

Diplomarbeit

Nierenersatzverfahren bei Intensivpatienten

Anwendung von Hämofiltration, Hämodialyse und Hämodiafiltration
an der Anästhesiologischen Intensivstation
des Universitätsklinikums Graz

eingereicht von

Thomas Öffl

Geb.Dat.: 25.12.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Kröll

Dr. Andreas Waltensdorfer

Graz, am 23. September 2013

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 23. September 2013

.....

Thomas Öffl

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet, womit selbstverständlich beide Geschlechter gleichermaßen gemeint sind.

Danksagung

Zuerst bedanke ich mich bei allen Personen, die mich bei der Vorbereitung und Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Der größte Dank hierfür gilt meinen Betreuern Herrn **Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Kröll** für die Ermöglichung der Bearbeitung des von mir gewählten Themas sowie Herrn **Dr. Andreas Waltensdorfer** für die unzähligen Stunden, in denen er mich bei der Datenerhebung und Erstellung dieser Arbeit unterstützte. Durch engen Praxisbezug verstand er es immer, mich zu motivieren und für das Gebiet der Intensivmedizin zu begeistern.

Ein besonderes Dankeschön ergeht an Herrn **Dr. Walter Huber**, der mich nicht nur bei dieser Arbeit unterstützte, sondern mir während meines gesamten Studiums in medizinischen wie auch privaten Belangen stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Meiner gesamten **Familie**, allen voran meinen Eltern Eva-Maria und Herwig sowie meiner Schwester Christina, danke ich für die bedingungslose Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit. Abgesehen von der finanziellen Unterstützung war es vor allem der starke emotionale Rückhalt, der es mir ermöglichte meinen bisherigen Lebensweg frei und sorglos zu gestalten.

Schließlich danke ich ganz besonders meiner Freundin **Nathalie**, die mich stets motivierte und die Zeit während der Erstellung dieser Diplomarbeit um vieles angenehmer machte.

Zusammenfassung

Einleitung. Die akute Nierenfunktionsstörung stellt ein häufiges Problem in der Medizin dar, ist ein unabhängiger Faktor für erhöhte Mortalität und tritt bei etwa einem Drittel aller Intensivpatienten auf. Dies erfordert zusammen mit der steigenden Zahl von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz immer häufiger den Einsatz von Nierenersatzverfahren bei kritisch kranken Patienten. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Anwendung extrakorporaler Nierenersatzverfahren an der Anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Graz.

Material und Methoden. 168 dialysepflichtige Intensivpatienten wurden in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren in die retrospektive Untersuchung eingeschlossen. Die Klassifizierung der Patienten erfolgte nach den RIFLE-Kriterien, dem pathophysiologischen Hintergrund der Dialyseindikation und demographischen Kriterien. Die statistische Auswertung erfolgte anhand deskriptiver Methoden.

Ergebnisse. Insgesamt kam bei 8,2% aller im Zeitraum von drei Jahren auf der ICU aufgenommenen Patienten ein Nierenersatzverfahren zum Einsatz. Die durchschnittliche ICU-Aufenthaltsdauer dieser Patienten betrug 19,1 Tage, die mittlere Dauer der Nierenersatztherapie 9,8 Tage. Die RIFLE-Klassifizierung konnte bei 136 Patienten angewandt werden (no AKI: 9%, Risk: 20%, Injury: 25%, Failure: 33%, ESRD: 13%). Die ICU-Mortalität lag mit 35,1% deutlich höher als bei nicht dialysierten Patienten (8,7%).

Diskussion. Besonders auffallend war die deutlich niedrigere Mortalitätsrate von 35,1% im Vergleich zu den Angaben von 50-60% in der Literatur. Ein Zusammenhang zwischen Mortalität und RIFLE-Schweregrad konnte nicht festgestellt werden. Beim untersuchten Patientenkollektiv wurde die häufige Anwendung von *frühzeitiger Dialyse* und *regionaler Citratantikoagulation* beobachtet. Beide Methoden werden in der Literatur mit einem Überlebensvorteil in Zusammenhang gebracht.

Abstract

Introduction. Acute kidney injury is a major public health problem that causes decreased survival and occurs in about one third of critically ill patients. Given that with increasing prevalence of patients with end-stage renal disease the number of patients requiring dialysis in intensive care units is rising. This study aims to investigate the use of renal replacement therapies in patients submitted to a mixed intensive care unit of the department of anaesthesiology at the university hospital of Graz.

Material and Methods. 168 patients receiving renal replacement therapy at the intensive care unit between 2010 and 2012 were analyzed retrospectively. Patients were categorized by RIFLE-criteria, the disease leading to dialysis and demographic characteristics. The statistical analysis was based on descriptive methods.

Results. Renal replacement therapy was performed in 8.2% of all patients submitted to the intensive care unit. The average ICU-stay of dialyzed patients was 19.1 days, average duration of renal replacement therapy was 9.8 days. Categorization by RIFLE-criteria was possible in 136 cases (no AKI: 9%, Risk: 20%, Injury: 25%, Failure: 33%, ESRD: 13%). The observed mortality in patients with renal replacement therapy (35.1%) was much higher than in non-dialyzed patients (8.7%).

Discussion. The mortality of patients with renal replacement therapy (35.1%) was much lower compared to similar studies (50-60%). We didn't find a relation between RIFLE-category and mortality. In our study we found a frequent use of *early dialysis* and *regional anticoagulation with citrate*. Both methods are described leading to increased survival of dialysis-requiring critically ill patients.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Danksagung | ii |
| Zusammenfassung | iii |
| Abstract | iv |
| Inhaltsverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis | vii |
| Abbildungsverzeichnis | ix |
| Tabellenverzeichnis | x |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Indikationen zur Nierenersatztherapie | 2 |
| 1.1.1 Akutes Nierenversagen | 3 |
| 1.1.1.1 <i>Klassifikation nach RIFLE</i> | 3 |
| 1.1.1.2 <i>Klassische Einteilung</i> | 4 |
| 1.1.1.3 <i>Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen</i> | 7 |
| 1.1.2 Chronisches Nierenversagen | 7 |
| 1.1.2.1 <i>Klassifikation</i> | 7 |
| 1.1.2.2 <i>Intensivpatienten mit terminaler Niereninsuffizienz</i> | 8 |
| 1.1.3 Extrarenale Indikationen | 9 |
| 1.2 Nierenersatztherapie auf der ICU | 10 |
| 1.2.1 Spezifische Ursachen des akuten Nierenversagens | 10 |
| 1.2.2 Vaskulärer Zugang bei Nierenersatztherapie | 15 |
| 1.2.3 Kontinuierliche Nierenersatzverfahren | 16 |
| 1.2.4 Antikoagulation | 20 |
| 1.3 Intensivmedizinische Scoringsysteme | 22 |
| 1.4 Fragestellung und Studienziele | 24 |
| 2 Material und Methoden | 25 |
| 2.1 Patientenselektion | 25 |
| 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien | 26 |
| 2.2 Ethikkommissionsbescheid | 27 |
| 2.3 Datenerhebung | 28 |
| 2.3.1 Demographische und aufenthaltsspezifische Daten | 28 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.3.2 | Dialyseleistungen | 29 |
| 2.3.3 | Kategorisierung des Nierenversagens | 29 |
| 2.3.4 | RIFLE-Kriterien | 30 |
| 2.3.5 | Simplified Acute Physiology Score | 30 |
| 2.4 | Datenerfassung und statistische Auswertung | 30 |
| 3 | Ergebnisse | 31 |
| 3.1 | Gesamtkollektiv | 31 |
| 3.1.1 | Demographische Daten | 31 |
| 3.1.2 | ICU-Aufenthalt | 32 |
| 3.1.3 | Art des Nierenversagens | 33 |
| 3.1.4 | Nierenersatztherapie | 34 |
| 3.1.5 | Vaskulärer Zugang | 36 |
| 3.1.6 | RIFLE-Kriterien | 38 |
| 3.1.7 | Laborparameter | 38 |
| 3.1.8 | SAPS und Mortalität | 40 |
| 3.2 | Detailanalysen | 41 |
| 3.2.1 | Vergleich nach Geschlecht | 41 |
| 3.2.2 | Vergleich nach Aufnahmeart | 41 |
| 3.2.3 | Vergleich nach Entlassungsart | 42 |
| 3.2.4 | Vergleich nach Art des Nierenversagens | 42 |
| 3.2.5 | Vergleich nach Pathophysiologie des Nierenversagens | 43 |
| 3.2.6 | Vergleich nach RIFLE-Kategorien | 44 |
| 3.2.7 | Vergleich nach Zeitpunkt des Dialysebeginns | 45 |
| 3.2.8 | Chronologischer Vergleich | 45 |
| 4 | Diskussion | 47 |
| 5 | Literaturverzeichnis | 54 |
| | Anhang - Ethikkommissionsbescheid | 61 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------------|--|
| ADQI | Acute Dialysis Quality Initiative |
| AKI | acute kidney injury |
| AKIN | Acute Kidney Injury Network |
| ANV | akutes Nierenversagen |
| APACHE | Acute Physiology and Chronic Health Evaluation |
| CaCl² | Kalziumchlorid |
| CI | confidence interval |
| CKD | chronic kidney disease |
| CNV | chronisches Nierenversagen |
| CRRT | continuous renal replacement therapy |
| CVVHD | continuous veno-venous hemodialysis |
| CVVHDF | continuous veno-venous hemodiafiltration |
| CVVHF | continuous veno-venous hemofiltration |
| Dial. | Dialyse |
| DIC | disseminated intravascular coagulation |
| ESRD | end-stage renal disease |
| HIT | Heparin-induzierte Thrombozytopenie |
| HUS | hämolytisch-urämisches Syndrom |
| IHD | intermittierende Hämodialyse |
| insbes. | insbesondere |
| intermitt. | intermittierend |
| KAGes | Steirische Krankenhausanstalten Ges. m. b. H. |
| kD | Kilodalton |
| kg | Kilogramm |
| LODS | Logistic Organ Dysfunction Score |
| m² | Quadratmeter |
| mg/dl | Milligramm pro Deziliter |
| min | Minute |
| Min-Max | Spannweite (statistisch) |
| mmol/L | Millimol pro Liter |
| MODS | Multiple Organ Dysfunction Score |
| MPM | Mortality Probability Model |

| | |
|-------------------|--|
| NAS | Nursing Activities Score |
| NEMS | Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score |
| NINS | Niereninsuffizienz |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| openMEDOCS | Medical Documentation and Communication System |
| pH | pondus Hydrogenii |
| RIFLE | Einteilungsmodell der akuten Nierenfunktionsstörung nach Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease |
| RRT | renal replacement therapy |
| SAPS | Simplified Acute Physiology Score |
| SD | standard deviation |
| SOFA | Sequential Organ Failure Assessment |
| TISS | Therapeutic Intervention Scoring System |
| TTP | thrombotisch-thrombozytopenische Purpura |
| v. a. | vor allem |
| V. | Vena |
| Vv. | Venae |
| z. B. | zum Beispiel |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Klassische Einteilung und Häufigkeiten des ANV | 4 |
| Abbildung 2: Pathophysiologie des septischen ANV | 12 |
| Abbildung 3: Modalitäten der Nierenersatztherapie | 17 |
| Abbildung 4: Kontinuierliche veno-venöse Nierenersatzverfahren | 19 |
| Abbildung 5: Schematische Darstellung der Citrat-Antikoagulation | 22 |
| Abbildung 6: Prozess der Patientenselektion | 27 |
| Abbildung 7: Altersverteilung im 10-Jahres-Intervall | 31 |
| Abbildung 8: Geschlechterverteilung der Patienten des Gesamtkollektivs | 32 |
| Abbildung 9: Aufenthaltsdauer auf ICU in Tagen | 32 |
| Abbildung 10: Aufnahmeart und Entlassungsart | 33 |
| Abbildung 11: Art des Nierenversagens (ANV/CNV) und klass. Einteilung | 34 |
| Abbildung 12: Art des Nierenversagens nach pathophysiolog. Hintergrund | 34 |
| Abbildung 13: Dialysezeitfenster, -tage und ICU-Tag bei Dialysebeginn | 35 |
| Abbildung 14: Modus und Antikoagulation bei Nierenersatztherapie | 35 |
| Abbildung 15: Dialysekatheteranlagen nach ICU-Aufenthaltstag | 36 |
| Abbildung 16: Implantationslokalisation der primären Dialysekatheter | 37 |
| Abbildung 17: RIFLE-Kategorien mit Häufigkeiten | 38 |
| Abbildung 18: Retentionsparameter zu verschiedenen Zeitpunkten | 39 |
| Abbildung 19: Kalium, Laktat und pH-Wert vor Dialysebeginn | 39 |
| Abbildung 20: Mortalitätswahrsch. nach SAPS und tatsächliche Mortalität | 40 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Absolute Indikationen zur Nierenersatztherapie | 3 |
| Tabelle 2: RIFLE-Kriterien der ADQI | 4 |
| Tabelle 3: Ursachen des prärenalen akuten Nierenversagens | 5 |
| Tabelle 4: Ursachen des intrarenalen akuten Nierenversagens | 6 |
| Tabelle 5: Ursachen des postrenalen akuten Nierenversagens | 6 |
| Tabelle 6: Ätiologie der chronischen Niereninsuffizienz | 7 |
| Tabelle 7: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz | 7 |
| Tabelle 8: Intensivmedizinische Herausforderungen bei ESRD | 8 |
| Tabelle 9: Risikofaktoren für postoperatives akutes Nierenversagen | 13 |
| Tabelle 10: Toxine mit Möglichkeit der extrakorporalen Elimination | 14 |
| Tabelle 11: Exogene und endogene Nephrotoxine | 15 |
| Tabelle 12: Vor- und Nachteile verschiedener Implantationsorte | 16 |
| Tabelle 13: Antikoagulantien bei extrakorporaler Blutzirkulation | 21 |
| Tabelle 14: Scoringsysteme in der Intensivmedizin | 22 |
| Tabelle 15: Vergleich von SAPS II und SAPS 3 | 24 |
| Tabelle 16: Auszug aus dem Katalog für medizinische Einzelleistungen | 26 |
| Tabelle 17: Übersicht und Beschreibung der erhobenen Variablen | 28 |
| Tabelle 18: Gegenüberstellung männlicher und weiblicher Patienten | 41 |
| Tabelle 19: Gegenüberstellung kategorisiert nach Aufnahmeart | 41 |
| Tabelle 20: Gegenüberstellung kategorisiert nach Entlassungsart | 42 |
| Tabelle 21: Gegenüberstellung von Fällen mit ANV und terminaler NINS | 43 |
| Tabelle 22: Gegenüberstellung nach Pathophysiologie des Nierenversagens | 43 |
| Tabelle 23: Gegenüberstellung nach RIFLE-Kategorien | 44 |
| Tabelle 24: Gegenüberstellung von frühem und spätem Dialysebeginn | 45 |
| Tabelle 25: Gegenüberstellung kategorisiert nach Behandlungsjahr | 45 |

1 Einleitung

Die akute Nierenfunktionsstörung (*acute kidney injury*, AKI) stellt ein häufiges Problem in der Medizin dar, das bei etwa 2% aller hospitalisierten Patienten auftritt und jährlich um ca. 11% zunimmt (1). Bei akuten Krankenhauseinweisungen beträgt die Häufigkeit 5-7% (2).

Noch drastischer ist die Situation auf Intensivstationen (*intensive care unit*, ICU), wo bei etwa einem Drittel aller Krankheitsverläufe eine akute Nierenfunktionsstörung auftritt und in etwa 5-14% der Fälle die Anwendung von Nierenersatzverfahren (*renal replacement therapy*, RRT) erfordert (3-7). Aktuelle Studien zeigen, dass bereits eine passagere Nierenfunktionsstörung ohne Dialysepflichtigkeit einen unabhängigen Faktor für erhöhte Letalität darstellt und das Risiko für eine bleibende chronische Niereninsuffizienz signifikant steigt (8-11).

Die Inzidenz der dialysepflichtigen akuten Nierenfunktionsstörung hat sich in der letzten Dekade mehr als verdoppelt und mit der Häufigkeit steigt die Bedeutung dieser Erkrankung für das gesamte Gesundheitssystem. Hintergrund dieser Entwicklung ist neben der steigenden Zahl von invasiven diagnostischen und kurativen Maßnahmen vor allem die demographisch bedingte Zunahme der Risikofaktoren *Alter*, *Komorbidität* und *Nierenvorschädigung* (12-15). Die positiven Effekte der stetigen therapeutisch-technischen Weiterentwicklung stehen somit einem immer schwerwiegender erkrankten Patientengut gegenüber. Dies erklärt die nahezu stagnierenden Mortalitätsraten von Intensivpatienten mit dialysepflichtigem AKI auf einem Niveau von 50-60% in zahlreichen Studien (16).

Eine weitere epidemiologische Entwicklung mit Auswirkung auf das Patientengut von ICUs westlicher Industriestaaten ist die stetig steigende Zahl von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease*, ESRD). Ebendiese Patienten benötigen nicht zuletzt aufgrund der zahlreichen Komorbiditäten gehäuft intensivmedizinische Behandlung (17) und bedingen etwa 1-9% aller Nierenersatztherapien auf ICUs (18).

Patienten mit extrarenaler Indikation zur Nierenersatztherapie bilden den geringsten Anteil der dialysierten Patienten auf Intensivstationen (19).

1.1 Indikationen zur Nierenersatztherapie

Die Indikationsstellung zur Nierenersatztherapie erfolgt insbesondere bei Intensivpatienten sehr individuell. Zwar geben Laborwerte Anhaltspunkte (*Serum-Kreatinin >5 mg/dl, Serum-Harnstoffkonzentration >150 mg/dl*) für einen Therapiebeginn, jedoch kann bei Patienten mit fehlender Symptomatik und der Aussicht auf zeitnahe Besserung der Nierenfunktion mit dem Therapiebeginn zugewartet werden (19).

Sehr unterschiedlich stellt sich die Situation bei beatmeten Patienten mit akuter Nierenfunktionsstörung dar. Diese sollten aufgrund der schweren Erkennbarkeit von Urämiesymptomen spätestens ab einer Serum-Harnstoffkonzentration von 140-150 mg/dl dialysiert werden (19). Eine große prospektive multizentrische Studie zu diesem Thema zeigte eine doppelt so hohe Mortalität bei Intensivpatienten mit AKI, die erst bei einem Serum-Harnstoff >150 mg/dl einer Nierenersatztherapie zugeführt wurden (20).

Die Anforderung an die Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin ist die ausreichende Kontrolle metabolischer Dysbalancen, die durch den Ausfall verschiedener Nierenfunktionen verursacht werden. In der Akutsituation sind folgende renale Funktionen von besonderer Bedeutung:

- Ausscheidung urämischer Toxine
- Kontrolle des Volumenhaushaltes
- Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes
- Elektrolytbalance (21)

Mit der Dauer der akuten Nierenfunktionsstörung steigt die Bedeutung des Verlustes der para- und endokrinen Funktionen der Niere. Aktuelle Studien zeigen erste positive Ergebnisse in experimentellen Versuchen, bei denen zusätzlich zur Entgiftungsfunktion auch endo- und parakrine Funktionen der Niere ersetzt wurden (14).

Die **absoluten Indikationen** für die Durchführung einer Nierenersatztherapie sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Absolute Indikationen für die Durchführung einer Nierenersatztherapie (19)

-
- schwere Hyperkaliämie
 - urämische Neuropathie / Enzephalopathie / Somnolenz / Perikarditis
 - schwere metabolische Azidose (pH <7,1)
 - diuretikaresistente Hypervolämie bei Oligurie
 - schwerste hypertensive Entgleisung
 - vital bedrohliche Überdosierung einer dialysierbaren Substanz
-

Die Anwendung einer Nierenersatztherapie sollte jedoch nicht bis zum Auftreten oben genannter Indikationen hinausgezögert werden, sondern möglichst frühzeitig erfolgen (20).

Eine kürzlich von Thakar et al. durchgeführte internationale Umfrage zur Einleitung von Nierenersatzverfahren bei akuter Nierenfunktionsstörung ergab, dass die Entscheidung zur Nierenersatztherapie nach wie vor in erster Linie subjektiv nach dem klinischen Zustandsbild des Patienten anstatt anhand von Parametern der Azotämie getroffen wird (22).

1.1.1 Akutes Nierenversagen

Der Begriff „akutes Nierenversagen“ (ANV) beschreibt kein einheitliches Krankheitsbild, sondern ist Überbegriff für verschiedene Krankheitszustände wie Folgen einer Harnwegsobstruktion oder auch akute Tubulusnekrose (23). Diese Tatsache ist einer der Hauptgründe dafür, dass bis vor wenigen Jahren keine eindeutige Definition des ANV existierte, sondern über 35 verschiedene Definitionen in der Literatur vorzufinden waren (1).

Seit 2004 gibt es eine einheitlich akzeptierte Definition nach der Konsensus-Konferenz der Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), die so genannten RIFLE-Kriterien (24).

1.1.1.1 Klassifikation nach RIFLE

Die fehlende Vergleichbarkeit des ANV aufgrund der vielen unterschiedlichen Definitionen machte lange Zeit exakte Angaben der Epidemiologie dieses Krankheitsbildes unmöglich. Die Klassifikation nach den RIFLE-Kriterien ermöglicht heute ein viel klareres Bild der Epidemiologie des ANV (1).

Tabelle 2: RIFLE-Kriterien der ADQI (24)

| RIFLE-Kategorie | Kreatinin- u. GFR-Kriterien | Urinvolumen |
|-----------------------------|--|--|
| 1 – Risk | SKr × 1,5 Abnahme eGFR >25% | <0,5 ml/kg/h über 6 Stunden |
| 2 – Injury | SKr × 2 Abnahme eGFR >50% | <0,5 ml/kg/h über 12 Stunden |
| 3 – Failure | SKr × 3 <u>oder</u> ≥4,0 mg/dl bei akutem Anstieg >0,5 mg/dl Abnahme eGFR >75% | <0,3 ml/kg/h über 24 Stunden <u>oder</u> Anurie ≥12 Stunden |
| 4 – Loss | Verlust der Nierenfunktion >4 Wochen | |
| 5 – End-stage renal disease | Verlust der Nierenfunktion >3 Monate | |

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; SKr = Serum-Kreatinin

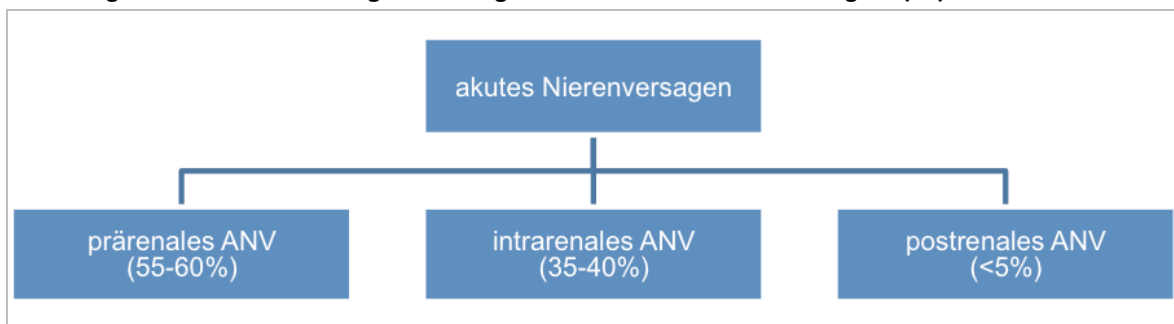
Die in Tabelle 2 abgebildete RIFLE-Klassifikation definiert **drei Schweregrade** der akuten Nierenfunktionsstörung (**Risk, Injury, Failure**), die auf einem relativen Anstieg des Serum-Kreatinins oder einem definierten Zeitraum verminderter Harnausscheidung basieren. Ergänzend weist das Modell **zwei Outcome-Kriterien** (**Loss, End-stage renal disease**) aus, die anhand der Dauer der Nierenersatztherapie bestimmt werden.

Nach der Einführung haben die RIFLE-Kriterien rasch umfangreiche Akzeptanz in der Literatur gefunden und sind neben der ähnlichen AKIN-Klassifikation nach wie vor Standard in der wissenschaftlichen Praxis (11,25-27).

1.1.1.2 Klassische Einteilung

Aufgrund der bereits beschriebenen Heterogenität des Krankheitsbildes wird das ANV pathophysiologisch nach dem Entstehungsort der Erkrankung eingeteilt. Die Übergänge sind hierbei fließend und ein Fortschreiten eines prärenalen oder postrenalen ANV zu einem intrarenalen ANV keine Seltenheit. Gemeinsam ist allen Arten von Nierenversagen der Anstieg der Retentionsparameter Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff (23). Die Häufigkeiten unterschiedlicher Formen des ANV sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Klassische Einteilung und Häufigkeiten des akuten Nierenversagens (28)



Prärenales Nierenversagen

Das prärenale ANV ist die häufigste Ursache einer akuten Nierenschädigung und entsteht aufgrund eines zur Aufrechterhaltung einer normalen GFR inadäquaten renalen Plasmaflusses und intraglomerulären hydrostatischen Druckes (2). Ein prärenales ANV ist nach Normalisierung der renalen Durchblutung prompt reversibel, der tubuläre Aufbau ist dabei strukturell nicht geschädigt. Eine anhaltende schwere Minderperfusion der Nieren kann im Verlauf aber zu einem intrarenalen ANV mit struktureller Nierenschädigung führen (19).

Die häufigsten Ursachen, die zu einem prärenalen Nierenversagen führen, sind in Tabelle 3 angeführt.

Tabelle 3: Ursachen des prärenalen akuten Nierenversagens (28)

| Ursachen | Beispiele |
|--|--|
| Volumenmangelzustände | |
| - akute Blutverluste | Trauma, chirurgische Eingriffe, gastrointestinale Blutungen, Geburtskomplikationen |
| - Flüssigkeitsverluste aus dem Gastrointestinaltrakt | Erbrechen, Durchfälle, Drainagen |
| - Flüssigkeitsverlust über die Nieren | Diuretika, osmotische Diurese, Diabetes mellitus / insipidus, Niereninsuffizienz |
| - Flüssigkeitsverluste in den dritten Raum | Pankreatitis, Peritonitis, Verbrennungen, Crush-Syndrom |
| - fehlende Flüssigkeitszufuhr | Dursten, extreme körperliche Belastung |
| Herzinsuffizienz | |
| - Erkrankungen des Herzens | koronare Herzkrankheit (insbes. Myokardinfarkt), Herzrhythmusstörungen, Herzklappenerkrankungen, Perikardveränderungen |
| - pulmonale Ursachen | Lungenembolie, pulmonale Hypertonie |
| Systemische Vasodilatation | |
| - Medikamente | Antihypertensiva, Narkosemittel, Nachlast senkende Medikamente |
| - andere Ursachen | Sepsis, Lebererkrankungen, anaphylaktische Reaktionen |
| isoliert renale Minderperfusion | |
| - renale Vasokonstriktion | Katecholamine, Hyperkalzämie, Ergotamine, Sepsis, Röntgenkontrastmittel, Cyclosporin |
| - Aufhebung der renalen Autoregulation | ACE-Hemmer, NSAR |
| - hepatorenales Syndrom | |

Intrarenales Nierenversagen

Das intrarenale ANV ist durch eine strukturelle Nierenschädigung gekennzeichnet, womit eine Beseitigung der auslösenden Faktoren nicht zu einer sofortigen Wiedererlangung der Nierenfunktion führt. In der Literatur ist die Häufigkeit des intrarenalen ANV mit 35-40% angegeben (28). Die häufigsten klinischen Umstände, die zu einem intrarenalen Nierenversagen führen, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Ursachen des intrarenalen akuten Nierenversagens (28)

| Ursachen | Beispiele |
|--|---|
| Erkrankungen der großen renalen Gefäße | |
| - Befall der renalen Arterien | Thrombosen, Cholesterinembolien, Thrombembolien, Dissektion, Vaskulitiden |
| - Befall der renalen Venen | Thrombosen, externe Kompression |
| Erkrankung der renalen Mikrovaskulatur und Glomerulopathien | |
| - entzündliche Genese | rapid progressive oder akute Glomerulonephritiden, Vaskulitiden, akute Transplantatabstoßung |
| - gesteigerter Vasotonus | maligner Hypertonus, Röntgenkontrastmittel, Hyperkalzämie, Sklerodermie, Eklampsie |
| - Mikroangiopathien | hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Hyperviskositätssyndrome |
| akute tubuläre Nekrose | |
| - ischämische Schädigung | Störungen des Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen-Haushalts, Hypoxie durch Anämie |
| - toxische Schädigung | exogene Toxine: Antibiotika, Röntgenkontrastmittel, Zytostatika, Ethylenglykol endogene Toxine: Myoglobin, Hämoglobin, Leichtkettenproteine, Harnsäure |
| interstitielle Nephritiden | |
| - allergisch | Antibiotika, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) |
| - infektiös | Bakterien (Leptospiren, Viren (Zytomegalievirus, Hantaan-Virus), Pilze (Candida)) |
| intratubuläre Obstruktionen | |
| | Oxalsäure, Aciclovir, Leichtkettenproteine, Harnsäure, Methotrexat |

Postrenales Nierenversagen

Das postrenale ANV ist durch Störungen des Urinabflusses mit nachfolgendem Anstieg der Nierenparameter charakterisiert. Ursächlich finden sich eine beidseitige Obstruktion der Ureteren oberhalb der Harnblase oder eine Abflussbehinderung in Höhe von Harnblase oder Urethra. Eine einseitige Obstruktion führt nur im Fall einer funktionellen Einzelniere der betroffenen Seite zum akuten postrenalen Nierenversagen (28).

Die häufigsten klinischen Umstände, die zu einem postrenalen Nierenversagen führen, sind in Tabelle 5 angeführt.

Tabelle 5: Ursachen des postrenalen akuten Nierenversagens (28)

| Ursachen | Beispiele |
|--|---|
| Abflussbehinderung im Bereich der Ureteren | |
| - intraluminale Ursachen | Steine, Blutkoagel, Papillennekrosen, Harnsäurekristalle, Sulfonamidkristalle |
| - intramurale Ursachen | Tumoren, postoperative Ödeme nach Ureteroperationen |
| - Kompression | Tumoren, retroperitoneale Fibrose |
| Abflussbehinderung im Bereich der Harnblase | |
| - intraluminale Ursachen | Steine, Blutkoagel |
| - intramurale Ursachen | Blasenkarzinome, neurogene und medikamentöse Blasenentleerungsstörungen |
| - extramurale Ursachen | Benigne Prostatahypertrophie, Prostatakarzinome, Karzinome des kl. Beckens |
| Urethraobstruktion | |
| | Phimosen, Strikturen, Tumoren |

1.1.1.3 Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen

Auf die Besonderheiten bei Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen wird im Kapitel 1.2 eingegangen.

1.1.2 Chronisches Nierenversagen

Das chronische Nierenversagen (CNV) ist die Folge einer irreversiblen Reduktion der Nephronenzahl und durch eine daraus resultierende Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion der Nieren gekennzeichnet (2).

Die häufigsten Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Ätiologie der chronischen Niereninsuffizienz (29)

-
- Diabetische Glomerulopathie (vor allem Diabetes mellitus Typ II)
 - Glomerulonephritiden
 - vaskuläre Nephropathie
 - primäre Glomerulopathie mit Hypertonie
 - vaskuläre und ischämische Nierenerkrankung
 - chronische tubulointerstitielle Erkrankungen (z.B. Analgetikanephropathie)
 - kongenitale Zystennieren
-

1.1.2.1 Klassifikation

Typischerweise entspricht das CNV den Stadien III-V der chronischen Niereninsuffizienz (*chronic kidney disease*, CKD) (2,29). Eine Übersicht über die Stadien der CKD ist in Tabelle 7 angeführt.

Tabelle 7: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (2)

| Stadium | GFR, ml/min/1,73m ² |
|---------|---|
| 0 | >90 mit Risikofaktoren für chronische Niereninsuffizienz |
| I | >90 mit vorhandener Nierenschädigung (z.B. pathologisches Urinsediment) |
| II | 60-89 |
| III | 30-59 |
| IV | 15-29 |
| V | <15 |

GFR = glomeruläre Filtrationsrate

Das Stadium V der chronischen Niereninsuffizienz wird auch terminale Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease*, ESRD) genannt und ist dadurch gekennzeichnet, dass von der Niere normalerweise ausgeschiedene Toxine, Flüssigkeit und Elektrolyte akkumulieren und zum urämischen Syndrom führen. Da dieses Syndrom unbehandelt letal endet, ist zwingend eine

Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Nierentransplantation notwendig (2).

1.1.2.2 Intensivpatienten mit terminaler Niereninsuffizienz

Der Anteil von Patienten mit ESRD auf Intensivstationen wird in der Literatur mit 1-9% angegeben (30-32). Eine britische Multicenter-Studie zeigte einen Anteil von 1,3% Patienten mit ESRD an 170 ICUs (18). Diese Patienten bedürfen aufgrund der zahlreichen Komorbiditäten bedeutend häufiger intensivmedizinischer Behandlung als Patienten ohne chronische Nierenerkrankung (17).

Intensivpatienten mit ESRD weisen zusätzlich zu der überdurchschnittlichen Komorbidität einen höheren Krankheitsschweregrad und eine höhere Mortalität auf. Auch nach statistischer Anpassung der demographischen, physiologischen und Komorbiditäts-Parameter bleibt das schlechtere Outcome bestehen. Bei einer Gegenüberstellung von Intensivpatienten mit ESRD und dialysepflichtigem ANV weisen erstere jedoch eine deutlich niedrigere Mortalität auf (9-26% vs. 25-90%) (17,30).

Die besonderen intensivmedizinischen Herausforderungen bei Patienten mit ESRD sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Intensivmedizinische Herausforderungen bei ESRD (17)

| Herausforderung / Therapieansatz |
|---|
| exaktes Volumen- und Elektrolytmanagement - Therapie von Flüssigkeitsüberladung, Hyperkaliämie, hypotoner Hybernatriämie, Hyperphosphatämie |
| veränderte Pharmakokinetik renal metabolisierter Arzneimittel - Dosisanpassung von Antibiotika, Sedativa, Analgetika, Narkotika uvm. |
| erhöhtes Infektionsrisiko - frühzeitiger Line-Wechsel bei Verdacht auf katheterassoziierten Infekt, steriles Management potentieller Eintrittspforten |
| hohe Prävalenz von multiresistenten Keimen - breite empirische antibiotische Abdeckung bei Infekt |
| Veränderungen der Homöostase - Therapie von renaler Anämie, Substitution |
| verzögerte Wundheilung - professionelles Wundmanagement und Wundprophylaxe |

In Zusammenschau des meist komplexen und schweren Krankheitsbildes der intensivpflichtigen Patienten mit ESRD weist dieses Patientengut eine überaus gute Prognose sowohl bezüglich des ICU-Aufenthaltes als auch nach Entlassung von der Intensivstation auf (17).

1.1.3 Extrarenale Indikationen

Patienten mit nicht-renaler Indikation zur Nierenersatztherapie bilden nur einen geringen Anteil der dialysierten Patienten auf ICUs. Diese Fälle beinhalten

- konservativ nicht beherrschbare Elektrolytentgleisungen
- schwere metabolische Azidose
- Überwässerung, Bilanzierung
- Intoxikation mit dialysierbarem Agens
- Hypo- und Hyperthermie (11)

Neue Untersuchungen propagieren den Einsatz von Nierenersatzverfahren bei septischen Patienten ohne ANV und begründen dies mit der Entfernung immunologisch relevanter Mediatoren aus dem Blutkreislauf. Nach derzeitiger Studienlage kann die Anwendung von Nierenersatzverfahren in der Sepsis abseits von renaler Indikation nicht empfohlen werden, jedoch bedarf es weiterer Forschung, um die Rolle extrakorporaler Verfahren in dieser Indikation zu untersuchen (33-35).

1.2 Nierenersatztherapie auf der ICU

Die zunehmende Häufigkeit von Nierenersatztherapien auf ICUs wurde bereits am Beginn dieser Arbeit erläutert. Abseits dieser Entwicklung ist vor allem die anhaltend hohe Mortalität der Intensivpatienten mit (dialysepflichtigem) ANV der ausschlaggebende Faktor für die umfangreiche Forschung auf diesem Gebiet (1).

Dieses Kapitel bietet eine Übersicht der intensivmedizinischen Besonderheiten der Nierenersatztherapie und deren Einsatz in der Akutmedizin.

1.2.1 Spezifische Ursachen des akuten Nierenversagens

Das im Krankenhaus erworbene ANV ist oft das Resultat mehrerer schädigender Ursachen. Die Nephrotoxizität therapeutischer oder diagnostischer Verfahren in Situationen mit herabgesetztem effektivem Blutvolumen impliziert häufig die Entwicklung eines ANV. Besonders gefährdet sind ältere Patienten mit hoher Prävalenz einer Arteriosklerose der Nierenarterien (29).

Das Patientengut von ICUs unterscheidet sich nicht nur aufgrund des Schweregrades der Erkrankung, sondern auch hinsichtlich der Häufigkeiten von Diagnosen und (Ko-)Morbiditäten von anderen medizinischen Bereichen. Diese Tatsache führt dazu, dass bei Intensivpatienten ein (dialysepflichtiges) ANV besonders häufig in bestimmten Konstellationen auftritt.

Sepsis

In der Intensivmedizin tritt ein ANV am häufigsten im Rahmen einer Sepsis auf (36). Septische Patienten entwickeln in 30-60% der Fälle ein ANV und weisen in diesem Zusammenhang eine erhöhte Mortalität (31-75%) im Vergleich zu septischen Patienten ohne ANV (25-45%) auf. Zusätzlich wurde das ANV in diesem Zusammenhang als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität identifiziert (37-44). Innerhalb der letzten Jahre kam es zu einem fundamentalen Umdenken in der Auffassung des ANV vom Einzelorganversagen hin zu einem Syndrom mit massiven systemischen Auswirkungen (45).

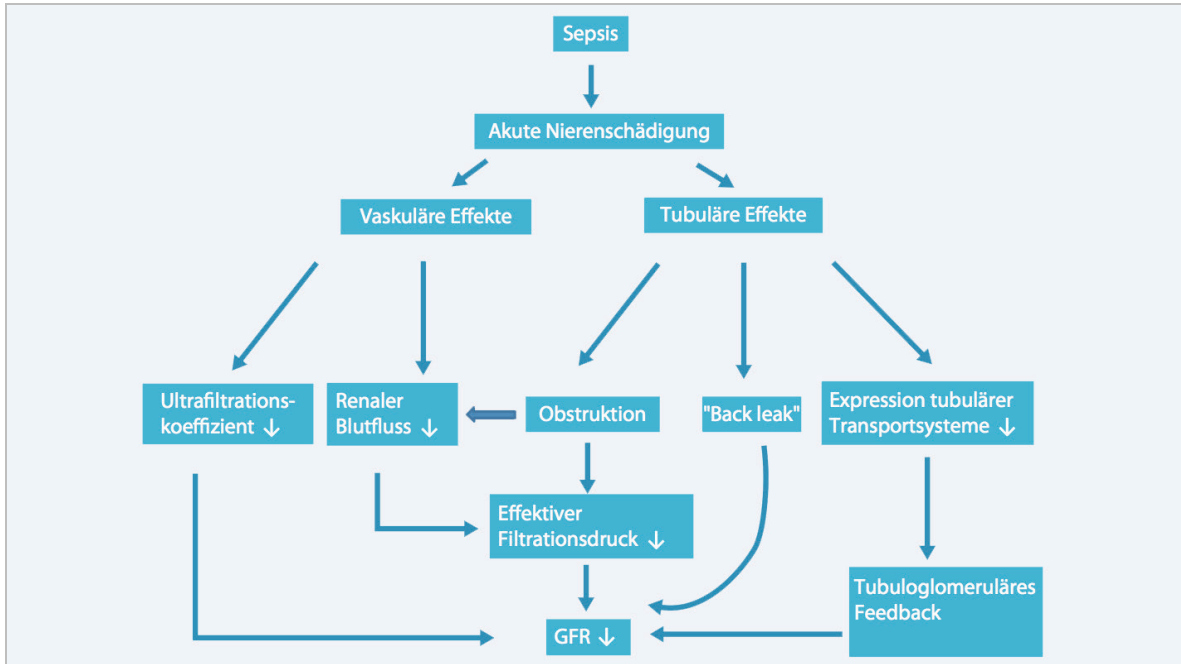
Pathophysiologisch kommt es bei der Sepsis zu einer Schädigung der Nieren durch vielerlei Ursachen. Durch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine erfolgt eine überschießende Synthese von Stickstoffmonoxid (NO), was zu einer

generalisierten Vasodilatation mit Abfall des systemischen vaskulären Widerstands und konsekutiver arterieller Hypotonie mit Reduktion des renalen Blutflusses führt. Dieses Szenario ist charakteristisch für den septischen Schock mit Abfall des arteriellen Mitteldrucks trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr. Da in großen multizentrischen Studien trotz Gabe von unspezifischen Stickstoffmonoxid-Synthase-Inhibitoren keine Verbesserung des Outcomes beobachtet wurde (46), sind weitere molekulare Signalwege an der Entstehung des ANV im Rahmen einer Sepsis anzunehmen. Aktuell geht man davon aus, dass der Abfall der GFR während der Sepsis biphasisch verläuft: innerhalb der ersten 48 Stunden scheinen vaskuläre Effekte für die sinkende GFR verantwortlich zu sein, danach treten lokale Ischämie, Tubuludysfunktion und toxische Schädigungen der Nieren in den Vordergrund (*siehe Abbildung 2*) (45,47).

Das im Anfangsstadium vorherrschende prärenale Nierenversagen im Sinne einer Hypovolämie und daraus resultierender renaler Ischämie führt somit in Kombination mit prolongiert vorhandenen proinflammatorischen Mediatoren zum intrarenalen Nierenversagen, da die Tubuluszellen nicht nur in ihrem Funktionsstoffwechsel, sondern bei andauerndem Schockzustand auch in ihrem Strukturstoffwechsel beeinträchtigt werden.

Oft können iatrogene Maßnahmen im Rahmen einer Sepsistherapie (z.B. Antibiotika) synergistisch zum ANV beitragen (29,45).

Abbildung 2: Pathophysiologie des septischen ANV (45)



GFR = glomeruläre Filtrationsrate

Oberstes Therapieziel beim septischen ANV ist die Erhöhung des systemischen Perfusionsdrucks als Surrogatparameter für eine Stabilisierung des Kreislaufs (als Indiz für ausreichende Sauerstoffversorgung auf zellulärer Ebene) (45).

Polytrauma

Polytraumatisierte Patienten stellen etwa 2% der Patienten mit ANV auf gemischt medizinisch-operativen Intensivstationen dar (5). Die Inzidenz des ANV nach Polytraumatisierung beträgt in der spärlich vorhandenen Literatur 0,5-8% (48,49). Eine kürzlich von Skinner et al. durchgeführte retrospektive Untersuchung an einer Level 1 Trauma-ICU zeigte eine Inzidenz des ANV von 15% und eine Dialysenotwendigkeit in 6% der Fälle. Die Mortalität der Traumapatienten mit ANV betrug 57% (50).

Die Ätiologie der Nierenschädigung bei traumatologischen Intensivpatienten ist vielfältig: hypovolämischer Schock, Rhabdomyolyse, Sepsis, direktes Nierentrauma, Hypothermie, abdominelles Kompartmentsyndrom, Verbrennung, iatrogene Noxen (Röntgenkontrastmittel, nephrotoxische Medikation) (49-51).

Große regionale Unterschiede lassen sich zum Teil durch das Auftreten von Naturkatastrophen wie Erdbeben erklären, bei denen das sog. Crush-Syndrom

(Rhabdomyolyse mit konsekutivem Nierenversagen) zu einem ANV führen kann (29,52).

Ausgedehnte Operationen

Operationen mit erheblichem Blutverlust und prolongierter intraoperativer Hypotonie stellen ein hohes Risiko für die Entstehung eines postoperativen ANV dar. Die Häufigkeit eines ANV nach kardiochirurgischen Eingriffen wird mit 5-30% angegeben (53-55). Bei ca. 1% der herz- und gefäßchirurgischen Eingriffe tritt eine dialysepflichtige Nierenfunktionsstörung auf, bei großen intraperitonealen Eingriffen scheint die Häufigkeit ebenfalls in diesem Bereich zu liegen (2,56).

Pathophysiologisch sind intra- und perioperative Hypotonie bzw. Ischämie (Blutverlust, Flüssigkeitsverschiebungen in den dritten Raum, suprarenale Klemmung der Aorta) zu nennen. Weitere Mechanismen stellen Massivtransfusionen mit folgender Hämolyse und Atheroembolien insbesondere nach intravasaler Katheteruntersuchung und Kanülierung der Aorta dar (2,29,55).

Häufige perioperative Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV sind in Tabelle 9 angeführt.

Tabelle 9: Risikofaktoren für postoperatives akutes Nierenversagen (2)

| | |
|---|---|
| - vorbestehende chronische Niereninsuffizienz | - Notfalleingriffe |
| - Alter | - Kontrastmittelapplikation |
| - Diabetes mellitus | - prolongierter kardiopulmonaler Bypass |
| - Herzinsuffizienz | - Massivtransfusion |

Hypovolämie / Hämorrhagie

Zu dieser Kategorie zählen nicht-traumatische Krankheitsbilder, die über eine prolongierte absolute oder relative Hypovolämie zu einem prärenalen ANV führen können. Beispiele hierfür sind atraumatische Blutungen und Exsikkose.

acute-on-chronic-Nierenversagen

Einen der größten Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV stellt das Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz dar (12-15). Dieses Risiko steigt mit dem Stadium der chronischen Niereninsuffizienz. Oftmals lässt sich bei Intensivpatienten neben einer bekannten Vorschädigung der Nieren keine spezifische Ursache für ein ANV erheben. Zur Diagnose können neben der

Anamnese das Vorliegen verkleinerter Nieren in der Sonographie richtungsweisend sein (29).

Intoxikationen

Intoxikationen mit einem dialysierbaren Agens stellen eine seltene Indikation für die Anwendung von Nierenersatzverfahren dar. In der Literatur finden sich nahezu keine Daten zur Epidemiologie dieser Dialyseindikation. Eine Studie von Holubek et al. zeigt eine beinahe Verdreifachung der Anwendungshäufigkeit extrakorporaler Toxinelimination im Zeitraum zwischen 1985 und 2005. Die häufigsten Intoxikationen mit Dialysenotwendigkeit in diesem Zeitraum waren Ethylenglykol und Lithium (57).

Eine Übersicht dialysierbarer Toxine sowie das zu bevorzugende Dialyseverfahren ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Toxine mit Möglichkeit der extrakorporalen Elimination (58)

| intermitt. HD | CRRT | Hämoperfusion | Plasmapherese |
|---|--|---|---------------|
| - Lithium - Ethylenglykol - Methanol - Salizylate - Valproinsäure - Metformin - Theophyllin | - Lithium ¹ - Theophyllin ¹ - Valproatsäure ¹ - Metformin ¹ | - Carbamazepin - Theophyllin - Paraquat | - Phalloide |

CRRT = continuous renal replacement therapy = kontinuierliche Nierenersatztherapie; HD = Hämodialyse

¹ Hämodialyse zu bevorzugen sofern es die hämodynamische Situation erlaubt

Viel häufiger als die Intoxikation mit dialysierbarem Agens erfordern direkte Nierenschädigungen durch Nephrotoxine ein Nierenersatzverfahren.

Ein Auszug der häufigsten nierenschädigenden Substanzen ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Exogene und endogene Nephrotoxine (2)

| Ursachen | Beispiele / Ursachen |
|------------------------------|--|
| exogene Nephrotoxine | |
| - Kontrastmittel | jodhaltige Substanzen, Gadolinium |
| - antimikrobielle Substanzen | Aminoglykoside, Amphotericin B, Vancomycin, Aciclovir, Foscarnet, Pentamidin, Cidofovir, Penicilline, Cephalosporine, Chinolone, Sulfonamide, Rifampicin |
| - Chemotherapeutika | Cisplatin, Carboplatin, Ifosfamid, Mitomycin C, Gemcitabin |
| - Toxine i.e.S. | Ethylenglykol, Diethylenglykol, Aristolochiasäure |
| endogene Nephrotoxine | |
| - Myoglobin | Rhabdomyolyse |
| - Hämoglobin | Hämolyse (z.B. Massivtransfusionen) |
| - Harnsäure | Tumorlysesyndrom |
| - Myelomleichtketten | multiples Myelom |

i.e.S. = im engeren Sinn

Harnabflussstörungen

Eine Obstruktion der ableitenden Harnwege mit konsekutivem ANV ist ein seltenes Krankheitsbild auf ICUs. Der Einsatz von Nierenersatzverfahren ist aufgrund der meist frühen kausalen Therapie nur in Einzelfällen notwendig. Diagnostisch ist der typische Befund durch große, geschwollene Nieren mit echoarmer Demarkierung der Markpyramiden gekennzeichnet (19,29).

1.2.2 Vaskulärer Zugang bei Nierenersatztherapie

Ein gut funktionierender vaskulärer Zugang ist ein entscheidender Faktor bei der Durchführung einer Nierenersatztherapie. Für die Wahl des Gefäßzugangs sind Faktoren wie Patientenalter, Vorliegen eines ANV oder CNV, voraussichtliche Therapiedauer, Gefäßstatus sowie Zutrittsmöglichkeiten zu berücksichtigen (19).

In der intensivmedizinischen Praxis werden meist **großlumige Doppel- oder Tripellumenkatheter** in den Größen 11-13 French verwendet, die mittels Seldinger-Technik in großlumige Venen eingebracht werden. Getunnelte und gecuffte Katheter weisen geringere Langzeitinfektionsraten auf und sollten bei zu erwartender prolongierter Dialysebehandlung (über drei Wochen) in Betracht gezogen werden (19,59).

Als primärer **Implantationsort** wird die rechte V. jugularis interna empfohlen. In der Literatur wird die Punktion der Jugularvenen unter Ultraschallkontrolle als sicherste und komplikationsärmste Methode beschrieben. Die Vv. femorales sind als zweite Wahl beschrieben und eine Punktion der Vv. subclaviae sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen. Grund hierfür ist das erhöhte Risiko einer terminaler Niereninsuffizienz nach ANV und die nach subclavialem Zugang mit oftmaligen

venösen Stenosen auftretenden Probleme bei der späteren Anlage eines Dialyseshunts bedingen (21,59,60).

Vor- und Nachteile der verschiedenen Lokalisationen von Dialysekathetern sind in Tabelle 12 angeführt.

Tabelle 12: Vor- und Nachteile verschiedener Implantationsorte (21)

| Lokalisation | Vorteile | Nachteile |
|-----------------------|--|--|
| Vv. jugulares | Gefahr der Fehllage gering | arterielle Fehlpunktion |
| Vv. subclaviae | einfache Punktion auch bei Volumenmangel, geringe Infektionsgefahr | Stenosierung der V. subclavia, arterielle Fehlpunktion, Pneumothorax |
| Vv. femorales | einfache Punktion | hohe Infektionsrate, Perforationsgefahr der Vv. iliacae |

Eine häufige Komplikation im Zusammenhang mit Dialysekathetern stellt die akute Katheterinfektion dar, die durch hygienisch einwandfreien Umgang bei der Implantation und Bedienung jedoch deutlich reduziert werden kann. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten einer Infektion beträgt ca. 2-4 Wochen (29). Eine Limitierung der Liegedauer im Sinne einer Infektionsprophylaxe wird nicht empfohlen (21,29,60).

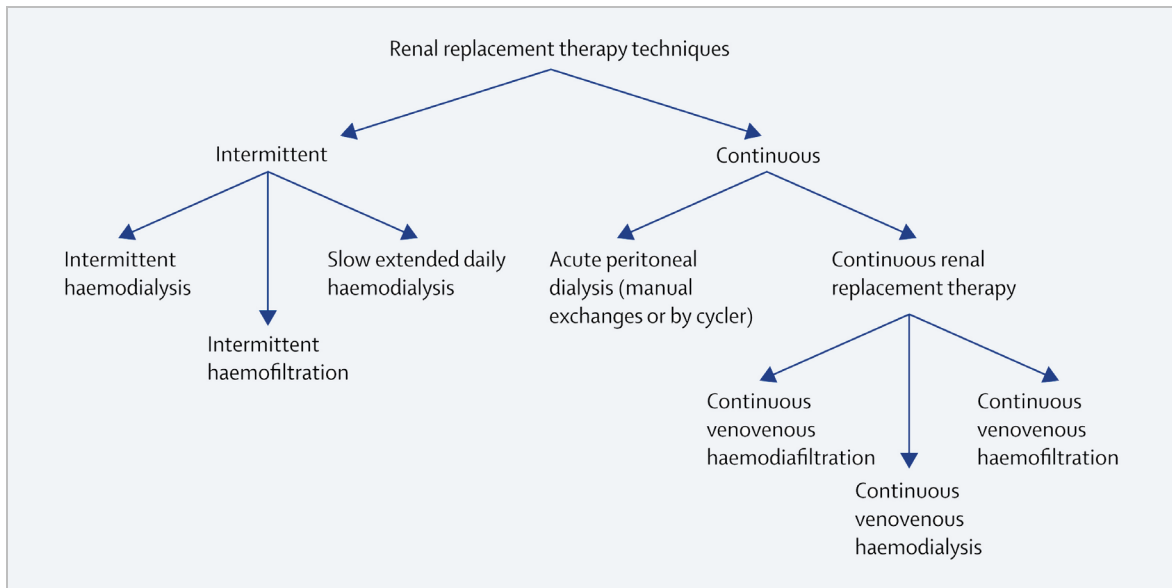
Die Neuanlage arterio-venöser Shunts oder die Verwendung bestehender arterio-venöser Fisteln spielt beim dialysepflichtigen Intensivpatienten insbesondere bei kontinuierlichem Nierenersatzverfahren keine Rolle.

1.2.3 Kontinuierliche Nierenersatzverfahren

Kontinuierliche Nierenersatzverfahren (*continuous renal replacement therapy*, CRRT) zeichnen sich im Vergleich zur intermittierenden Hämodialyse (IHD) durch eine höhere hämodynamische Stabilität sowie präzisere Kontrolle des Volumen- und Säure-Basen-Haushaltes aus (61). Da ein ANV bei Intensivpatienten häufig im Rahmen von Krankheitsbildern mit kardiozirkulatorischer Instabilität (Sepsis, Multiorganversagen, etc.) vorliegt, hat sich die kontinuierliche Form des Nierenersatzverfahrens in der Akutmedizin etabliert (62). Auch bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck werden aufgrund der besseren Steuerung der Plasmaosmolarität kontinuierliche Verfahren empfohlen (63). Wie bei konventioneller Dialyse liegt auch bei kontinuierlichen Ersatzmodi die Obergrenze der dialysierbaren Moleküle bei ca. 65000-70000 kD.

Eine Übersicht aller Formen der Nierenersatztherapie ist in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Modalitäten der Nierenersatztherapie (15)



Obwohl der Begriff „Dialyse“ im klinischen Sprachgebrauch als Oberbegriff für alle Formen der Nierenersatzverfahren gebraucht wird, versteht man unter „Dialyse“ im engeren Sinne nur jene Behandlungsformen, bei denen Substanzen mittels Diffusion dem Blut entzogen werden. In Abgrenzung dazu erfolgt bei der Hämofiltration der Stofftransport konvektiv. Das Verfahren der Hämodiafiltration verbindet die Eigenschaften beider Varianten (29).

Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVHF)

Bei der CVVHF wird Flüssigkeit mitsamt kleinen und großen Molekülen über eine semipermeable Membran durch konvektive Kräfte aus dem Plasma gefiltert (Ultrafiltrat). Da zu starker Flüssigkeitsentzug zu einem übermäßigen Hämatokritanstieg führt, sollten nicht mehr als 20% des Plasmavolumens entzogen werden. Der Großteil des Ultrafiltrats muss über getrennten Flüssigkeitsersatz kompensiert werden (Substitut). Das Substitut kann vor (Prädilutionsmethode) oder nach (Postdilutionsmethode) der Filtrierung zugeführt werden. Der Vorteil der Prädilution ist eine geringere Thrombosierungsrate des Hämofilters, da es zu geringerer Hämokonzentration kommt. Der Nachteil der Prädilution liegt in der geringeren Clearance aufgrund des Verdünnungseffekts (11,62).

Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD)

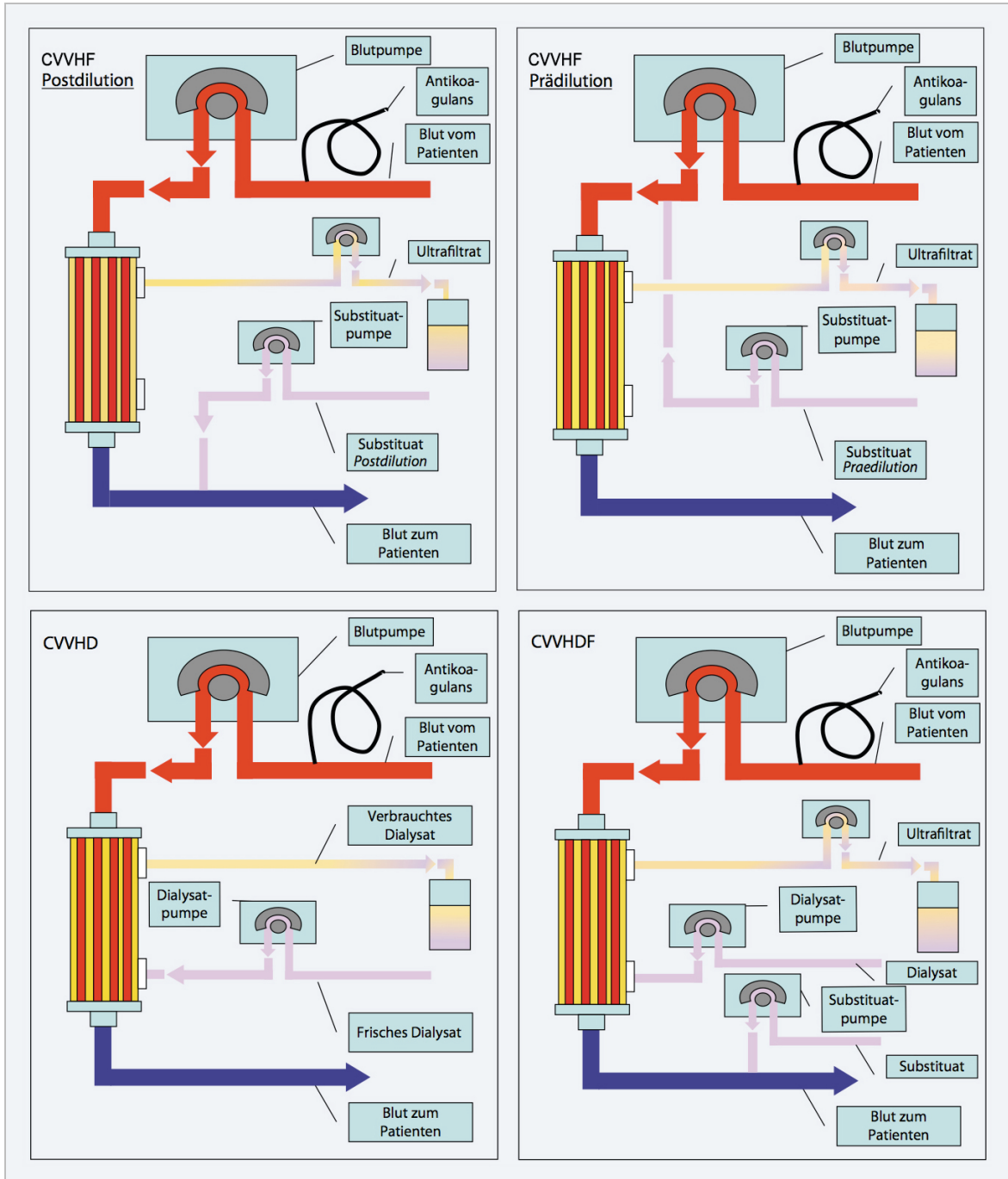
Bei der CVVHD wird das Blut wie bei der konventionellen Dialyse an einer möglichst großflächigen semipermeablen Membran am Dialysatstrom vorbeigeleitet, wobei es zu einem Stoffaustausch durch Konzentrationsunterschied kommt. Mit der Steigerung des Dialysatflusses kann die Elimination mittels Diffusion gesteigert werden (62).

Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF)

Die CVVHDF kombiniert Konvektion und Diffusion und bietet somit die Vorteile beider Verfahren. Bei begrenztem Blutfluss und damit begrenzter Filtrationsmenge ermöglicht der Dialysatfluss eine Steigerung der Clearance v.a. niedermolekularer Stoffe (62).

Abbildung 4 zeigt eine schematische Darstellung der kontinuierlichen veno-venösen Nierenersatzverfahren.

Abbildung 4: Schemata der kontinuierlichen veno-venösen Nierenersatzverfahren (62)



Die Differentialindikation einzelner Verfahren hängt vom gewünschten Flüssigkeitsentzug und dem Clearance-Ziel für klein- und großmolekulare Stoffe ab. Gleichmaßen müssen die vorherrschende hämodynamische Situation und der verfügbare vaskuläre Zugang berücksichtigt werden (64).

In der Literatur zeigt sich der Trend, schwerkranke Patienten mit kontinuierlichen Nierenersatztherapien zu behandeln, jedoch gibt es derzeit keinen Hinweis auf

eine Überlegenheit eines einzelnen Verfahrens (kontinuierlich wie intermittierend) hinsichtlich der Mortalität. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass eine CRRT im Vergleich zur IHD mit höherer Rate an Erholung der Nierenfunktion einhergeht (62,63,65,66).

1.2.4 Antikoagulation

Bei extrakorporalen Nierenersatzverfahren kommt es zum Kontakt des Blutes mit körperfremden Oberflächen, woraus die Aktivierung der Gerinnungskaskade und damit eine Thrombosierung im extrakorporalen Kreislauf resultiert. Das Ausmaß dieser Reaktion hängt unter anderem von Filtertyp, dessen Größe, Geometrie und chemischer Zusammensetzung, aber auch von strömungsmechanischen Faktoren ab (67,68).

Auf Intensivstationen stellt sich diese Situation noch schwerwiegender dar, da oftmals bei diesen Patienten das Gleichgewicht der Gerinnung im Sinne einer Prokoagulation verschoben ist (z.B. bei Sepsis, Trauma). Die Folge ist ein frühzeitiger Verschluss des Filters mit daraus resultierendem Blutverlust, hohem Arbeitsaufwand, gleichzeitig deutlich verminderte Effektivität der Behandlung (62). Deshalb muss wie bei der intermittierenden Dialyse die Gerinnung unterdrückt werden.

Das bei IHD und CRRT zur Gerinnungshemmung oftmals eingesetzte Heparin (bei CRRT nur unfraktioniertes Heparin) führt zu potenter systemischer Antikoagulation, ist aber gleichzeitig verantwortlich für die Hauptkomplikation bei kontinuierlichem Nierenersatzverfahren. Im Vergleich zur IHD kommt es unter Heparinisierung bei CRRT signifikant gehäuft zu Blutungskomplikationen (69). Ein weiteres intensivmedizinisches Problem im Zusammenhang mit der Heparinisierung stellt die Entwicklung einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) dar. Als Folge hat sich in den letzten Jahren bei CRRT die regionale Antikoagulation mit Citrat etabliert (62).

Eine Übersicht der bei Nierenersatztherapie einsetzbaren Antikoagulantien ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Antikoagulantien bei extrakorporaler Blutzirkulation (21)

| Wirkstoffgruppe | Beispiele |
|-----------------------------|--|
| niedermolekulare Heparine | Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Tinzaprin |
| Heparinoide | Danaparoid, Fondaparinux |
| Prostanoide | Prostazyklin PGI ₂ , Prostaglandin E ₁ |
| direkte Thrombininhibitoren | Argatroban, Hirudin |

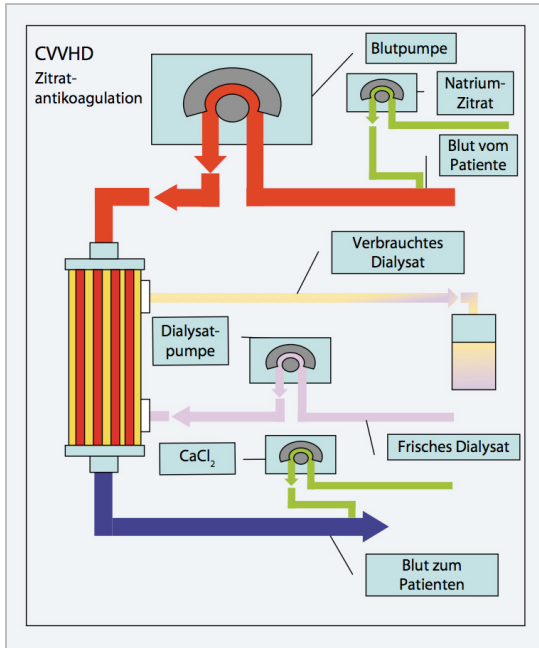
Regionale Antikoagulation mit Citrat

Das Funktionsprinzip der Gerinnungshemmung mittels Citrat basiert auf dessen Komplexbildung mit ionisiertem Kalzium im Blut. Dies führt zu einer Blockade der plasmatischen Gerinnung. Am Beginn des extrakorporalen Kreislaufs (arterielles Ende) wird kontinuierlich Citrat zugeführt, um die Konzentration des ionisierten Kalziums im extrakorporalen Kreislauf auf Werte von 0,2-0,4 mmol/L abzusenken (siehe Abbildung 5). Am venösen Ende des extrakorporalen Kreislaufs wird Kalzium in Form von Kalziumchlorid (CaCl₂) bis zum Erreichen von Kalziumspiegeln von 1,1-1,2 mmol/L substituiert, woraus normale Blutgerinnung im Patientenkreislauf resultiert.

Vorteil dieser Antikoagulation ist eine regionale Gerinnungshemmung mit signifikant verlängerter Filterstandzeiten bei minimalem Blutungsrisiko für den Patienten (21,62,70). Eine Studie von Oudemans-Van Straaten et al. an 215 Patienten zeigte eine signifikant niedrigere Mortalität bei Patienten mit Citratantikoagulation im Vergleich zu konventioneller Antikoagulation. Dies konnte jedoch nur teilweise auf eine verringerte Blutungskomplikation zurückgeführt werden, weshalb auch abseits der Reduktion des Blutungsrisikos weitere Effekte der Antikoagulation durch Citrat mortalitätsmindernd angenommen werden (71).

Als Nachteil der Antikoagulation mit Citrat ist die Notwendigkeit einer engmaschigen Kontrolle zur frühzeitigen Erkennung von Störungen anzuführen. Dies betrifft vorrangig Kalziumhaushalt, Hypomagnesiämie, metabolische Alkalose oder Hypernatriämie (21,62). In der klinischen Praxis sind im Zusammenhang mit dieser komplexen Behandlungsmethode spezielles Training des Personals und entsprechende Monitoring-Protokolle notwendig, um die Vorteile dieser Therapie ausschöpfen zu können (72).

Abbildung 5: Schematische Darstellung der Citrat-Antikoagulation (62)



1.3 Intensivmedizinische Scoringssysteme

Die in der Intensivmedizin angewandten Scoringssysteme können hinsichtlich ihrer Zielgröße in die drei großen Gruppen *Outcome*, *Grad der Organdysfunktion* und *Therapieaufwand* eingeteilt werden (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Scoringssysteme in der Intensivmedizin (73)

| Zielgröße | Scoringssystem |
|----------------------------------|---|
| Outcome | Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) |
| | Simplified Acute Physiology Score (SAPS) |
| | Mortality Probability Model (MPM) |
| Grad der Organdysfunktion | Logistic Organ Dysfunction Score (LODS) |
| | Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) |
| | Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) |
| Therapieaufwand | Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) |
| | Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score (NEMS) |
| | Nursing Activities Score (NAS) |

Das Ziel von Scoringssystemen ist die Stratifizierung von Patienten hinsichtlich des Schweregrades ihrer Erkrankung, um die Vergleichbarkeit von Patientengruppen zu ermöglichen (73).

Der Simplified Acute Physiology Score (SAPS)

Der SAPS wurde 1984 in seiner ersten Version in Frankreich entwickelt und benutzte 14 Parameter (13 physiologische Variablen und Alter), um die Mortalität bei Intensivpatienten einzuschätzen (74).

1993 wurde der SAPS II eingeführt, der 17 Variablen (12 physiologische Variablen, Alter, Aufnahmeart, 3 Variablen zu Grunderkrankungen) zur Berechnung der Mortalitätswahrscheinlichkeit verwendete. Die Entwicklung des SAPS II-Algorithmus erfolgte anhand von Daten aus 137 ICUs in 12 Ländern (75).

Die aktuelle Version des SAPS ist die seit 2005 vorliegende Version 3 und enthält 20 Variablen. Das Berechnungsmodell basiert auf Daten von 303 ICUs in 35 Ländern. Ein deutlicher Unterschied zu den Vormodellen ist, dass nur noch physiologische Parameter 1 Stunde vor bzw. nach der ICU-Aufnahme berücksichtigt werden. Bei SAPS und SAPS II wurden die „schlechtesten“ Werte innerhalb von 24 Stunden nach ICU-Aufnahme zur Berechnung herangezogen. Neu beim SAPS 3 sind außerdem regional angepasste Berechnungsmodelle für sieben geographische Regionen (76).

In einer Studie von Metnitz et al. wurde die Performance des SAPS 3 an österreichischen ICUs überprüft und eine Überschätzung der Mortalität festgestellt. Als Lösungsansatz wurde ein regionales Berechnungsmodell für Österreich entworfen (77). In mehreren Studien hat sich der SAPS 3 bisher als präziser oder zumindest gleichwertig im Vergleich mit dem SAPS II erwiesen (78-80).

Ein Vergleich von SAPS II und SAPS 3 ist in Tabelle 15 dargestellt.

Validität von Scoringsystemen

Alle Scoringsysteme wurden zur Anwendung bei gemischtem ICU-Patientengut entwickelt, weshalb die Validität bei der Anwendung an Subgruppen stets zu hinterfragen ist. Die stetige Veränderung des intensivpflichtigen Patientenguts bedingt zusammen mit neuen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten eine regelmäßige Anpassung sämtlicher Scoringsysteme.

Schließlich ist noch zu betonen, dass verschiedene Scores nicht als Konkurrenzmodelle, sondern vielmehr als gegenseitige Ergänzung gesehen werden sollten (73).

Tabelle 15: Vergleich von SAPS II und SAPS 3 (74,75)

| | SAPS II | SAPS 3 |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Variablen | 17 | 20 |
| - Alter | ja | ja |
| - Vorerkrankungen | 3 | ja |
| - Aufenthaltsdauer vor ICU | - | ja |
| - Zutransferierung | - | ja |
| - Therapiemaßnahmen vor ICU | - | ja |
| - Aufnahmetyp | - | ja |
| - Aufnahmegrund | ja | ja |
| - chirurgischer Status | - | ja |
| - anatomische Lokalisation | - | ja |
| - akute Infektion | - | ja |
| - Glasgow Coma Scale | ja | ja |
| - Herzfrequenz | ja | ja |
| - systolischer Blutdruck | ja | ja |
| - Körpertemperatur | ja | ja |
| - Leukozyten | ja | ja |
| - Thrombozyten | - | ja |
| - Serum-Bilirubin | ja | ja |
| - Serum-Kreatinin | - | ja |
| - pH-Wert | - | ja |
| - Oxygenation | ja | ja |
| - Serum-Harnstoff | ja | - |
| - Serum-Natrium | ja | - |
| - Serum-Kalium | ja | - |
| - Serum-Bicarbonat | ja | - |
| - Hamvolumen | ja | - |
| Erhebungszeitraum | 24 Stunden ab ICU-Aufnahme | ICU-Aufnahme ±1 Stunde |
| Wertebereich | 0-163 | 0-217 |
| Berechnungsmodelle für die Mortalitätswahrscheinlichkeit | einheitliche Formel | zusätzlich regionale Formeln |

1.4 Fragestellung und Studienziele

Die vorliegende Arbeit untersucht das Patientenkollektiv der Anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Graz in Bezug auf extrakorporale Nierenersatzverfahren in Form einer retrospektiven monozentrischen Studie. Ziel ist die Erhebung von Inzidenz, Indikation sowie technischen und patientenbezogenen Details zur extrakorporalen Nierenersatztherapie. Am Ende wird die errechnete Mortalitätswahrscheinlichkeit mit der tatsächlichen Mortalität des Patientenkollektivs verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenselektion

Die vorliegende Studie wurde an der Anästhesiologischen Intensivstation der Abteilung für Allgemeine Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Graz durchgeführt.

Als Beobachtungszeitraum wurde ein Zeitrahmen von 3 Jahren vom 01.01.2010 bis 31.12.2012 festgelegt.

Primär erfolgte die Erhebung aller auf der Anästhesiologischen Intensivstation in diesem Zeitraum aufgenommenen Fallzahlen anhand der im Krankenhausinformationssystem openMEDOCS® (Medical Documentation and Communication System) gespeicherten Daten.

Patient und Fall

Zum besseren Verständnis soll an dieser Stelle eine kurze Bemerkung zu dem in der Steirischen Krankenhausanstalten Ges. m. b. H. (KAGes) verwendeten Krankenhausinformationssystem openMEDOCS® gemacht werden: bei Aufnahme (ambulant oder stationär) wird jedem Patienten eine eindeutige Fallzahl zugeordnet. Diese Fallzahl bleibt im Zuge eines Spitalaufenthalts gleich, auch wenn während dieses Aufenthalts ein Übergang vom ambulanten zum stationären Fall, ein Wechsel der Station oder eine Transferierung an andere Abteilungen erfolgt.

Anschließend wurden jene Fallzahlen ermittelt, in deren Dokumentation der medizinischen Einzelleistungen ein extrakorporales Nierenersatzverfahren (*siehe Tabelle 16*) aufschien und diese Leistung von der Anästhesiologischen Intensivstation erbracht wurde. Im definierten Zeitraum ergab dies eine Anzahl von 169 Fällen.

Wurde ein Patient während eines Spitalaufenthalts (und somit unter der gleichen Fallzahl) auf der Anästhesiologischen Intensivstation wiederaufgenommen, wurden nur Aufenthalte, bei denen die Leistung eines extrakorporalen Nierenersatzverfahrens erbracht wurde, in der Datenerhebung berücksichtigt. Insgesamt erfolgte in 13 der 169 Fälle eine Wiederaufnahme auf der Anästhesiologischen Intensivstation, jedoch kam es in keinem dieser Fälle bei *beiden* Aufenthalten zur Anwendung einer Nierenersatztherapie. Weiters konnte bei Überprüfung der Daten festgestellt werden, dass keinem Patienten mehrere Fallzahlen zugeordnet werden konnten. Somit entsprechen die 169 erhobenen

Fälle 169 verschiedenen Patienten, die das Gesamtkollektiv der Studie vor Anwendung der Ausschlusskriterien bilden.

Tabelle 16: Auszug aus dem Katalog für medizinische Einzelleistungen (MEL) des Österreichischen Bundesministeriums für Gesundheit

| MEL-Code | Bezeichnung |
|-----------------|---|
| FV010 | Peritonealdialyse |
| FV020 | chronische Hämodialyse |
| FV030 | akute Hämodialyse |
| FV040 | Hämodiafiltration |
| FV050 | intermittierende Hämofiltration |
| FV060 | kontinuierliche Hämofiltration |
| FV045 | Hämodialyse / Hämodiafiltration / Hämofiltration ¹ |

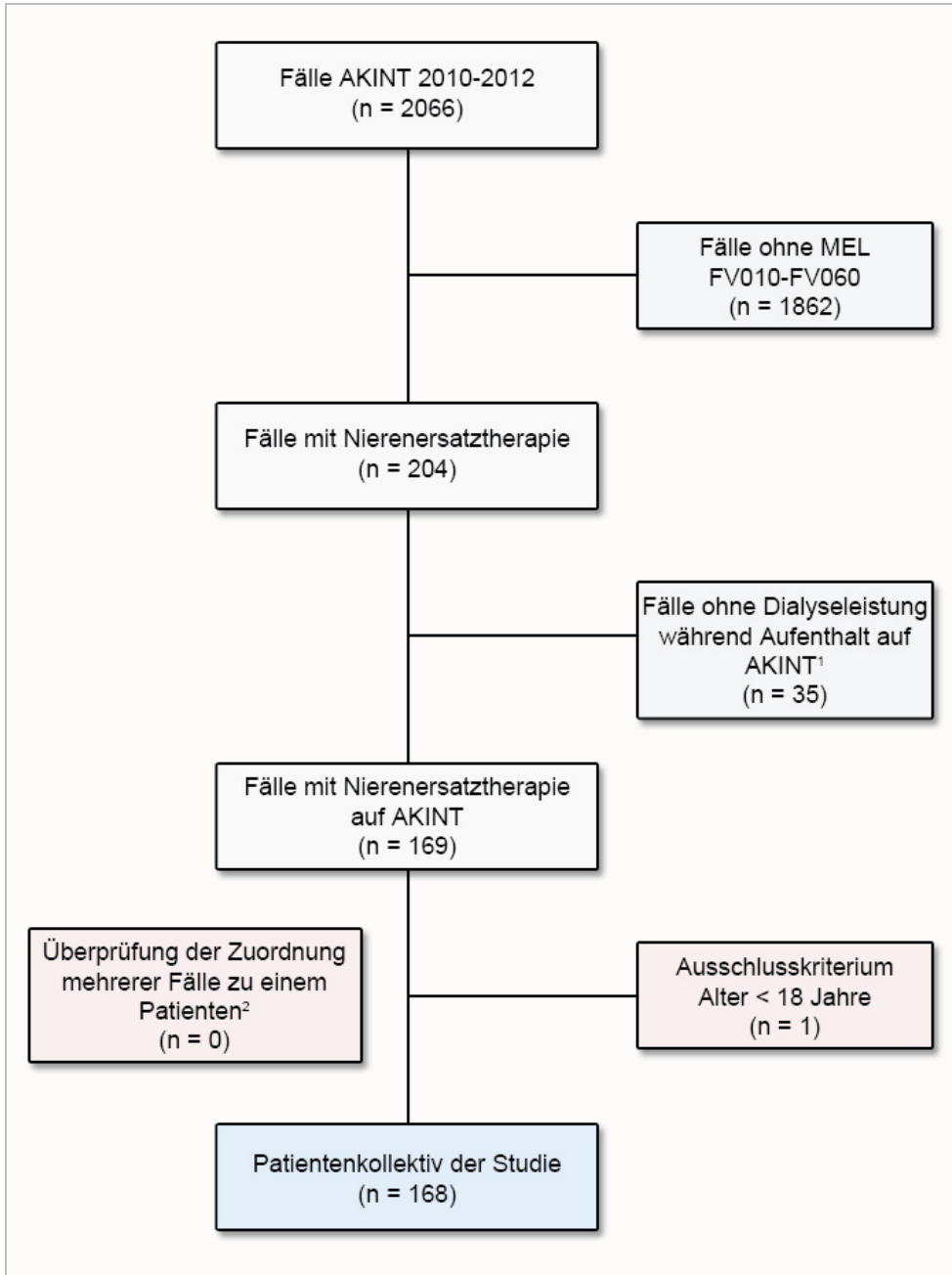
¹ im MEL-Modell 2013 wurden die Leistungen FV020 bis FV060 zur Leistung FV045 zusammengefasst

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterium wurde die Anwendung eines Nierenersatzverfahrens im Rahmen des Aufenthalts an der Anästhesiologischen Intensivstation festgelegt. Als einziges Ausschlusskriterium wurde ein Alter bei Aufnahme auf der Intensivstation unter 18 Jahren definiert.

In Abbildung 6 ist der Prozess der Patientenselektion unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt.

Abbildung 6: Prozess der Patientenselektion und Anwendung des Ausschlusskriteriums



AKINT = Anästhesiologische Intensivstation

¹ Dialyseleistungen wurden im Rahmen des Spitalaufenthalts von anderen Abteilungen erbracht

² jeder Fall entspricht somit genau einem Patienten (keine multiplen Fälle pro Patient)

2.2 Ethikkommissionsbescheid

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz überprüft und ohne Einwände bewilligt (EK 25-375 ex 12/13).

2.3 Datenerhebung

Vor Beginn der Datenerhebung wurde nach Durchsicht der aktuellen Literatur ein Prüfprotokoll mit den zu erfassenden Variablen erstellt. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns standen nur routinemäßig erfasste Daten zur Verfügung. Erschwert wurde die Datenerhebung dadurch, dass mit September 2011 eine neue Software zur Dokumentation der Intensivkurven eingeführt wurde. Bei drei Patienten war die elektronische Intensivdokumentation nicht in der openMEDOCS®-Datenbank gespeichert, weshalb die Datenerhebung in diesen Fällen anhand der archivierten handschriftlichen Dokumentation erfolgte.

2.3.1 Demographische und aufenthaltsspezifische Daten

Die Erhebung der demographischen und aufenthaltsspezifischen Daten erfolgte anhand der ermittelten Fallzahlen. Neben den Variablen *Alter* und *Geschlecht* wurden unter Zuhilfenahme der in openMEDOCS® gespeicherten elektronischen Krankengeschichte folgende Daten erhoben:

Tabelle 17: Übersicht und Beschreibung der erhobenen Variablen

| Variable | Beschreibung |
|----------------------------------|---|
| Aufnahmedatum | Datum der Aufnahme auf der ICU |
| Entlassungsdatum | Datum der Entlassung von der ICU |
| Aufnahmeart | Art der Aufnahme auf der ICU (konservativ / operativ / Trauma) |
| Entlassungsart | Art der Entlassung von der ICU (lebend / verstorben) |
| Hauptdiagnose | Hauptdiagnose laut Arztbrief des Aufenthalts |
| Nebendiagnose 1 | Nebendiagnose laut Arztbrief des Aufenthalts |
| Nebendiagnose 2 | Nebendiagnose laut Arztbrief des Aufenthalts |
| Nebendiagnose 3 | Nebendiagnose laut Arztbrief des Aufenthalts |
| NET vor Zuweisung | Nierenersatztherapie bereits auf zuweisender Station (ja / nein) |
| NET Gerät | Gerät zur Nierenersatztherapie |
| NET Modus | Modus der Nierenersatztherapie |
| NET Antikoagulation | Antikoagulation zur Nierenersatztherapie |
| NET Katheter Lokalisation | Lokalisation des primär angelegten Dialysekatheters |
| NET Katheter Tag | Tag der Erstanlage des Dialysekatheters |
| Kalium prd | Serum-Kalium vor Beginn der Dialyse |
| Kalzium prd | Serum-Kalzium (ionisiert) vor Beginn der Dialyse |
| Phosphat prd | Serum-Phosphat vor Beginn der Dialyse |
| Harnstoff prd | Serum-Harnstoff vor Beginn der Dialyse |
| Kreatinin baseline | Serum-Kreatinin vor akuter Erkrankung |
| Kreatinin admission | Serum-Kreatinin bei Aufnahme auf der ICU |
| Kreatinin prd | Serum-Kreatinin vor Beginn der Dialyse |
| Laktat prd | Serum-Laktat vor Beginn der Dialyse |
| pH prd | Serum-pH vor Beginn der Dialyse |
| RIFLE-Kategorie | Klassifizierung des Nierenversagens nach Risk Injury, Failure, Loss u. ESRD |
| SAPS | Simplified Acute Physiological Score bei Aufnahme auf die ICU |

2.3.2 Dialyseleistungen

Für die Erhebung der fallbezogenen Dialyseleistungen wurde von der Abteilung für Medizininformatik und Prozesse der KAGes eine entsprechende Auswertung erstellt. Diese Liste umfasste eine tageweise Auflistung der im openMEDOCS® dokumentierten Dialyseleistung pro Fall. Anhand dieser Daten wurden für jeden Patienten Dialysebeginn und -ende sowie etwaige Dialysepausetage erfasst.

2.3.3 Kategorisierung des Nierenversagens

Die Datenerhebung zur Einteilung des Nierenversagens nach unterschiedlichen Gesichtspunkten erfolgte in Zusammenschau von Laborparametern, ärztlicher Dokumentation, und Arztbriefen:

Akutes / chronisches Nierenversagen

In dieser Kategorie erfolgte die Einteilung in akutes Nierenversagen oder chronischen Nierenversagen (entsprechend einer vorbestehenden dialysepflichtigen Niereninsuffizienz).

Prärenales / intrarenales / postrenales Nierenversagen

Bei dieser Einteilung wurden die Patienten nach der klassischen Einteilung des Nierenversagens klassifiziert (*siehe Kapitel 1.1.1.2*). Patienten mit ESRD wurden der Gruppe „intrarenales Nierenversagen“ zugeordnet. Septische Patienten wurden gemäß dem initialen Schädigungsmechanismus beim septischen Nierenversagen der Kategorie „prärenales Nierenversagen“ zugeordnet.

Pathophysiologischer Hintergrund des Nierenversagens

Hier erfolgte die Einteilung der Patienten nach Analyse von Dekurs, Laborwerten und Arztbrief in eine der bereits in Punkt 1.2.1 angeführten Kategorien:

- Sepsis / SIRS
- Polytrauma
- Hypovolämie / Hämorrhagie
- postoperativ
- Nephrotoxine
- acute-on-chronic Nierenversagen
- terminale Niereninsuffizienz
- Harnwegsobstruktion

2.3.4 RIFLE-Kriterien

Die Kategorisierung der Patienten nach den RIFLE-Kriterien erfolgte ausschließlich anhand der Kreatinin-Kriterien. Patienten mit vorbestehender terminaler Niereninsuffizienz wurden der Kategorie ESRD zugeordnet.

2.3.5 Simplified Acute Physiology Score

Während des Beobachtungszeitraumes wurde der routinemäßig erfasste SAPS von der Version SAPS II auf SAPS 3 umgestellt. Die Umstellung erfolgte im November 2011. Aufgrund der grundlegenden Neuerungen im SAPS 3-Modell im Vergleich zum SAPS II ist ein direkter Vergleich der mit verschiedenen Versionen bewerteten Patientenkollektive nicht möglich (*siehe Kapitel 1.3*).

In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit erfolgt daher eine getrennte Betrachtung der Patientengruppen mit unterschiedlichen SAPS-Versionen. Um trotzdem einen annähernden Vergleich zu ermöglichen, wurden keine Absolutwerte des SAPS, sondern die jeweils berechneten Mortalitätswahrscheinlichkeiten angegeben. Zur Berechnung der Mortalitätswahrscheinlichkeit wurde bei den mit SAPS 3 bewerteten Patienten – sofern nicht anders angegeben – ausschließlich das österreichische Berechnungsmodell verwendet.

2.4 Datenerfassung und statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden in anonymisierter Form im Studienprotokoll erfasst. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte anhand deskriptiver Methoden unter Verwendung des Programmes Microsoft Excel[®] 2011.

Die Auswertung der Daten erfolgte einerseits für das gesamte Patientenkollektiv, andererseits wurden einzelne Subpopulationen im Detail analysiert und gegenübergestellt. Für alle Subpopulationen wurden dieselben Kenngrößen wie für die Gesamtpopulation bestimmt.

3 Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit analysiert die Daten von 168 Patienten, bei denen zwischen 01.01.2010 und 31.12.2012 eine Nierenersatztherapie auf der Anästhesiologischen Intensivstation durchgeführt wurde.

Insgesamt konnten bei 143 Patienten (85%) vollständige Datensätze erhoben werden. Bei den restlichen 25 Datensätzen (15%) lag der Anteil der erhobenen Variablen jeweils über 93 %, was einem Fehlen von maximal zwei Variablen entsprach. Bei dem Fehlen einzelner Werte wurden bei Berechnungen jene Datensätze mit vorhandenem Wert herangezogen.

3.1 Gesamtkollektiv

Im Folgenden werden die ausgewerteten Daten der gesamten Studienpopulation von 168 Patienten beschrieben.

3.1.1 Demographische Daten

Das **Alter** der Patienten lag zwischen 18 und 88 Jahren und betrug im Durchschnitt 63,3 Jahre (SD: $\pm 15,5$; Median: 67). Hinsichtlich der **Geschlechterverteilung** waren 126 Patienten (75%) männlichen und 42 Patienten (25%) weiblichen Geschlechts.

Abbildung 7: Darstellung der Altersverteilung in 10-Jahres-Kategorien

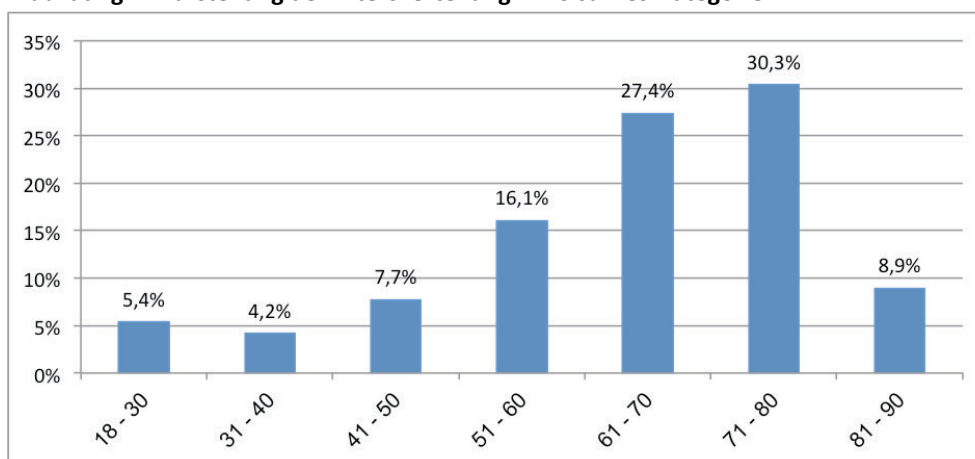
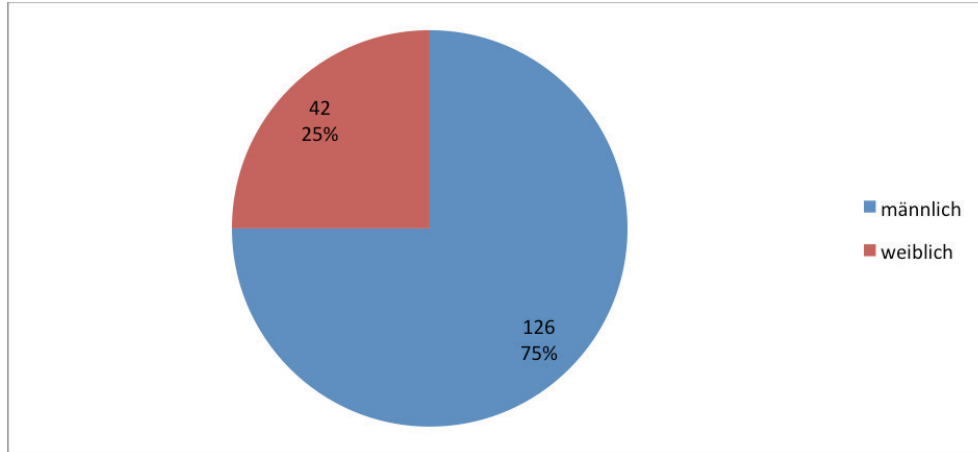


Abbildung 8: Geschlechterverteilung der Patienten des Gesamtkollektivs



3.1.2 ICU-Aufenthalt

Die **Aufnahme** der Patienten auf die Intensivstation erfolgte in 59 Fällen (35%) aus konservativen, in 81 Fällen (48%) aus operativen und in 28 Fällen (17%) aus traumatologischen Gründen.

Die **Aufenthaltsdauer** auf der ICU lag zwischen 1 und 70 Tagen und betrug durchschnittlich 19,1 Tage (SD: $\pm 13,9$; Median: 16,0).

Die **Entlassung** von der ICU auf eine andere Station erfolgte in 109 Fällen (65%), die anderen 59 Patienten (35%) verstarben.

Abbildung 9: Aufenthaltsdauer auf ICU in Tagen

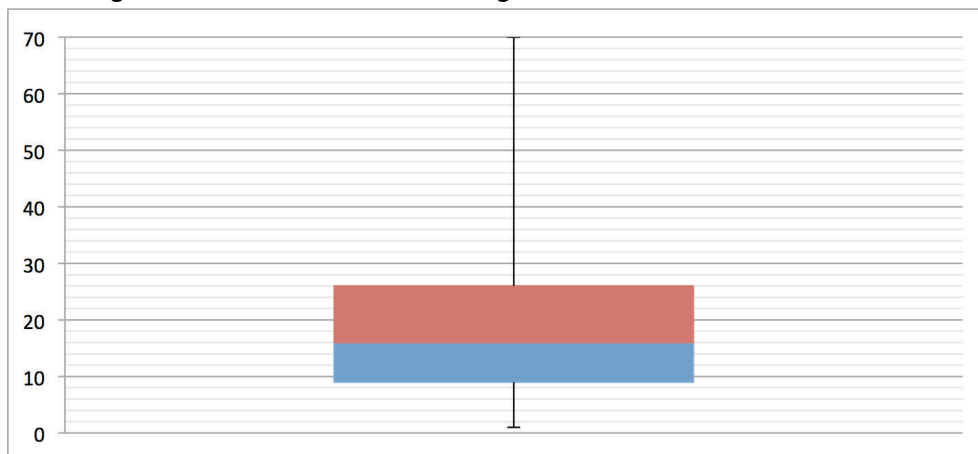
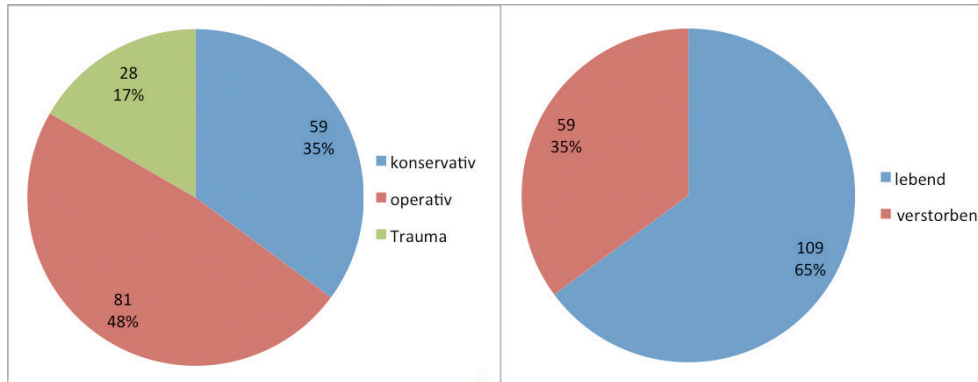


Abbildung 10: Aufnahmeart (li.) und Entlassungsart (re.)



3.1.3 Art des Nierenversagens

Bei 164 Patienten (98%) erfolgte die Anwendung der Nierenersatztherapie aufgrund eines Nierenversagens, 4 Patienten (2%) wurden aufgrund nicht-renaler Indikationen einem extrakorporalen Nierenersatzverfahren zugeführt (Bilanzierung, Temperatur- bzw. Osmoregulation).

Von den 164 Patienten mit Nierenversagen hatten 146 (89%) ein akutes Nierenversagen und 18 (11%) wurden aufgrund einer vorbestehenden terminalen Niereninsuffizienz (*in Abbildung 11 als „CNV“ dargestellt*) einer Nierenersatztherapie zugeführt.

Bei der **klassischen Einteilung** des Nierenversagens wurden 136 Fälle (83%) als prärenal, 25 (15%) als intrarenal und 3 (2%) als postrenal klassifiziert.

Die Kategorisierung des Nierenversagens bezüglich des **pathophysiologischen Hintergrundes** (*siehe Kapitel 2.3.3*) ergab als drei häufigste Gründe Sepsis / SIRS (n = 80; 49%), Polytrauma (n = 21; 12,5%) und ausgedehnte Operation (n = 21; 12,5%). Eine gesamte Aufstellung aller Kategorien zeigt Abbildung 12.

Abbildung 11: Art des Nierenversagens nach ANV/CNV (li.) und klassischer Einteilung (re.)

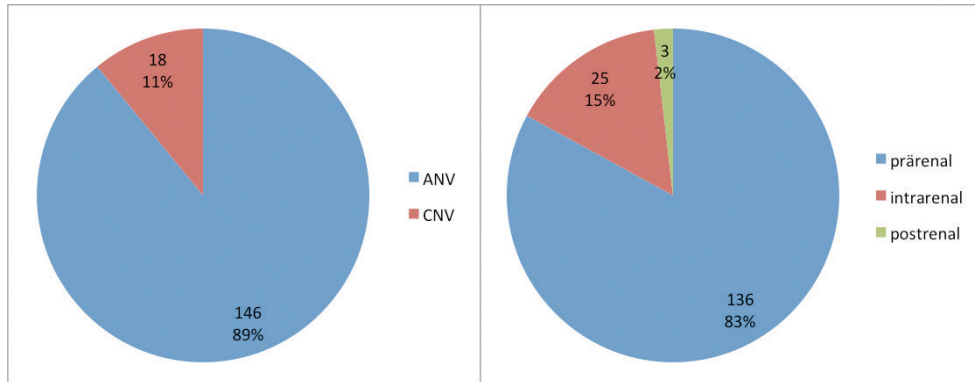
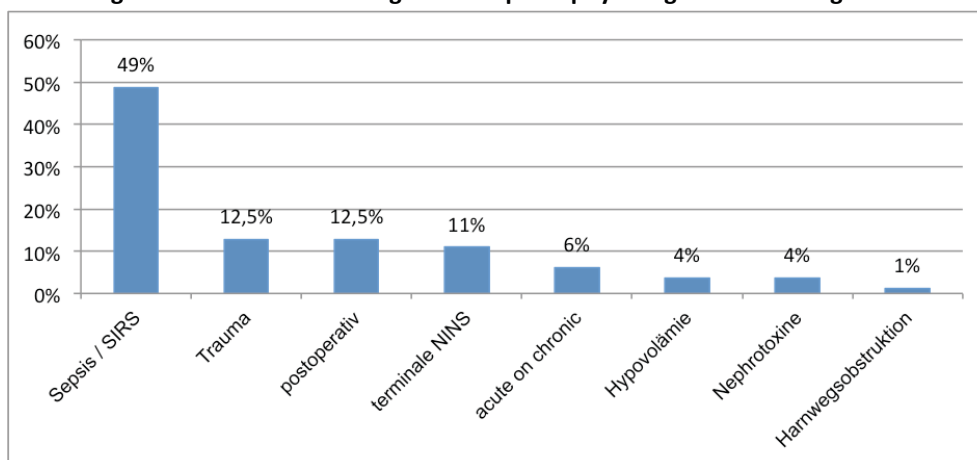


Abbildung 12: Art des Nierenversagens nach pathophysiologischem Hintergrund



3.1.4 Nierenersatztherapie

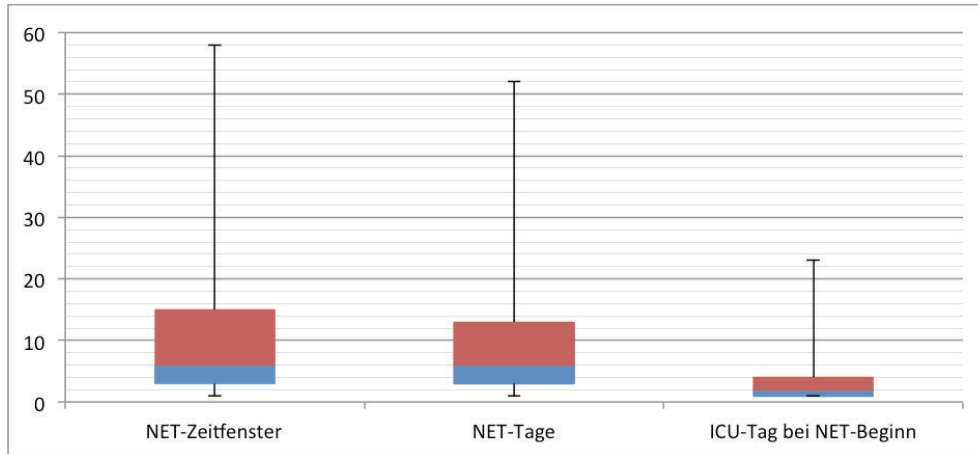
Bei allen 168 Patienten kam es ausschließlich zum Einsatz kontinuierlicher venovenöser Nierenersatzverfahren. Insgesamt 41 Patienten (24%) wurden bereits dialysiert von anderen Stationen übernommen, davon 23 Patienten (13%) mit akutem Nierenversagen und 18 Patienten (11%) mit terminaler Niereninsuffizienz.

Zeitbezogene Parameter

Die durchschnittliche Dialysedauer auf der ICU betrug 9,8 Tage (CI: 8,2-11,3) und das Zeitfenster in dem Dialysetherapien stattfanden betrug im Mittel 11,0 Tage (CI: 9,2-12,9).

Am häufigsten wurde eine Nierenersatztherapie am 2. ICU-Aufenthaltstag begonnen. Bezogen auf die ICU-Aufenthaltstage der Dialysepatienten wurde durchschnittlich an 51% dieser Tage eine Nierenersatztherapie durchgeführt.

Abbildung 13: Dialysezeitfenster, Dialysetage und ICU-Aufenthaltstag bei Dialysebeginn



NET = Nierenersatztherapie; alle Angaben in Tagen

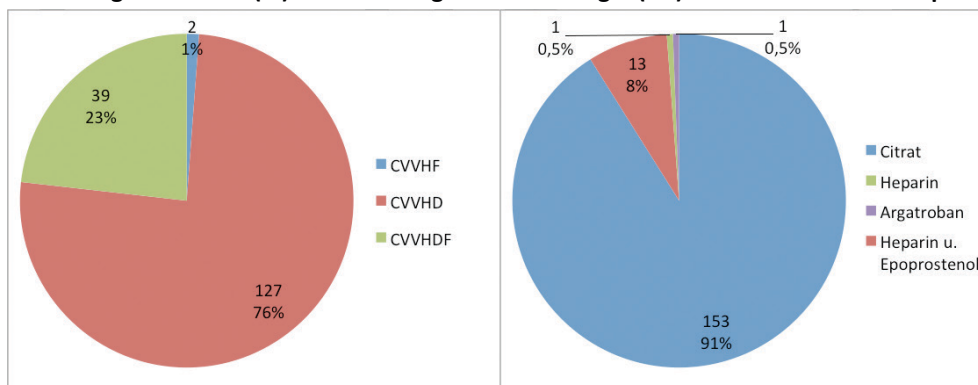
Modus der Nierenersatztherapie

Der am häufigsten zur Anwendung kommende Modus der Nierenersatztherapie war die CVVHD (n = 127; 76%), gefolgt von der CVVHDF (n = 39; 23%). Eine CVVHF kam nur in 2 Fällen (1%) zum Einsatz.

Antikoagulationsstrategie

Die Gerinnungshemmung erfolgte überwiegend mittels regionaler Citrat-Antikoagulation (n = 153; 91%). Weitere Methoden zur Antikoagulation war die Gabe von Heparin+Epoprostenol (n = 13; 8%), nur Heparin und Argatroban (jeweils n = 1; 0,5%).

Abbildung 14: Modus (li.) und Antikoagulationsstrategie (re.) bei Nierenersatztherapie



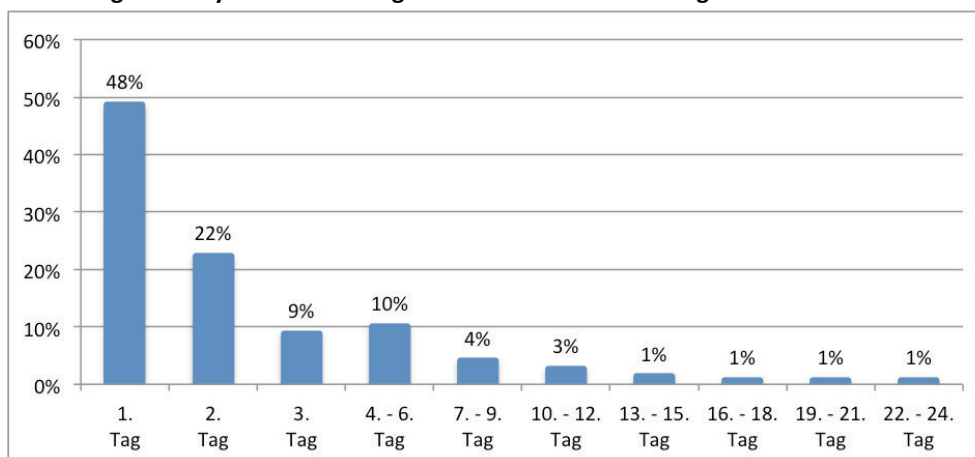
3.1.5 Vaskulärer Zugang

Die Anlage des zur Nierenersatztherapie verwendeten zentralvenösen Katheters (ZVK) erfolgte in 148 Fällen (88%) auf der Anästhesiologischen Intensivstation, bei 20 Patienten (12%) wurde ein bei Aufnahme bereits vorhandener Dialysekatheter verwendet. In der Auswertung wurde ausschließlich der zur ersten Nierenersatztherapie auf der Anästhesiologischen Intensivstation verwendete Dialysekatheter herangezogen.

In zwei Drittel der Fälle (n = 113) wurde eine der Vv. subclaviae zur Anlage des Dialysekatheters punktiert. Am zweithäufigsten wurde eine der Vv. jugulares (n = 31; 19%) als Zugangsort gewählt und am wenigsten häufig wurde eine der Vv. femorales (n = 24; 14%) für den vaskulären Zugang genutzt.

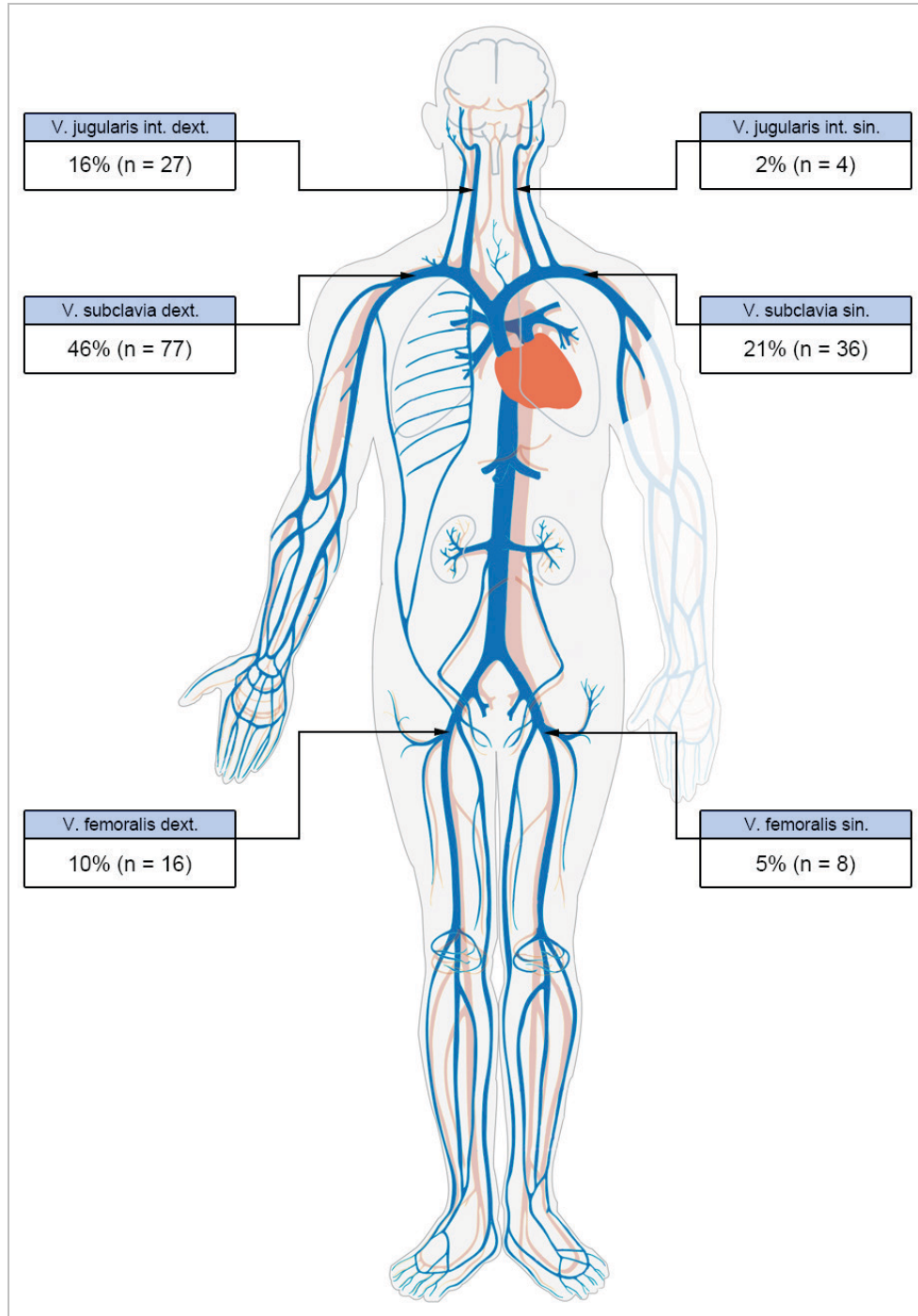
Von den 148 auf der ICU implantierten Dialysekathetern wurde beinahe die Hälfte (n = 72; 48%) bereits am ersten Aufenthaltstag angelegt. Insgesamt erfolgte die Anlage des Dialysekatheters in 118 Fällen (79%) innerhalb der ersten drei Tage. Abbildung 15 zeigt die Anzahl der erstmaligen Dialysekatheter-Anlagen kategorisiert nach ICU-Aufenthaltstag.

Abbildung 15: Dialysekatheteranlagen nach ICU-Aufenthaltstag



Die genauen Lokalisationen aller primär verwendeten Dialysekatheter (auch bereits extern angelegter) sind in Abbildung 16 dargestellt.

Abbildung 16: Implantationslokalisierung der primär verwendeten Dialysekatheter



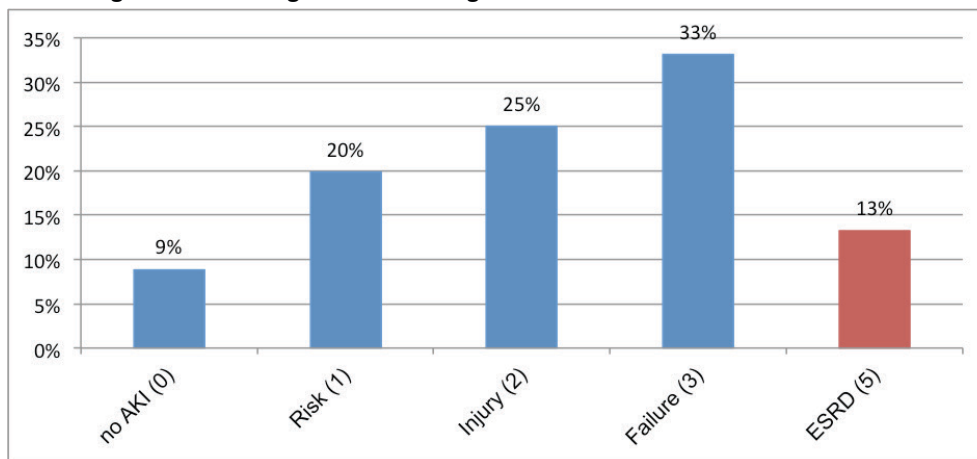
Originalgrafik von M. R. Villarreal, modifiziert

3.1.6 RIFLE-Kriterien

Die Klassifizierung nach den RIFLE-Kriterien konnte bei 136 Patienten (81%) angewandt werden. Bei den übrigen 32 Patienten war eine Zuordnung aufgrund einer Dialyse unmittelbar vor ICU-Aufnahme (n = 23; 14%), fehlender Daten (n = 5; 3%) oder einer extrarenalen Indikation zur Nierenersatztherapie (n = 4; 2%) nicht möglich.

Von den 136 klassifizierbaren Patienten erfüllten 12 Patienten (9%) nicht die Kriterien zur Einstufung in eine der RIFLE-Kategorien. Hinsichtlich eines akuten Nierenversagens konnten 27 Patienten (20%) der Kategorie „Risk“, 34 Patienten (25%) der Kategorie „Injury“ und 45 Fälle (33%) der Kategorie „Failure“ zugeordnet werden. Die 18 Fälle (13%) der Kategorie „ESRD“ entsprechen jenen Patienten mit vorbestehender terminaler Niereninsuffizienz.

Abbildung 17: RIFLE-Kategorien mit Häufigkeiten



3.1.7 Laborparameter

Bei allen Patienten der Studie konnten sämtliche untersuchte Laborwerte erhoben werden, jedoch konnten die Werte nur in 123 Fällen (73%) als repräsentativ gewertet werden. Bei den übrigen 45 Patienten (27%) waren die Laborparameter aufgrund von Nierenersatztherapie vor ICU-Aufnahme, zu kurzer Zeitspanne zwischen Aufnahme und Dialysebeginn oder extrarenaler Dialyseindikation nicht valide. Eine Ausnahme bildete der Laborparameter Baseline-Kreatinin (*Ausgangswert vor Eintritt der akuten Erkrankung*), der nur bei 98 Patienten (58%) erhoben werden konnte.

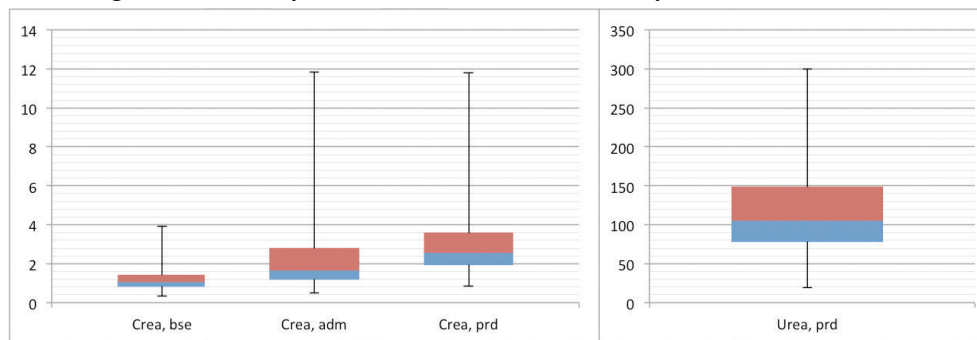
Retentionsparameter

Das durchschnittliche Baseline-Kreatinin betrug 1,23 mg/dl (CI: 1,11-1,36), das mittlere Kreatinin bei ICU-Aufnahme lag bei 2,27 mg/dl (CI: 1,97-2,57; 185% des Baseline-Kreatinins) und die letzte vor Dialysebeginn durchgeführte Messung des Kreatinins ergab einen Durchschnittswert von 2,98 mg/dl (CI: 2,69-3,26; 242% des Baseline-Kreatinins).

Der Mittelwert des Serum-Harnstoffs lag bei der letzten Messung vor Dialysebeginn bei 117,1 mg/dl (CI: 107,3-126,9).

In Abbildung 18 ist eine Übersicht der Retentionsparameter dargestellt.

Abbildung 18: Retentionsparameter zu verschiedenen Zeitpunkten



Crea, bse = Baseline-Kreatinin in mg/dl

Crea, adm = Serum-Kreatinin bei ICU-Aufnahme in mg/dl

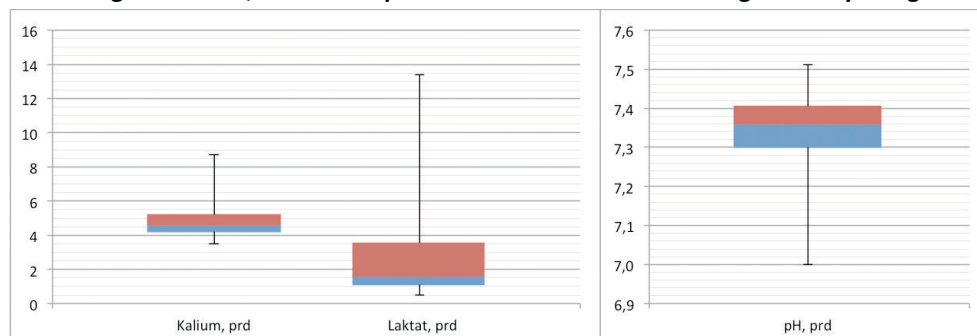
Crea, prd = letztes vor Dialysebeginn gemessenes Serum-Kreatinin in mg/dl

Urea, prd = letzter vor Dialysebeginn gemessener Serum-Harnstoff in mg/dl

Kalium, Laktat und pH-Wert

Die letzten Messungen vor Dialysebeginn ergaben ein durchschnittliches Kalium von 4,74 mmol/L (Min-Max: 3,50-8,20), Laktat von 2,74 mmol/L (Min-Max: 0,50-13,40) und einen mittleren pH-Wert von 7,35 (Min-Max: 7,00-7,51). Eine Übersicht dieser Laborparameter ist in Abbildung 19 dargestellt.

Abbildung 19: Kalium, Laktat und pH-Wert bei der letzten Messung vor Dialysebeginn



Kalium, prd = Serum-Kalium vor Dialysebeginn in mmol/L

Laktat, prd = Serum-Laktat vor Dialysebeginn in mmol/L

pH, prd = pH-Wert des Blutes vor Dialysebeginn

3.1.8 SAPS und Mortalität

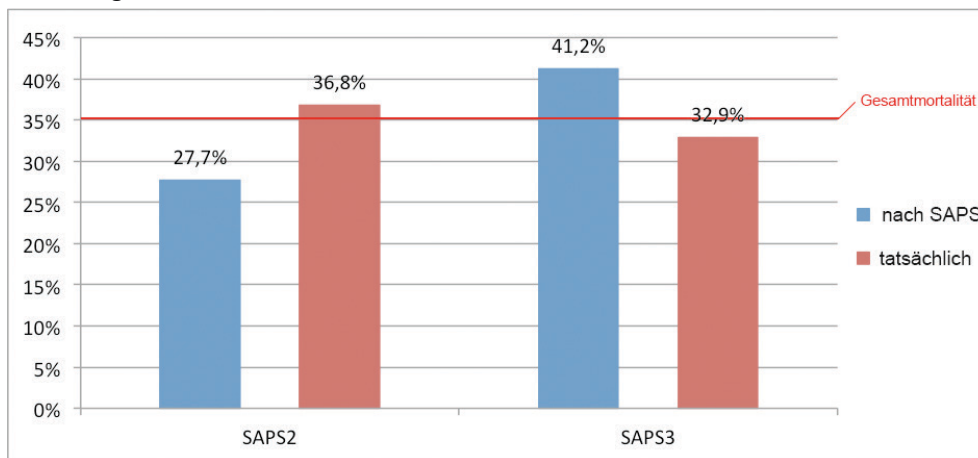
Die Berechnung der Mortalitätswahrscheinlichkeit anhand des Simplified Acute Physiological Scores erfolgte bei 95 Patienten (56%) mittels SAPS II und bei 73 Patienten (44%) auf Basis des SAPS 3.

Die errechnete Mortalitätswahrscheinlichkeit für die 95 Patienten mit SAPS II-Berechnungsmodell ergab 27,7%. Die tatsächliche ICU-Mortalität dieser Patienten belief sich auf 36,8%.

Für die 73 mit SAPS3-Modell bewerteten Patienten ergab sich nach dem Berechnungsmodell für Österreich eine Mortalitätswahrscheinlichkeit von 41,2%. Die Berechnung anhand der Formel für Central and Western Europe ergab eine Mortalitätswahrscheinlichkeit von 49,1%. Die tatsächliche Mortalität der mit SAPS 3 bewerteten Patienten betrug 32,9%.

Die beobachtete ICU-Mortalität des gesamten Studienkollektivs betrug 35,1%.

Abbildung 20: Mortalitätswahrscheinlichkeiten nach SAPS und tatsächliche Mortalität



3.2 Detailanalysen

Als Basis der folgenden Auswertungen diente die Analyse einzelner Subpopulationen, wobei dieselben Kenngrößen wie für die Gesamtpopulation (siehe Kapitel 3.1) bestimmt wurden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind im Folgenden nicht sämtliche Daten sondern nur Besonderheiten der Subpopulationen dargestellt.

3.2.1 Vergleich nach Geschlecht

Die Aufstellung in Tabelle 18 zeigt eine Übersicht ausgewählter Variablen im Bezug auf Geschlechtsunterschiede.

Tabelle 18: Gegenüberstellung männlicher und weiblicher Patienten

| | | gesamt (n = 168) | männlich (n = 126) | weiblich (n = 42) |
|---|----------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Alter – Jahre | <i>Mittelwert (Median)</i> | 63,3 (67) | 64,0 (68) | 61,0 (67) |
| Aufenthaltsdauer – Tage | <i>Mittelwert</i> | 19,1 | 19,3 | 18,4 |
| SAPS und Mortalität | | | | |
| Mortalitätswahrsch – %. lt. SAPS II errechnet | | 27,7 | 28,8 | 24,0 |
| Mortalität tatsächlich – % bei SAPS II-Patienten | | 36,8 | 38,4 | 31,8 |
| Mortalitätswahrsch – %. lt. SAPS 3 errechnet | | 43,5 | 41,6 | 40,2 |
| Mortalität tatsächlich – % bei SAPS 3-Patienten | | 32,9 | 35,8 | 25,0 |
| Mortalität – % | | 35,1 | 37,3 | 28,6 |

3.2.2 Vergleich nach Aufnahmeart

Dieser Abschnitt erläutert die Unterschiede zwischen den Subpopulationen mit konservativer (n = 59; 35%), operativer (n = 81; 48%) und traumatologischer (n = 28; 17%) Indikation zur ICU-Aufnahme. Ausgewählte Variablen sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Gegenüberstellung kategorisiert nach Aufnahmeart

| | | konservativ (n = 59) | operativ (n = 81) | Trauma (n = 28) |
|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Alter – Jahre | <i>Mittelwert (Median)</i> | 62,4 (66) | 66,9 (69) | 54,4 (55) |
| Anteil männl. / weibl. – % | | 68/32 | 77/23 | 86/14 |
| Aufenthaltsdauer – Tage | <i>Mittelwert</i> | 16,0 | 19,3 | 24,9 |
| Nierenersatztherapie | | | | |
| Dialysetage | <i>Mittelwert</i> | 8,3 | 10,6 | 10,4 |
| ICU-Tag bei Dialysebeginn | <i>Mittelwert</i> | 3,2 | 3,2 | 4,8 |

| | | konservativ (n = 59) | operativ (n = 81) | Trauma (n = 28) |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Laborparameter | | | | |
| Kreatinin, baseline – mg/dl | <i>Mittelwert (%baseline)</i> | 1,20 (100%) | 1,33 (100%) | 1,06 (100%) |
| Kreatinin, ICU-Aufn. – mg/dl | <i>Mittelwert (%baseline)</i> | 2,82 (235%) | 2,30 (173%) | 1,23 (116%) |
| Kreatinin, vor Dial. – mg/dl | <i>Mittelwert (%baseline)</i> | 3,32 (277%) | 2,97 (223%) | 2,41 (227%) |
| Urea, vor Dial. – mg/dl | <i>Mittelwert</i> | 121,8 | 125,4 | 87,3 |
| Mortalität – % | | 40,7 | 35,8 | 21,4 |

3.2.3 Vergleich nach Entlassungsart

Die in Tabelle 20 dargestellte Übersicht zeigt eine Gegenüberstellung von Variablen, die bei Patienten erhoben wurden die auf eine andere Station weiterverlegt wurden (n = 109; 65%) bzw. während des Intensiv Aufenthaltes verstarben (n = 59; 35%).

Tabelle 20: Gegenüberstellung kategorisiert nach Entlassungsart

| | | lebend (n = 109) | verstorben (n = 59) |
|--|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Alter – Jahre | <i>Mittelwert (Median)</i> | 61,2 (65) | 67,1 (71) |
| Anteil männl. / weibl. – % | | 73/27 | 80/20 |
| Aufenthaltsdauer – Tage | <i>Mittelwert</i> | 20,1 | 17,1 |
| RIFLE-Klassifikation | | | |
| 0 - no AKI – % | | 3,7 | 13,6 |
| 1 - Risk – % | | 14,7 | 18,6 |
| 2 - Injury – % | | 22,0 | 16,9 |
| 3 - Failure – % | | 27,5 | 25,4 |
| 5 - ESRD – % | | 12,8 | 6,8 |
| nicht klassifiziert – % | | 19,3 | 18,7 |
| Laborparameter | | | |
| Laktat, vor Dial. – mg/dl | <i>Mittelwert (Median)</i> | 2,11 (1,40) | 3,80 (2,35) |
| SAPS und Mortalität | | | |
| Mortalitätswahrsch – %. lt. SAPS II errechnet | | 22,5 | 36,5 |
| Mortalitätswahrsch – %. lt. SAPS 3 errechnet | | 37,7 | 48,4 |

3.2.4 Vergleich nach Art des Nierenversagens

Hier erfolgt die Gegenüberstellung von dialysierten Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen (n = 146; 89%) und terminaler Niereninsuffizienz (n = 18; 11%). Jene Patienten mit extrarenaler Indikation zur Nierenersatztherapie (n = 4) wurden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

Tabelle 21: Gegenüberstellung von Fällen mit ANV und terminaler NINS

| | | ANV (n = 146) | terminale NINS (n = 18) |
|---|----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Alter – Jahre | <i>Mittelwert (Median)</i> | 63,4 (67) | 65,8 (68) |
| Anteil männl. / weibl. – % | | 77/23 | 56/44 |
| Aufnahmeart | | | |
| konservativ – % | | 34,2 | 50,0 |
| operativ – % | | 49,3 | 50,0 |
| Trauma – % | | 16,5 | - |
| Aufenthaltsdauer – Tage | <i>Mittelwert</i> | 20,2 | 8,8 |
| Nierenersatztherapie | | | |
| Dialysetage | <i>Mittelwert</i> | 10,0 | 6,6 |
| ICU-Tag bei Dialysebeginn | <i>Mittelwert</i> | 3,7 | 1,4 |
| SAPS und Mortalität | | | |
| Mortalitätswahrsch – %. lt. SAPS II errechnet | | 27,8 | 25,5 |
| Mortalität tatsächlich – % bei SAPS II-Patienten | | 38,0 | 23,1 |
| Mortalitätswahrsch – %. lt. SAPS 3 errechnet | | 41,4 | 45,2 |
| Mortalität tatsächlich – % bei SAPS 3-Patienten | | 32,8 | 20,0 |
| Mortalität – % | | 35,6 | 22,2 |

3.2.5 Vergleich nach Pathophysiologie des Nierenversagens

Diese Übersicht zeigt die Unterschiede ausgewählter Parameter im Bezug auf die pathophysiologische Einstufung der Nierenversagens. Sieben Kategorien sind an die im Kapitel 1.2.1 abgehandelten „spezifischen Ursachen des ANV“ angelehnt, zusätzlich sind jene Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und extrarenaler Dialyseindikation angeführt.

Tabelle 22: Gegenüberstellung nach pathophysiologischer Kategorisierung des Nierenversagens

| | Sepsis SIRS (n = 80) | Trauma (n = 21) | post- op. (n = 21) | term. NINS (n = 18) | acu-on- chron. (n = 10) | Hypo- voläm. (n = 6) | Nephro- toxine (n = 6) | obstruk- tiv (n = 2) | extra- renal (n = 4) |
|--|----------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Alter – Jahre | 62,5 | 60,1 | 69,7 | 65,8 | 73,2 | 65,8 | 51,0 | 49,5 | 47,3 |
| <i>Mittelwert (Median)</i> | (66) | (64) | (72) | (68) | (73) | (67) | (50) | (50) | (52) |
| Anteil m / w – % | 71/29 | 86/14 | 95/5 | 56/44 | 90/10 | 83/17 | 50/50 | 0/100 | 100/0 |
| Aufenthaltsdauer – d | 20,5 | 26,1 | 18,6 | 8,8 | 18,1 | 8,5 | 20,7 | 4,0 | 24,8 |
| <i>Mittelwert</i> | | | | | | | | | |
| Nierenersatztherapie | | | | | | | | | |
| Dialysetage Mittelwert | 9,6 | 10,8 | 11,0 | 6,6 | 11,5 | 3,7 | 14,0 | 3,5 | 15,8 |
| Dialyse an ICU-Tagen – % | 46,9 | 41,3 | 59,3 | 74,8 | 63,5 | 43,1 | 67,7 | 87,5 | 63,6 |
| ICU-Tag bei Dialysebeginn Mittelwert | 4,2 | 4,4 | 2,8 | 1,4 | 1,4 | 2,7 | 2,8 | 1,0 | 4,3 |
| Modus (HF/HD/HDF) – % | 1/76/23 | -/81/19 | 5/57/38 | -/89/11 | -/100/- | -/70/30 | -/83/17 | -/50/50 | -/50/50 |
| Citrat-Antikoag. – % | 90 | 100 | 81 | 94 | 100 | 90 | 83 | 100 | 100 |

| | Sepsis SIRS (n = 80) | Trauma (n = 21) | post- op. (n = 21) | term. NINS (n = 18) | acu-on- chron. (n = 10) | Hypo- voläm. (n = 6) | Nephro- toxine (n = 6) | obstruk- tiv (n = 2) | extra- renal (n = 4) |
|--|----------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Laborparameter | | | | | | | | | |
| Kreatinin, baseline – mg/dl Mittelwert | 1,03 | 1,15 | 1,47 | n/a | 1,30 | 2,21 | 2,09 | 0,68 | 0,49 |
| Kreatinin, ICU-Aufn. – mg/dl Mittelwert | 2,36 | 1,33 | 1,94 | 5,59 | 1,44 | 3,04 | 3,17 | 11,84 | 1,14 |
| Kreatinin, vor Dial. – mg/dl Mittelwert | 2,99 | 2,46 | 2,93 | 5,92 | 1,85 | 3,45 | 3,78 | 11,80 | 1,91 |
| Urea, vor Dial. – mg/dl Mittelwert | 123,7 | 92,1 | 119,9 | 125,9 | 88,5 | 134,3 | 114,8 | 147,0 | 73,6 |
| Laktat, vor Dial. – mmol/L Mittelwert | 3,04 | 2,11 | 1,29 | 1,07 | 5,00 | 2,13 | 0,78 | 1,40 | 3,7 |
| pH-Wert, vor Dial. Mittelwert | 7,34 | 7,35 | 7,39 | 7,33 | 7,33 | 7,27 | 7,36 | 7,50 | 7,38 |
| Mortalität – % | 45,0 | 19,0 | 28,6 | 22,2 | 50,0 | 30,0 | 0,0 | 0,0 | 75,0 |

n/a = nicht verfügbar

3.2.6 Vergleich nach RIFLE-Kategorien

Die folgende Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung der den RIFLE-Kategorien zugeordneten Patienten (n = 118). Jene Patienten, welche die Kriterien für keine der Kategorien erfüllten, sind in der Spalte „no AKI“ angeführt. In der Darstellung werden die prognostischen Kategorien „Loss“ (n = 0) und „ESRD“ (n = 18) nicht aufgeführt.

Tabelle 23: Gegenüberstellung nach RIFLE-Kategorien

| | | no AKI (n = 12) | Risk (n = 27) | Injury (n = 34) | Failure (n = 45) |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|---------------------|
| Alter – Jahre | <i>Mittelwert (Median)</i> | 73,9 (75) | 63,1 (64) | 66,1 (71) | 57,0 (57) |
| Anteil männl. / weibl. – % | | 58/42 | 89/11 | 85/15 | 69/31 |
| Aufenthaltsdauer – Tage | <i>Mittelwert</i> | 16,5 | 24,4 | 21,4 | 17,5 |
| Nierenersatztherapie | | | | | |
| Dialysetage | <i>Mittelwert</i> | 10,7 | 11,4 | 8,7 | 8,5 |
| ICU-Tag bei Dialysebeginn | <i>Mittelwert</i> | 3,1 | 5,6 | 4,4 | 3,3 |
| Laborparameter | | | | | |
| Kreatinin, baseline – mg/dl | <i>Mittelwert (%baseline)</i> | 2,05 (100%) | 1,36 (100%) | 1,12 (100%) | 1,11 (100%) |
| Kreatinin, ICU-Aufn. – mg/dl | <i>Mittelwert (%baseline)</i> | 1,84 (90%) | 1,40 (103%) | 1,74 (155%) | 3,27 (295%) |
| Kreatinin, vor Dial. – mg/dl | <i>Mittelwert (%baseline)</i> | 2,18 (106%) | 2,11 (155%) | 2,57 (229%) | 4,05 (365%) |
| Urea, vor Dial. – mg/dl | <i>Mittelwert</i> | 118,9 | 94,3 | 109,1 | 135,9 |
| Mortalität – % | | 66,7 | 40,7 | 29,4 | 33,3 |

3.2.7 Vergleich nach Zeitpunkt des Dialysebeginns

Im Folgenden werden die Patienten mit Dialysebeginn nach dem dritten ICU-Tag („später Beginn“; n = 121; 72%) mit den Patienten mit Dialysebeginn bis inklusive 3. ICU-Tag („früher Beginn“; n = 57; 28%) verglichen. Die Unterteilung in frühen und späten Therapiebeginn wurde so gewählt, dass etwa 25% der Patienten der Gruppe mit spätem Dialysebeginn zugeordnet werden konnten.

Tabelle 24: Gegenüberstellung von Fällen mit frühem und spätem Dialysebeginn

| | | Dialysebeginn ≤ 3. ICU-Tag (n = 121) | Dialysebeginn > 3. ICU-Tag (n = 47) |
|---|----------------------------|--|---|
| Alter – Jahre | <i>Mittelwert (Median)</i> | 64,3 (67) | 60,6 (65) |
| Anteil männl. / weibl. – % | | 74/26 | 79/21 |
| Aufenthaltsdauer – Tage | <i>Mittelwert</i> | 17,5 | 23,2 |
| Nierenersatztherapie | | | |
| Dialysetage | <i>Mittelwert</i> | 10,5 | 7,7 |
| ICU-Tag bei Dialysebeginn | <i>Mittelwert</i> | 1,8 | 7,7 |
| Nierenersatztherapie | | | |
| konservativ – % | <i>Mittelwert</i> | 39,7 | 23,4 |
| operativ – % | | 49,6 | 44,7 |
| Trauma – % | <i>Mittelwert</i> | 10,7 | 31,9 |
| SAPS und Mortalität | | | |
| Mortalitätswahrsch – % lt. SAPS II errechnet | | 29,7 | 23,2 |
| Mortalität tatsächlich – % bei SAPS II-Patienten | | 33,8 | 43,3 |
| Mortalitätswahrsch – % lt. SAPS 3 errechnet | | 44,3 | 36,2 |
| Mortalität tatsächlich – % bei SAPS 3-Patienten | | 32,1 | 35,3 |
| Mortalität – % | | 33,1 | 40,4 |

3.2.8 Chronologischer Vergleich

Diese Aufstellung gibt eine chronologische Übersicht ausgewählter Parameter.

Die Variablen wurden für alle Jahre des Beobachtungszeitraums von 2010 bis 2012 berechnet.

Tabelle 25: Gegenüberstellung kategorisiert nach Behandlungsjahr

| | | 2010 (n = 43) | 2011 (n = 60) | 2012 (n = 65) |
|-----------------------------------|----------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Alter – Jahre | <i>Mittelwert (Median)</i> | 64,8 (69) | 60,1 (64) | 65,3 (69) |
| Anteil männl. / weibl. – % | | 72/28 | 82/18 | 71/19 |
| Aufenthaltsdauer – Tage | <i>Mittelwert</i> | 19,1 | 18,7 | 19,4 |

| | 2010 (n = 43) | 2011 (n = 60) | 2012 (n = 65) |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Aufnahmeart | | | |
| konservativ – % | 25,6 | 43,3 | 33,8 |
| operativ – % | 60,5 | 36,7 | 50,8 |
| Trauma – % | 14,1 | 20,0 | 15,4 |
| Art des Nierenversagens | | | |
| ANV / terminale NINS – % | 81/19 | 90/10 | 94/6 |
| Nierenersatztherapie | | | |
| Dialysetage <i>Mittelwert</i> | 10,7 | 8,9 | 10,0 |
| ICU-Tag bei Dialysebeginn <i>Mittelwert</i> | 3,3 | 4,0 | 3,0 |
| Modus (HF/HD/HDF) – % | 2/88/10 | 2/75/23 | 0/68/32 |
| Citrat-Antikoagulation – % | 88,4 | 90,0 | 93,8 |
| RIFLE-Klassifikation | | | |
| 0 - no AKI – % | 9,3 | 3,3 | 9,2 |
| 1 - Risk – % | 7,0 | 18,3 | 20,0 |
| 2 - Injury – % | 23,3 | 18,3 | 20,0 |
| 3 - Failure – % | 27,9 | 31,7 | 21,5 |
| 5 - ESRD – % | 18,6 | 10,0 | 6,2 |
| nicht klassifiziert – % | 13,9 | 18,3 | 23,0 |

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden 168 Intensivpatienten mit einer Gesamtaufenthaltsdauer von 3205 ICU-Tagen und 1639 Dialysetagen in Form einer retrospektiven monozentrischen Studie untersucht. Das Ziel der Studie war es, das dialysepflichtige Patientenkollektiv der Intensivstation möglichst uneingeschränkt zu beschreiben. Dies wurde durch das klare Einschlusskriterium *Nierenersatztherapie während des ICU-Aufenthalts* erreicht. Als einziges Ausschlusskriterium wurde ein *Alter unter 18 Jahren* festgelegt. Auf weitere Ausschlusskriterien wie beispielsweise eine bereits durchgeführte Dialysebehandlung auf der zuweisenden Station oder das Vorliegen einer dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz wurde bewusst verzichtet, um das entsprechende Patientenkollektiv der Anästhesiologischen Intensivstation möglichst repräsentativ darzustellen.

Vergleichbare Studien konzentrieren sich meist auf dialysepflichtige Subpopulationen. Am häufigsten sind dies Patienten mit akutem Nierenversagen (3,6,7,81). Folglich unterscheiden sich diese Untersuchungen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien von der vorliegenden Arbeit.

Die aktuellste vergleichbare Studie stammt von Lines et al. und untersuchte 821 ICU-Patienten mit dialysepflichtigem akutem Nierenversagen (7). Eine Studie von Metnitz et al. an 17126 Patienten von 30 ICUs in Österreich ist insbesondere aufgrund der regionalen Vergleichbarkeit interessant (6).

Die **Häufigkeit der Anwendung von Nierenersatztherapien** liegt bei der vorliegenden Arbeit mit 8,2% der ICU-Fälle im Bereich der Angaben von 4-14% in der Literatur (3,5-7,81). Auch die steigende Häufigkeit der Nierenersatztherapien von 43 Fällen im Jahr 2010 auf 60 bzw. 65 Fälle in den folgenden Jahren steht im Einklang mit der Studienlage und ist vermutlich vorwiegend auf die steigende Inzidenz des ANV in Zusammenhang mit der Zunahme invasiver diagnostischer und kurativer Eingriffe zurückzuführen.

Das Patientenalter lag mit 63,3 Jahren im Bereich vergleichbarer Studien (3,5-7,81), der in der Literatur beschriebene stetige Anstieg des

Durchschnittsalters konnte im Beobachtungszeitraum nicht festgestellt werden (2010: 64,8 Jahre; 2011: 60,1 Jahre; 2012: 65,3 Jahre) (12-15).

Bei der Studienpopulation zeigte sich eine deutliche **Verlängerung der durchschnittlichen ICU-Aufenthaltsdauer** gegenüber jener nicht dialysepflichtiger Patienten (19,1 vs. 4,0 Tage). Dieser Effekt ist zwar in der Literatur beschrieben, jedoch nicht in diesem Ausmaß (3,5,6). Der große Unterschied ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Tatsache zurückzuführen, dass ein erheblicher Anteil aller Intensivpatienten zur postoperativen Überwachung nur für kurze Zeit auf der Anästhesiologischen Intensivstation aufgenommen wurde. Dafür spricht auch, dass im Beobachtungszeitraum 47% (n = 969) aller 2066 auf der Anästhesiologischen Intensivstation aufgenommenen Fälle innerhalb der ersten beiden Aufenthaltstage entlassen wurden.

Bei der Betrachtung des Patientenguts hinsichtlich der **Aufnahmeart** fällt auf, dass polytraumatisierte Patienten mit durchschnittlich 24,9 Tagen einen deutlich längeren ICU-Aufenthalt aufweisen als postoperative (16,0 Tage) oder nicht operierte (19,3 Tage) Patienten. Die ICU-Aufenthaltsdauer bei Traumapatienten mit Nierenersatztherapie wird in der Literatur zwischen 16 und 26 Tagen angegeben und entspricht somit unseren Beobachtungen (49,51). Umgekehrt verhält sich die ICU-Mortalität, die bei Trauma-Patienten mit 21,4% deutlich unter jener von operativ (35,8%) und konservativ (40,7%) therapierten Patienten liegt. Diese niedrigere Mortalität von Traumapatienten wird auch von Beitland et al. mit 24% beschrieben (49). Der Überlebensvorteil traumatologischer Patienten unserer Studie ist zumindest teilweise durch den ca. 10 Jahre niedrigeren Altersschnitt dieser Patienten erklärbar.

Bezüglich der **Art des Nierenversagens** wurden 11% der Patienten im Rahmen einer bereits vorbestehenden terminalen Niereninsuffizienz dialysiert. Der Anteil dieser Patientengruppe übersteigt die Angaben in der Literatur von 1-9% (18) geringfügig, jedoch ist eine Häufung aufgrund der demographischen Entwicklung zu erwarten. Interessant ist die **Auswertung des pathophysiologischen Hintergrunds des Nierenversagens**, wobei die Kategorie Sepsis / SIRS mit 49% den größten Anteil einnahm. Uchino et al. beschreibt in einer Studie an 54 ICUs in 23 Ländern das Krankheitsbild der Sepsis mit 47% als häufigste Ursache des

Nierenversagens bei Intensivpatienten (5). Die Übereinstimmung dieser Ergebnisse untermauert die Bedeutung der Krankheitsbilder Sepsis und akutes Nierenversagen aufgrund stetig steigender Inzidenzen (12,13,36-40,42-44).

Der **vaskuläre Zugang** für die Durchführung der Nierenersatztherapie erfolgte in zwei Drittel der Fälle durch Punktion der Vv. subclaviae. Dieser Zugangsweg ist für Dialysezwecke in der Literatur nur als dritte Wahl beschrieben (21,59,60). Da ICU-Patienten mit Dialysepflichtigkeit ein bis zu 28-fach erhöhtes Risiko hinsichtlich der Entwicklung einer ESRD gegenüber der Normalbevölkerung haben (82), sollte besonders dieser Zugangsweg vermieden werden. Durch die großlumigen Dialysekatheter kommt es häufig zu Thrombosierung und Stenose nach der Punktion der Vv. subclaviae, woraus Probleme bei der späteren Anlage eines Dialyseshunt resultieren. Eine Punktion der Vv. subclaviae bei Dialysepatienten ist nicht immer vermeidbar, sollte jedoch streng überdacht werden.

Der ausschließliche Einsatz von **kontinuierlichen veno-venösen Nierenersatzverfahren** bei allen untersuchten Patienten spiegelt den in aktuellen Studien beobachteten Trend wider, schwerstkranke Patienten bei Dialysenotwendigkeit mit CRRT zu behandeln (11,62). Die derzeitige Studienlage zeigt keine signifikanten Vorteile bezüglich Überlebensrate gegenüber intermittierender Verfahren (11,62,63,65,66), jedoch legt das Ergebnis zweier großer Studien nahe, dass die Anwendung von CRRT eine deutliche Besserung der Langzeitprognose hinsichtlich der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz mit sich bringt (65,83).

Bei der Auswertung der **Antikoagulationsstrategie** fiel der hohe Anteil regionaler Gerinnungshemmung mittels Citrat (91%) auf. Die stetige Zunahme dieser Antikoagulationsmethode von 88% auf 94% im Beobachtungszeitraum ist als überaus positive Entwicklung zu werten. Neben dem verminderten Blutungsrisiko (21,62,70) werden auch weitere derzeit unbekannte Effekte dieser Therapieform in Zusammenhang mit einem Überlebensvorteil gebracht (71). Der Nachteil des engmaschigen Monitorings (72) ist aufgrund häufiger Anwendung an der untersuchten ICU und der dahingehend sich entwickelnden Routine als sehr gering einzuschätzen.

Hinsichtlich des **Beginns der Nierenersatztherapie** bei Intensivpatienten sind in der Literatur außer den absoluten Dialyseindikationen keine eindeutigen Angaben zu finden. Zahlreiche Studien versuchten anhand unterschiedlicher Kriterien ein Regelwerk für den optimalen Zeitpunkt des Therapiebeginns zu erstellen. In der PICARD-Studie versuchten Liu et al. anhand des Parameters Serum-Harnstoff den Zeitpunkt des Dialysebeginns festzulegen und publizierten als Ergebnis einen oberen Grenzwert von 150 mg/dl für ein signifikant häufigeres Überleben (20). In der vorliegenden Studie liegt der Mittelwert des Serum-Harnstoffs vor Dialysebeginn mit 117 mg/dl deutlich unter diesem Wert.

Eine Studie von Shiao et al. versuchte anhand der RIFLE-Kriterien den Zeitpunkt der Dialysetherapie in einen frühen (RIFLE-Kategorie „Risk“) und späten (RIFLE-Kategorien „Injury“ und „Failure“) Therapiebeginn zu unterteilen und stellte eine deutlich höhere Mortalität in der Gruppe mit späterem Therapiebeginn fest (43% vs. 74%) (84). In unserer Studie konnte dieser Zusammenhang zwischen RIFLE-Stadium und Outcome nicht beobachtet werden, sondern zeigte sich die höchste Mortalität bei den Patienten der Kategorien „no AKI“ und „Risk“.

Einen rein zeitbezogenen Ansatz verfolgte die Studie von Bagshaw et al. und analysierte das Outcome von Patienten im Zusammenhang mit dem ICU-Aufenthaltstag bei Dialysebeginn. Patienten mit einem späten Dialysebeginn (ab 5. ICU-Tag) hatten in dieser Studie ein beinahe verdoppeltes Letalitätsrisiko (85). In unserer Studie wurde der Grenzwert für eine späte Dialyse bei einer Therapie ab dem 4. ICU-Tag festgelegt, sodass die Gruppe mit spätem Therapiebeginn ca. 25% der Patienten ausmachte. Auch unsere Ergebnisse zeigten eine erhöhte

Mortalität bei späterem Therapiebeginn (40,4%) im Vergleich zu den Patienten mit Dialysebeginn innerhalb der ersten drei Tage (33,1%). Insgesamt weist die derzeitige Studienlage auf einen möglichen Vorteil durch einen frühzeitigen Dialysebeginn hin (11,62), worauf auch unsere Ergebnisse schließen lassen.

Die **durchschnittliche Dialysedauer** lag mit 11,0 Tagen (*Median: 6 Tage*) im Bereich der von Metnitz et al. untersuchten österreichischen ICUs (6).

Interessante Ergebnisse brachte die **Auswertung des Dialysebeginns bezogen auf den pathophysiologischen Hintergrund des Nierenversagens**. Die Daten zeigten, dass bei Patienten mit Harnwegsobstruktion immer am ersten ICU-Tag mit der Nierenersatztherapie begonnen wurde, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass diese Patienten für eine RRT auf die Intensivstation verlegt wurden. Bei septischen Patienten, polytraumatisierten Patienten und Patienten mit extrarenaler Indikation zur Nierenersatztherapie wurde die Dialyse durchschnittlich am vierten ICU-Tag gestartet. Auffallend war die sehr kurze mittlere Aufenthaltsdauer von 4,0 Tagen bei Patienten mit obstruktiver Nephropathie, was auf eine rasche kausale Therapie mit Wiedererlangung der Nierenfunktion beim postrenalen Nierenversagen zurückgeführt werden kann. Auch hinsichtlich der Mortalität zeigten sich erhebliche Unterschiede, die an späterer Stelle diskutiert werden.

Eine **Kategorisierung von Patienten mit ANV anhand der RIFLE-Kriterien** war in 118 Fällen (70%) möglich, wobei in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen höherer RIFLE-Kategorie und Mortalität hergestellt werden konnte. Ganz im Gegenteil wiesen jene Patienten, die einen zu geringen Kreatinin-Anstieg zum Erreichen der Kategorie „Risk“ aufwiesen, mit 66,7% die höchste Mortalitätsrate auf. Dieser beobachtete Effekt ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass diese Patienten aufgrund ihres schweren Krankheitsbildes so frühzeitig einer Nierenersatztherapie zugeführt wurden, sodass es zu keinem weiteren Anstieg des Serum-Kreatinins kam. Untermauert wird diese Hypothese dadurch, dass bei dieser Gruppe im Durchschnitt am frühesten mit einer Nierenersatztherapie begonnen wurde.

Eine weitere Beobachtung bei der Klassifizierung nach RIFLE-Kriterien war, dass das durchschnittliche Baseline-Kreatinin mit Zunahme des RIFLE-Schweregrades

abfiel (Risk: 1,36 mg/dl; Injury: 1,12 mg/dl; Failure: 1,11 mg/dl). Dies spiegelt auch die in der Literatur aufgezeigte Schwäche der RIFLE-Kriterien wider. Während die RIFLE-Kriterien nur einen relativen Kreatinin-Anstieg berücksichtigen, führt bei den neueren AKIN-Kriterien (86) ein absