw. Drittvariablen, die die Ergebnisse verzerren, nicht einbezogen werden. Das sind Faktoren, die sowohl die Auswahl der Behandlung beeinflussen als auch die Erfolgswahrscheinlichkeit. Gleichwohl zeigte die Überprüfung mit zwei methodischen Ansätzen (statistische Kontrolle mittels logistischer Regression und Propensity Score Matching) dass die Ergebnisse robust sind. Diese Methode ermöglicht nachträglich eine Balance zwischen den Behandlungsgruppen auf den observierten Drittvariablen herzustellen als wie es sich um eine randomisierte Studie gehandelt hätte (Kuss, 2016).

Aufgrund der Vielzahl der Einflußfaktoren ist die Mortalität bei Intensivpatienten ein problematischer Outcomeparameter. Es ist gut möglich, dass bei solchen Patienten ein Therapiebündel von unterschiedlichen Therapieansätzen notwendig ist und auch statistisch mitberücksichtigt werden muss.

Die Fallzahl ist in dieser Studie wurde zwar so maximal wie möglich ausgewählt, trotzdem kann ggf. die Irrtumswahrscheinlichkeit nicht genügend heruntergedrückt werden, um allgemeingültige statistisch signifikante Ergebnisse zu liefern.

In dieser Arbeit erfolgte keine genaue Differenzierung nach Art und Dosis der Therapie mit Inotropika insbesondere der Adrenalingabe. Somit konnte ein durch Katecholamine selbst bedingter (leichter) Anstieg des Laktats nicht erfasst werden. Trotz des hoch angesetzten Einschlusskriteriums und des Matching der Patienten in beiden Gruppen, wurden diese weder nach Vorerkrankungen, Dosis- und Art der Therapien unmittelbar vor der Aufnahme auf die Intensivstation (insbesondere Volumentherapie) noch der Variablen, die einen Einfluss auf die Azidose haben könnten (wie Albumin-, Chlorid- und Phosphatspiegel) differenziert.

6 Literaturverzeichnis

- Adrogué, H. J., Tannen, R. L. (1996). Ketoacidosis, hyperosmolar states, and lactic acidosis. In *Fluids and electrolytes 3rd edition*. 643-674.
- Adrogué, H. J., & Madias, N. E. (1998). Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. *The New England journal of medicine*, 338(1), 26–34.
- Adrogué, H. J., Gennari, F. J., Galla, J. H., & Madias, N. E. (2009). Assessing acid-base disorders. *Kidney international*, 76(12), 1239–1247.
- Barbar, S. D., Biquet, C., Monchi, M., Bruyère, R., & Quenot, J. P. (2014). Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock: the IDEAL-ICU study (initiation of dialysis early versus delayed in the intensive care unit): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 15, 270.
- Bakker J. (2015). Lost in translation: on lactate, hypotension, sepsis-induced tissue hypoperfusion, quantitative resuscitation and Surviving Sepsis Campaign bundles. *Critical care medicine*, 43(3), 705–706.
- Bakker, J., Nijsten, M. W., & Jansen, T. C. (2013). Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Annals of intensive care*, 3(1), 12.
- Bakker, J., Gris, P., Coffernils, M., Kahn, R. J., Vincent, J. L. (1996). Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg*. 171(2):221-226.
- Barton, I. K., Streather, C. P., Hilton, P. J., & Bradley, R. D. (1991). Successful treatment of severe lactic acidosis by haemofiltration using a bicarbonate-based replacement fluid. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 6(5), 368–370.
- Bause, H. W., Schulte am Esch, J., Kochs, E., Scholz, J., Standl T., Werner, C. (2011). *Duale Reihe Anästhesie. Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. 5. Auflage. Thieme Stuttgart. 503-504.
- Bellomo, R. (2002). Bench-to-bedside review: lactate and the kidney. *Critical care (London, England)*, 6(4), 322–326.
- Bellomo, R., Lipcsey, M., Calzavacca, P., Haase, M., Haase-Fielitz, A., Licari, E., Tee, A., Cole, L., Cass, A., Finfer, S., Gallagher, M., Lee, J., Lo, S., McArthur, C., McGuinness, S., Myburgh, J., Scheinkestel, C., & RENAL Study Investigators and ANZICS Clinical Trials Group (2013). Early acid-base and blood pressure effects of continuous renal replacement

- therapy intensity in patients with metabolic acidosis. *Intensive care medicine*, 39(3), 429–436.
- Bellomo, R., Marik, P., & Kellum, J. A. (2015). Lactic acidosis. *The New England journal of medicine*, 372(11), 1076.
- Benninga, H. A. (1990). History of lactic acid making: a chapter in the history of biotechnology. Vol 11. Kluwer Academic Publishers, Boston. 1990.
- Berger, D. S., Fellner SK, Robinson KA, Vlasica K, Godoy IE, Shroff SG. Disparate effects of three types of extracellular acidosis on left ventricular function. *Am J Physiol*. 1999;276(2):H582-H594.
- Bernardin, G., Pradier, C., Tiger, F., Deloffre, P., & Mattei, M. (1996). Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive care medicine*, 22(1), 17–25.
- Bersin, R. M., & Arieff, A. I. (1988). Improved hemodynamic function during hypoxia with Carbicarb, a new agent for the management of acidosis. *Circulation*, 77(1), 227–233.
- Bouchard, J., Weidemann, C., & Mehta, R. L. (2008). Renal replacement therapy in acute kidney injury: intermittent versus continuous? How much is enough?. *Advances in chronic kidney disease*, 15(3), 235–247.
- Bouman, C. S., Oudemans-van Straaten, H. M., Tijssen, J. G., Zandstra, D. F., Kese-cioglu, J. (2002). Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med*. 30: 2205 –2211.
- Briglia, A. E. (2005). The current state of nonuremic applications for extracorporeal blood purification. *Seminars in dialysis*, 18(5), 380–390.
- Broder, G., Weil, M. H. (1964). Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science*. 143(3613):1457-1459.
- Brooks, G. A. (2009). Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *The Journal of physiology*, 587(Pt 23), 5591–5600.
- Brooks, G. A. (2000). Intra- and extra-cellular lactate shuttles. *Medicine and science in sports and exercise*, 32(4), 790–799.
- Brooks, G. A. (1998). Mammalian fuel utilization during sustained exercise. *Comparative biochemistry and physiology. Part B, Biochemistry & molecular biology*, 120(1), 89–107.

- Brooks, G. A. (1985). Lactate: glycolytic end product and oxidative substrate during sustained exercise in mammals—the “lactate shuttle”. In *Circulation, Respiration, and Metabolism* (pp. 208-218). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Burchardi, H., Larsen, R., Kuhlen, R., Jauch, K.-W., Schölmerich, J. (2008). Die Intensivmedizin. 10. Auflage. Springer. Heidelberg. 727-728.
- Calello, D. P., Liu, K. D., Wiegand, T. J., Roberts, D. M., Lavergne, V., Gosselin, S., Hoffman, R. S., Nolin, T. D., Ghannoum, M., & Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup (2015). Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Critical care medicine*, 43(8), 1716–1730.
- Casserly, B., Phillips, G. S., Schorr, C., Dellinger, R. P., Townsend, S. R., Osborn, T. M., Reinhart, K., Selvakumar, N., & Levy, M. M. (2015). Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Critical care medicine*, 43(3), 567–573.
- Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., Hofer, C., Jaeschke, R., Mebazaa, A., Pinsky, M. R., Teboul, J. L., Vincent, J. L., & Rhodes, A. (2014). Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*, 40(12), 1795–1815.
- Chertoff, J., Chisum, M., Garcia, B., & Lascano, J. (2015). Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research. *Journal of intensive care*, 3, 39.
- Cheungpasitporn, W., Zand, L., Dillon, J. J., Qian, Q., & Leung, N. (2015). Lactate clearance and metabolic aspects of continuous high-volume hemofiltration. *Clinical kidney journal*, 8(4), 374–377.
- Chih, C. P., Lipton, P., & Roberts, E. L., Jr (2001). Do active cerebral neurons really use lactate rather than glucose?. *Trends in neurosciences*, 24(10), 573–578.
- Cohen, R. D., Woods, H. F. (1976). The clinical presentation and classification of lactic acidosis. Oxford, UK: Blackwell Scientific. 1–200.
- Coldewey, M., Neu, C. (2016). Dysfunktion von Herz, Kreislauf und Mitochondrien im septischen Schock: Physiologischer Winterschlaf oder metabolischer Albtraum? *Intensiv-News*. Jg. 23/4.
- Cole, L., Bellomo, R., Journois, D., Davenport, P., Baldwin, I., & Tipping, P. (2001). High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive care medicine*, 27(6), 978–986.

- Cole, L., Bellomo, R., Hart, G., Journois, D., Davenport, P., Tipping, P., & Ronco, C. (2002). A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Critical care medicine*, 30(1), 100–106.
- Contenti, J., Occelli, C., Corraze, H., Lemoël, F., & Levraut, J. (2015). Long-Term β -Blocker Therapy Decreases Blood Lactate Concentration in Severely Septic Patients. *Critical care medicine*, 43(12), 2616–2622.
- Cooper, D. J., Walley, K. R., Wiggs, B. R., & Russell, J. A. (1990). Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Annals of internal medicine*, 112(7), 492–498.
- De Backer D. (2003). Lactic acidosis. *Intensive care medicine*, 29(5), 699–702.
- De Backer, D., Creteur, J., Dubois, M. J., Sakr, Y., Koch, M., Verdant, C., & Vincent, J. L. (2006). The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Critical care medicine*, 34(2), 403–408.
- De Backer, D., Donadello, K., Sakr, Y., Ospina-Tascon, G., Salgado, D., Scolletta, S., & Vincent, J. L. (2013). Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Critical care medicine*, 41(3), 791–799.
- Doherty, J. R., & Cleveland, J. L. (2013). Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. *The Journal of clinical investigation*, 123(9), 3685–3692.
- Falk, J. L., Rackow, E. C., Leavy, J., Astiz, M. E., & Weil, M. H. (1985). Delayed lactate clearance in patients surviving circulatory shock. *Acute care*, 11(3-4), 212–215.
- Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med*. 2005;20(5):255-271.
- Ferguson, B. S., Rogatzki, M. J., Goodwin, M. L., Kane, D. A., Rightmire, Z., & Gladden, L. B. (2018). Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. *European journal of applied physiology*, 118(4), 691–728.
- Fieghen, H., Wald, R., & Jaber, B. L. (2009). Renal replacement therapy for acute kidney injury. *Nephron. Clinical practice*, 112(4), c222–c229.
- Figge, J., Bellomo, R., & Egi, M. (2018). Quantitative relationships among plasma lactate, inorganic phosphorus, albumin, unmeasured anions and the anion gap in lactic acidosis. *Journal of critical care*, 44, 101–110.

- Gabig, T. G., Bearman, S. I., & Babior, B. M. (1979). Effects of oxygen tension and pH on the respiratory burst of human neutrophils. *Blood*, 53(6), 1133–1139.
- Gattinoni, L., Vasques, F., Camporota, L., Meessen, J., Romitti, F., Pasticci, I., Duscio, E., Vassalli, F., Forni, L. G., Payen, D., Cressoni, M., Zanella, A., Latini, R., Quintel, M., & Marini, J. J. (2019). Understanding Lactatemia in Human Sepsis. Potential Impact for Early Management. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(5), 582–589.
- Gaudry, S., Hajage, D., Schortgen, F., Martin-Lefevre, L., Pons, B., Boulet, E., Boyer, A., Chevrel, G., Lerolle, N., Carpentier, D., de Prost, N., Lautrette, A., Bretagnol, A., Mayaux, J., Nseir, S., Megarbane, B., Thirion, M., Forel, J. M., Maizel, J., Yonis, H., ... AKIKI Study Group (2016). Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *The New England journal of medicine*, 375(2), 122–133.
- van Genderen, M. E., Klijn, E., Lima, A., de Jonge, J., Sleswijk Visser, S., Voorbeijtel, J., Bakker, J., & van Bommel, J. (2014). Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. *Critical care medicine*, 42(2), e96–e105.
- Ghahramani, N., Shadrou, S., & Hollenbeak, C. (2008). A systematic review of continuous renal replacement therapy and intermittent haemodialysis in management of patients with acute renal failure. *Nephrology*, 13(7), 570–578.
- Gibot, S. (2012). On the origins of lactate during sepsis. *Critical care (London, England)*, 16(5), 151.
- Gladden, L. B. (2004). Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *The Journal of physiology*, 558(Pt 1), 5–30.
- Gladden, L. B. (1989). Lactate uptake by skeletal muscle. *Exercise and sport sciences reviews*, 17, 115–155.
- Gore, D. C., Jahoor, F., Hibbert, J. M., & DeMaria, E. J. (1996). Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Annals of surgery*, 224(1), 97–102.
- Gotmaker, R., Peake, S. L., Forbes, A., Bellomo, R., & ARISE Investigators* (2017). Mortality is Greater in Septic Patients With Hyperlactatemia Than With Refractory Hypotension. *Shock (Augusta, Ga.)*, 48(3), 294–300.
- Gunnerson, K. J., Saul, M., He, S., & Kellum, J. A. (2006). Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Critical care (London, England)*, 10(1), R22.

- Haas, S. A., Lange, T., Saugel, B., Petzoldt, M., Fuhrmann, V., Metschke, M., & Kluge, S. (2016). Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive care medicine*, 42(2), 202–210.
- van Hall, G. (2010). Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 199(4), 499–508.
- Halperin, M. L., & Kamel, K. S. (1996). D-lactic acidosis: turning sugar into acids in the gastrointestinal tract. *Kidney international*, 49(1), 1–8.
- Haverkamp, W., Herth, F., Messmann, H. (2009). *Internistische Intensivmedizin. Methoden – Diagnostik – Therapie*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. New York 428-429.
- Herbertson, M. J., Werner, H. A., Russell, J. A., Iversen, K., & Walley, K. R. (1995). Myocardial oxygen extraction ratio is decreased during endotoxemia in pigs. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 79(2), 479–486.
- Hernandez, G., Bellomo, R., & Bakker, J. (2019). The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive care medicine*, 45(1), 82–85.
- Hernández, G., Ospina-Tascón, G. A., Damiani, L. P., Estenssoro, E., Dubin, A., Hurtado, J., Friedman, G., Castro, R., Alegría, L., Teboul, J. L., Cecconi, M., Ferri, G., Jibaja, M., Pairumani, R., Fernández, P., Barahona, D., Granda-Luna, V., Cavalcanti, A. B., Bakker, J., The ANDROMEDA SHOCK Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN), ... Aldana, J. L. (2019). Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321(7), 654–664.
- Ho, D., Kosuke, I., King, G., & Stuart, E. (2007a). MatchIt: Nonparametric preprocessing sing for parametric causal inference. *Political Analysis*, 15(3), 199-236.
- Ho, D., Kosuke, I., King, G., & Stuart, E. (2007b). Matching as nonparametric preprocessing for reducing model dependence in parametric causal inference. *Journal of Statistical Software*.
- Ho, D., Kosuke, I., King, G., & Stuart, E. (2013). MatchIt: Nonparametric preprocessing for parametric causal inference [software]. <http://gking.harvard.edu/matchit>.
- Honore, P. M., Clark, W. (2009). Preliminary results of the HICOSS study. Proc 10th WFSCICCM, Florence, Italy.

- Hoste, E. A., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cely, C. M., Colman, R., Cruz, D. N., Edipidis, K., Forni, L. G., Gomersall, C. D., Govil, D., Honoré, P. M., Joannes-Boyau, O., Joannidis, M., Korhonen, A. M., Lavrentieva, A., Mehta, R. L., Palevsky, P., Roessler, E., Ronco, C., Uchino, S., ... Kellum, J. A. (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine*, 41(8), 1411–1423.
- Hurtado, F. J., Gutierrez, A. M., Silva, N., Fernandez, E., Khan, A. E., & Gutierrez, G. (1992). Role of tissue hypoxia as the mechanism of lactic acidosis during E. coli endotoxemia. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 72(5), 1895–1901.
- Igah, I., Ihediwa, U., & Uzoigwe, C. E. (2015). Lactic acidosis. *The New England journal of medicine*, 372(11), 1077.
- Jansen, T. C., van Bommel, J., Schoonderbeek, F. J., Sleswijk Visser, S. J., van der Klooster, J. M., Lima, A. P., Willemsen, S. P., Bakker, J., & LACTATE study group (2010). Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 182(6), 752–761.
- Joannes-Boyau, O., Honoré, P. M., Perez, P., Bagshaw, S. M., Grand, H., Canivet, J. L., Dewitte, A., Flamens, C., Pujol, W., Grandoulier, A. S., Fleureau, C., Jacobs, R., Broux, C., Floch, H., Branchard, O., Franck, S., Rozé, H., Collin, V., Boer, W., Calderon, J., ... Ouattara, A. (2013). High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive care medicine*, 39(9), 1535–1546.
- Jones, A. E. (2013). Lactate clearance for assessing response to resuscitation in severe sepsis. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 20(8), 844–847.
- Jones, A. E., Shapiro, N. I., Trzeciak, S., Arnold, R. C., Claremont, H. A., Kline, J. A., & Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators (2010). Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 303(8), 739–746.
- Jones, A. E. (2011). Point: should lactate clearance be substituted for central venous oxygen saturation as goals of early severe sepsis and septic shock therapy? Yes. *Chest*, 140(6), 1406–1408.
- Jorch, G., Kluge, S., König, F. (2010). Empfehlungen zur Struktur und Ausstattung von Intensivstationen.

- James, J. H., Luchette, F. A., McCarter, F. D., & Fischer, J. E. (1999). Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet (London, England)*, 354(9177), 505–508.
- Jung, B., Martinez, M., Claessens, Y. E., Darmon, M., Klouche, K., Lautrette, A., Levraut, J., Maury, E., Oberlin, M., Terzi, N., Viglino, D., Yordanov, Y., Claret, P. G., Bigé, N., Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), & Société Française de Médecine d’Urgence (SFMU) (2019). Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. *Annals of intensive care*, 9(1), 92.
- KDIGO. (2012). Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2: 1–138.
- Kimmoun, A., Novy, E., Auchet, T., Ducrocq, N., & Levy, B. (2015). Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Critical care (London, England)*, 19(1), 175.
- Kin, H., Zatta, A. J., Lofye, M. T., Amerson, B. S., Halkos, M. E., Kerendi, F., Zhao, Z. Q., Guyton, R. A., Headrick, J. P., & Vinten-Johansen, J. (2005). Postconditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine. *Cardiovascular research*, 67(1), 124–133.
- King, G., Tomz, M., & Wittenberg, J. (2000). Making the most of statistical analyses: Improving interpretation and presentation. *American journal of political science*, 347–361.
- Kirschbaum, B., Galishoff, M., & Reines, H. D. (1992). Lactic acidosis treated with continuous hemodiafiltration and regional citrate anticoagulation. *Critical care medicine*, 20(3), 349–353.
- Klouche, K., Cavadore, P., Portales, P., Clot, J., Canaud, B., & Béraud, J. J. (2002). Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying TNF- α , IL-6 plasma concentrations. *Journal of Nephrology*, 15(2), 150–157.
- Kluge, S., de Heer, G., Jarczak, D., Nierhaus, A., & Fuhrmann, V. (2018). Laktatazidose – Update 2018 [Lactic acidosis - update 2018]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 143(15), 1082–1085.
- Kraut, J. A., & Kurtz, I. (2001). Use of base in the treatment of severe acidemic states. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 38(4), 703–727.

- Kraut, J. A., & Madias, N. E. (2016). Lactic Acidosis: Current Treatments and Future Directions. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 68(3), 473–482.
- Kraut, J. A., & Madias, N. E. (2014). Lactic acidosis. *The New England journal of medicine*, 371(24), 2309–2319.
- Kraut, J. A., & Madias, N. E. (2012). Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nature reviews. Nephrology*, 8(10), 589–601.
- Kraut, J. A., & Kurtz, I. (2006). Use of base in the treatment of acute severe organic acidosis by nephrologists and critical care physicians: results of an online survey. *Clinical and experimental nephrology*, 10(2), 111–117.
- Kraut, J. A., & Mullins, M. E. (2018). Toxic Alcohols. *The New England journal of medicine*, 378(3), 270–280.
- Kuss, O., Blettner, M., & Börgermann, J. (2016). Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Deutsches Arzteblatt international*, 113(35-36), 597–603.
- Langer, T., Carlesso, E., Protti, A., Monti, M., Comini, B., Zani, L., Andreis, D. T., Iapichino, G. E., Dondossola, D., Caironi, P., Gatti, S., & Gattinoni, L. (2012). In vivo conditioning of acid-base equilibrium by crystalloid solutions: an experimental study on pigs. *Intensive care medicine*, 38(4), 686–693.
- Larsen, R. (Ed.). (2018). *Anästhesie*. Elsevier Health Sciences.
- Lee, S. W., Hong, Y. S., Park, D. W., Choi, S. H., Moon, S. W., Park, J. S., Kim, J. Y., & Baek, K. J. (2008). Lactic acidosis not hyperlactatemia as a predictor of in hospital mortality in septic emergency patients. *Emergency medicine journal : EMJ*, 25(10), 659–665.
- Legrand, M., Darmon, M., Joannidis, M., & Payen, D. (2013). Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive care medicine*, 39(1), 101–108.
- Leung, J. M., Landow, L., Franks, M., Soja-Strzepa, D., Heard, S. O., Arieff, A. I., & Mangano, D. T. SPI Research Group. (1994). Safety and efficacy of intravenous Carbicarb® in patients undergoing surgery: comparison with sodium bicarbonate in the treatment of mild metabolic acidosis. SPI Research Group. *Critical care medicine*, 22(10), 1540-1549.
- Leverve X. M. (1999). From tissue perfusion to metabolic marker: assessing organ competition and co-operation in critically ill patients?. *Intensive care medicine*, 25(9), 890–892.

- Levrault, J., Ciebiera, J. P., Chave, S., Rabary, O., Jambou, P., Carles, M., & Grimaud, D. (1998). Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *157*(4 Pt 1), 1021–1026.
- Levrault, J., Ciebiera, J. P., Jambou, P., Ichai, C., Labib, Y., & Grimaud, D. (1997). Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Critical care medicine*, *25*(1), 58–62.
- Levy, B. (2006). Lactate and shock state: the metabolic view. *Current opinion in critical care*, *12*(4), 315–321.
- Levy, B., Desebbe, O., Montemont, C., & Gibot, S. (2008). Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock (Augusta, Ga.)*, *30*(4), 417–421.
- Levy, B., Collin, S., Sennoun, N., Ducrocq, N., Kimmoun, A., Asfar, P., Perez, P., & Meziani, F. (2010). Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive care medicine*, *36*(12), 2019–2029.
- Levy, M. M., Evans, L. E., & Rhodes, A. (2018). The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive care medicine*, *44*(6), 925–928.
- Livigni, S., Bertolini, G., Rossi, C., Ferrari, F., Giardino, M., Pozzato, M., & Remuzzi, G. (2014). GiViTI: Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva (Italian Group for the Evaluation of Interventions in Intensive Care Medicine) is an independent collaboration network of Italian Intensive Care units: Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open*, *4*(1), e003536.
- Löffler, G., Petrides, P.E., Heinrich, P.C. (2007). *Biochemie und Pathobiochemie*. 8. Auflage. Springer. Heidelberg. 358-359.
- Luft F. C. (2001). Lactic acidosis update for critical care clinicians. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *12 Suppl 17*, S15–S19.
- Madias N. E. (1986). Lactic acidosis. *Kidney international*, *29*(3), 752–774.
- Marcinek, D. J., Kushmerick, M. J., & Conley, K. E. (2010). Lactic acidosis in vivo: testing the link between lactate generation and H⁺ accumulation in ischemic mouse muscle. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *108*(6), 1479–1486.

- Margaria, R., Edwards, H. T., & Dill, D. B. (1933). The possible mechanisms of contracting and paying the oxygen debt and the role of lactic acid in muscular contraction. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, *106*(3), 689-715.
- Marik, P. E. (2018). SEP-1: The Lactate Myth and Other Fairytales. *Critical care medicine*, *46*(10), 1689–1690.
- Masevicius, F. D., Rubatto Birri, P. N., Risso Vazquez, A., Zechner, F. E., Motta, M. F., Valenzuela Espinoza, E. D., Welsh, S., Guerra Arias, E. F., Furche, M. A., Berdager, F. D., & Dubin, A. (2017). Relationship of at Admission Lactate, Unmeasured Anions, and Chloride to the Outcome of Critically Ill Patients. *Critical care medicine*, *45*(12), e1233–e1239.
- Mathieu, D., Neviere, R., Billard, V., Fleyfel, M., & Wattel, F. (1991). Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Critical care medicine*, *19*(11), 1352–1356.
- McMaster, P., & Shann, F. (2003). The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, *4*(1), 2–7.
- McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M. A., Jaarsma, T., Køber, L., Lip, G. Y., Maggioni, A. P., Parkhomenko, A., Pieske, B. M., Popescu, B. A., Rønnevik, P. K., Rutten, F. H., Schwitler, J., ESC Committee for Practice Guidelines (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, *33*(14), 1787-1847.
- McNelis, J., Marini, C. P., Jurkiewicz, A., Szomstein, S., Simms, H. H., Ritter, G., & Nathan, I. M. (2001). Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. *American journal of surgery*, *182*(5), 481–485.
- Mehta, R. L. (1994). Therapeutic alternatives to renal replacement for critically ill patients in acute renal failure. *Seminars in nephrology*, *14*(1), 64–82.
- Mehta, R. L., McDonald, B., Gabbai, F. B., Pahl, M., Pascual, M. T., Farkas, A., Kaplan, R. M., & Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU (2001). A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney international*, *60*(3), 1154–1163.

- Mitchell, J. H., Wildenthal, K., & Johnson, R. L., Jr (1972). The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney international*, 1(5), 375–389.
- Mizock, B. A., & Falk, J. L. (1992). Lactic acidosis in critical illness. *Critical care medicine*, 20(1), 80–93.
- Mohr, N. M., Vakkalanka, J. P., Faine, B. A., Skow, B., Harland, K. K., Dick-Perez, R., Fuller, B. M., Ahmed, A., & Simson, S. Q. (2018). Serum anion gap predicts lactate poorly, but may be used to identify sepsis patients at risk for death: A cohort study. *Journal of critical care*, 44, 223–228.
- Mustafa, I., & Lerverve, X. M. (2002). Metabolic and hemodynamic effects of hypertonic solutions: sodium-lactate versus sodium chloride infusion in postoperative patients. *Shock (Augusta, Ga.)*, 18(4), 306–310.
- Nichol, A., Bailey, M., Egi, M., Pettila, V., French, C., Stachowski, E., Reade, M. C., Cooper, D. J., & Bellomo, R. (2011). Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Critical care (London, England)*, 15(5), R242.
- Nichol, A. D., Egi, M., Pettila, V., Bellomo, R., French, C., Hart, G., Davies, A., Stachowski, E., Reade, M. C., Bailey, M., & Cooper, D. J. (2010). Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Critical care (London, England)*, 14(1), R25.
- Nguyen, H. B., Rivers, E. P., Knoblich, B. P., Jacobsen, G., Muzzin, A., Ressler, J. A., & Tomlanovich, M. C. (2004). Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*, 32(8), 1637–1642.
- Nguyen, H. B., Kuan, W. S., Batech, M., Shrikhande, P., Mahadevan, M., Li, C. H., Ray, S., Dengel, A., & ATLAS (Asia Network to Regulate Sepsis care) Investigators (2011). Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multi-national evaluation. *Critical care (London, England)*, 15(5), R229.
- Pan, J., Peng, M., Liao, C., Hu, X., Wang, A., & Li, X. (2019). Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Medicine*, 98(8), e14453.
- Oriot, D., Wood, C., Gottesman, R., & Huault, G. (1991). Severe lactic acidosis related to acute thiamine deficiency. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 15(1), 105–109.

- Otter, D., & Austin, C. (2000). Simultaneous monitoring of vascular contractility, intracellular pH and intracellular calcium in isolated rat mesenteric arteries; effects of weak bases. *Experimental physiology*, 85(3), 349–351.
- Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S. (2014). Physiologie. 7. Auflage. Georg Thieme Verlag. Stuttgart (367).
- Pellerin, L., & Magistretti, P. J. (1994). Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(22), 10625–10629.
- Peretz, D. I., McGregor, M., & Dossetor, J. B. (1964). Lacticacidosis: a clinically significant aspect of shock. *Canadian Medical Association journal*, 90(11), 673–675.
- Peters, E., Antonelli, M., Wittebole, X., Nanchal, R., François, B., Sakr, Y., Vincent, J. L., & Pickkers, P. (2018). A worldwide multicentre evaluation of the influence of deterioration or improvement of acute kidney injury on clinical outcome in critically ill patients with and without sepsis at ICU admission: results from The Intensive Care Over Nations audit. *Critical Care*, 22(1), 188.
- Pschyrembel. (2017). Klinisches Wörterbuch. 267. Auflage. De Gruyter. Berlin/Boston.
- Puskarich, M. A., Trzeciak, S., Shapiro, N. I., Albers, A. B., Heffner, A. C., Kline, J. A., & Jones, A. E. (2013). Whole blood lactate kinetics in patients undergoing quantitative resuscitation for severe sepsis and septic shock. *Chest*, 143(6), 1548–1553.
- Puskarich, M. A., Trzeciak, S., Shapiro, N. I., Arnold, R. C., Heffner, A. C., Kline, J. A., Jones, A. E., & Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET) (2012). Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 19(3), 252–258.
- Ratanarat, R., Brendolan, A., Piccinni, P., Dan, M., Salvatori, G., Ricci, Z., & Ronco, C. (2005). Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Critical care (London, England)*, 9(4), R294–R302.
- Redant, S., Hussein, H., Mugisha, A., Attou, R., De Bels, D., Honore, P. M., & De Laet, C. C. (2019). Differentiating Hyperlactatemia Type A From Type B: How Does the Lactate/pyruvate Ratio Help?. *Journal of translational internal medicine*, 7(2), 43–45.
- Rivara, M. B., Chen, C. H., Nair, A., Cobb, D., Himmelfarb, J., & Mehrotra, R. (2017). Indication for Dialysis Initiation and Mortality in Patients With Chronic Kidney Failure: A

- Retrospective Cohort Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 69(1), 41–50.
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochweg, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellingham, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C., De Backer, D. P., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine*, 43(3), 304–377.
- Roberts, D. M., Roberts, J. A., Roberts, M. S., Liu, X., Nair, P., Cole, L., Lipman, J., Bellomo, R., & RENAL Replacement Therapy Study Investigators (2012). Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Critical care medicine*, 40(5), 1523–1528.
- Rosenbaum, P. R., & Rubin, D. B. (1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 70(1), 41-55.
- Samsky, M., Krucoff, M., Althouse, A. D., Abraham, W. T., Adamson, P., Aguel, F., Bilazarian, S., Dangas, G. D., Gilchrist, I. C., Henry, T. D., Hochman, J. S., Kapur, N. K., Laschinger, J., Masters, R. G., Michelson, E., Morrow, D. A., Morrow, V., Ohman, E. M., Pina, I., Proudfoot, A. G., ... Rao, S. (2020). Clinical and regulatory landscape for cardiogenic shock: A report from the Cardiac Safety Research Consortium ThinkTank on cardiogenic shock. *American heart journal*, 219, 1–8.
- Sander, A., Armbruster, W., Sander, B., Daul, A. E., Lange, R., & Peters, J. (1997). Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF α plasma concentrations. *Intensive care medicine*, 23(8), 878-884.
- Schetz, M. (1999). Non-renal indications for continuous renal replacement therapy. *Kidney international. Supplement*, (72), S88–S94.
- Schetz, MR. (1998) Classical and alternative indications for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int Suppl*. 66:S129-S132.
- Schmidt, J. J., Burgai-Fahkri, D., David, S., Hafer, C., & Kielstein, J. T. (2015). Fp503 effect of extended dialysis on serum lactate and lactate balance in critically ill patients. *Nephrology dialysis transplantation*, 30(suppl_3), iii239-iii240.
- Schmitz, M., Joannidis, M., Czock, D., John, S., Jörres, A., Klein, S. J., Oppert, M., Schwenger, V., Kielstein, J., Zarbock, A., Kindgen-Milles, D., & Willam, C. (2018). Regionale Zitratantikoagulation bei Nierenersatzverfahren auf der Intensivstation : Empfehlungen der Sektionen Niere der DGIIN, ÖGIAIN und DIVI [Regional citrate anticoagulation in renal replacement therapy in the intensive care station : Recommendations from the renal section

- of the DGIIN, ÖGIAIN and DIVI]. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 113(5), 377-383.
- Schulte am Esch, J., Bause, H., Kochs, E., Scholz, & Standl, T. (Eds.). (2011). *Duale Reihe Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Georg Thieme Verlag. 503-504 .
- Schumacker, P. T., & Samsel, R. W. (1989). Oxygen delivery and uptake by peripheral tissues: physiology and pathophysiology. *Critical care clinics*, 5(2), 255–269.
- Sehult, J., Fitzpatrick, G., & Boran, G. (2017). Lactic acidosis: an update. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 55(3), 322–333.
- Semler, M. W., & Singer, M. (2019). Deconstructing Hyperlactatemia in Sepsis Using Central Venous Oxygen Saturation and Base Deficit. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(5), 526–527.
- Seyler, L., Cotton, F., Taccone, F. S., De Backer, D., Macours, P., Vincent, J. L., & Jacobs, F. (2011). Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Critical care (London, England)*, 15(3), R137.
- Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., Angus, D. C., Rubenfeld, G. D., Singer, M., & Sepsis Definitions Task Force (2016). Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 775–787.
- Shaw, A. R., Chaijamorn, W., & Mueller, B. A. (2016). We Underdose Antibiotics in Patients on CRRT. *Seminars in dialysis*, 29(4), 278–280.
- Sheppard, J. M., Lawrence, J. R., Oon, R. C., Thomas, D. W., Row, P. G., & Wise, P. H. (1972). Lactic acidosis: recovery associated with use of peritoneal dialysis. *Australian and New Zealand journal of medicine*, 2(4), 389–392.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810.

- Singer, A. J., Taylor, M., LeBlanc, D., Williams, J., & Thode, H. C., Jr (2014). ED bedside point-of-care lactate in patients with suspected sepsis is associated with reduced time to iv fluids and mortality. *The American journal of emergency medicine*, 32(9), 1120–1124.
- STARRT-AKI Investigators, Canadian Critical Care Trials Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, the United Kingdom Critical Care Research Group, the Canadian Nephrology Trials Network, and the Irish Critical Care Trials Group, Bagshaw, S. M., Wald, R., Adhikari, N., Bellomo, R., da Costa, B. R., Dreyfuss, D., Du, B., Gallagher, M. P., Gaudry, S., Hoste, E. A., Lamontagne, F., Joannidis, M., Landoni, G., Liu, K. D., McAuley, D. F., McGuinness, S. P., Neyra, J. A., Nichol, A. D., ... Zarbock, A. (2020). Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *The New England journal of medicine*, 383(3), 240–251.
- Stacpoole, P. W. (1993). Lactic acidosis. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 22(2), 221–245.
- Stewart, P. A. (1983). Modern quantitative acid-base chemistry. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 61(12), 1444–1461.
- Suetrong, B., & Walley, K. R. (2016). Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest*, 149(1), 252–261.
- Tapia, P., Soto, D., Bruhn, A., Alegría, L., Jarufe, N., Luengo, C., Kattan, E., Regueira, T., Meissner, A., Menchaca, R., Vives, M. I., Echeverría, N., Ospina-Tascón, G., Bakker, J., & Hernández, G. (2015). Impairment of exogenous lactate clearance in experimental hyperdynamic septic shock is not related to total liver hypoperfusion. *Critical care (London, England)*, 19(1), 188.
- Thiele, H., Zeymer, U., Neumann, F. J., Ferenc, M., Olbrich, H. G., Hausleiter, J., de Waha, A., Richardt, G., Hennersdorf, M., Empen, K., Fuernau, G., Desch, S., Eitel, I., Hambrecht, R., Lauer, B., Böhm, M., Ebel, H., Schneider, S., Werdan, K., Schuler, G., ... Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators (2013). Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet (London, England)*, 382(9905), 1638–1645.
- Thiele, H., Akin, I., Sandri, M., Fuernau, G., de Waha, S., Meyer-Saraei, R., Nordbeck, P., Geisler, T., Landmesser, U., Skurk, C., Fach, A., Lapp, H., Piek, J. J., Noc, M., Goslar, T., Felix, S. B., Maier, L. S., Stepinska, J., Oldroyd, K., Serpytis, P., ... CULPRIT-SHOCK Investigators (2017). PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine*, 377(25), 2419–2432.

- Thiele, H., Akin, I., Sandri, M., de Waha-Thiele, S., Meyer-Saraei, R., Fuernau, G., Eitel, I., Nordbeck, P., Geisler, T., Landmesser, U., Skurk, C., Fach, A., Jobs, A., Lapp, H., Piek, J. J., Noc, M., Goslar, T., Felix, S. B., Maier, L. S., Stepinska, J., ... CULPRIT-SHOCK Investigators (2018). One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *New England Journal of Medicine*, 379(18), 1699-1710.
- Thomas, L. (Ed.). (2008). *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. TH-Books-Verlag-Ges.
- Tonelli, M., Astephen, P., Andreou, P., Beed, S., Lundrigan, P., & Jindal, K. (2002). Blood volume monitoring in intermittent hemodialysis for acute renal failure. *Kidney international*, 62(3), 1075–1080.
- Trabold, O., Wagner, S., Wicke, C., Scheuenstuhl, H., Hussain, M. Z., Rosen, N., Seremetiev, A., Becker, H. D., & Hunt, T. K. (2003). Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 11(6), 504–509.
- Trzeciak, S., McCoy, J. V., Dellinger, R. P., Arnold, R. C., Rizzuto, M., Abate, N. L., Shapiro, N. I., Parrillo, J. E., Hollenberg, S. M., & Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock (MARS) investigators (2008). Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive care medicine*, 34(12), 2210-2217.
- Tuhay, G., Pein, M. C., Masevicius, F. D., Kutscherauer, D. O., & Dubin, A. (2008). Severe hyperlactatemia with normal base excess: a quantitative analysis using conventional and Stewart approaches. *Critical care (London, England)*, 12(3), R66.
- Van Aken, H., Reinhart, K., Welte, T., Weigand, M. (2014). *Intensivmedizin*. 3. Auflage Georg Thieme Verlag. Stuttgart. New York. S. 178-179, 450 ff.
- Vary, T. C. (1996). Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock (Augusta, Ga.)*, 6(2), 89–94.
- Varis, E., Pettilä, V., Poukkanen, M., Jakob, S. M., Karlsson, S., Perner, A., Takala, J., Wilkman, E., & FINNAKI Study Group (2017). Evolution of Blood Lactate and 90-Day Mortality in Septic Shock. A Post Hoc Analysis of the FINNAKI Study. *Shock (Augusta, Ga.)*, 47(5), 574–581.
- Vaziri, N. D., Ness, R., Wellikson, L., Barton, C., & Greep, N. (1979). Bicarbonate-buffered peritoneal dialysis. An effective adjunct in the treatment of lactic acidosis. *The American journal of medicine*, 67(3), 392–396.

- Vincent, J. L., Dufaye, P., Berré, J., Leeman, M., Degaute, J. P., & Kahn, R. J. (1983). Serial lactate determinations during circulatory shock. *Critical care medicine*, *11*(6), 449–451.
- Vincent, J. L., de Mendonça, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., Sprung, C. L., Colardyn, F., & Blecher, S. (1998). Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical care medicine*, *26*(11), 1793–1800.
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure.
- Vincent, J. L., Quintairos E Silva, A., Couto, L., Jr, & Taccone, F. S. (2016). The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Critical care (London, England)*, *20*(1), 257.
- Vinsonneau, C., Camus, C., Combes, A., Costa de Beauregard, M. A., Klouche, K., Boulain, T., Pallot, J. L., Chiche, J. D., Taupin, P., Landais, P., Dhainaut, J. F., & Hemodiafe Study Group (2006). Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *The Lancet*, *368*(9533), 379-385.
- Warburg, O. (1925). The metabolism of carcinoma cells. *The Journal of Cancer Research*, *9*(1), 148-163.
- Warburg, O. H. (1926). *Ueber den stoffwechsel der tumoren*. Springer.
- Warburg, O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science*, *123*(3191), 309-314.
- Wasserman, K. (1984). The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *The American review of respiratory disease*, *129*(2 Pt 2), S35–S40.
- Weil, M. H., & Afifi, A. A. (1970). Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation*, *41*(6), 989–1001.
- Wu, D., & Kraut, J. A. (2014). Role of NHE1 in the cellular dysfunction of acute metabolic acidosis. *American journal of nephrology*, *40*(1), 36–42.
- Yang, X. M., Proctor, J. B., Cui, L., Krieg, T., Downey, J. M., & Cohen, M. V. (2004). Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *Journal of the American College of Cardiology*, *44*(5), 1103–1110.
-

Zarbock, A., Kellum, J. A., Schmidt, C., Van Aken, H., Wempe, C., Pavenstädt, H., Boanta, A., Gerß, J., & Meersch, M. (2016). Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *315*(20), 2190–2199.

7 Anhang

ETab. A1: Propensity-Score-Matching zur Errechnung Erfolgswahrscheinlichkeit die Laktatazidose zu überwinden

	Abhängige Variable					
	LAC	ITS	LAC	ITS	LAC	ITS
Konstante	-0.79 ^{**}	-1.31 ^{***}	-0.89 [*]	-1.95 ^{**}	-0.84	-1.31
	(0.28)	(0.31)	(0.45)	(0.62)	(0.56)	(0.67)
keine Behandlung	0.50	-0.00	1.09 [*]	0.98	1.34	1.26
	(0.38)	(0.44)	(0.55)	(0.71)	(0.86)	(0.97)
Sepsis			0.15	0.95	0.13	0.48
			(0.57)	(0.72)	(0.62)	(0.75)
Reanimation					0.23	-16.13
					(0.82)	(1,283.86)
Kardiogener Schock					-0.36	-1.01
					(0.76)	(1.13)
Sepsis x keine Behandlung			-1.80 [*]	-2.23 [*]	-1.99	-2.57 [*]
			(0.86)	(1.09)	(1.02)	(1.24)
Reanimation x keine Behandlung					-0.33	14.71
					(1.10)	(1,283.86)
Schock x keine Behandlung					-0.38	0.34
					(1.07)	(1.42)
Observations	122	122	122	122	122	122
Log Likelihood	-79.45	-63.20	-75.55	-60.76	-74.81	-57.07
Akaike Inf. Crit.	162.90	130.41	159.10	129.53	165.62	130.14
Note:	$p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$					

8. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Irina Kruse, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Die Bedeutung extrakorporalen Laktatelimination durch Hämodialyse auf das Überleben kritisch kranker Patienten und das Überwinden der Laktatazidose

The influence of extracorporeal lactate elimination by hemodialysis on the survival of critically ill patients and on overcoming lactic acidosis

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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.

Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin

Charité - Universitätsmedizin Berlin | D - 13344 Berlin

Universitätsklinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
CCM / CVK

Klinikdirektorin
Univ.- Prof. Dr. med. Claudia Spies

Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel: +49 30 450 551-001/002/002
Fax: +49 30 450 551909
anaesthe@virchow.klinikum.charite.de



Zur Vorlage bei der
Promotionskommission der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel: +49 30 450 53101/02
Fax: +49 30 450 531911
<http://www.charite.de/charanaest/>

Berlin, den 14. Oktober 2020

Bescheinigung nach § 8 Abs. 2a PO 2017

Sehr geehrter Frau Kruse,

hiermit bestätige ich Ihnen zum Zwecke der Vorlage beim Promotionsbüro der Charité die erfolgte Beratung zu Ihrem Promotionsprojekt. Die Durchführung und Beschreibung der statistischen Methoden der mir vorgelegten Schrift ist in Art und Umfang für die Beantwortung der Fragestellung geeignet.

Im Beratungsgespräch vom 25.09.2019 wurden die Datenbasis der Arbeit nicht mit begutachtet, eine Prüfung der Datenbank wurde jedoch angeregt. Ergänzend erfolgte eine Beratung zu deskriptiven Statistiken, Abbildungen sowie dem a priori explorativen Charakter von observationalen Studien. Der gewählte Ansatz eines *propensity score matchings* wurde diskutiert.

Ich wünsche Ihnen für die Zukunft alles Gute.

Priv.-Doz. Dr. med. Sascha Tafelski
akkreditierter Statistiker der Promotionskommission
Universitätsklinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin
Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
<http://anaesthe@virchow.klinikum.charite.de/>

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliederungseinheiten der Freien Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin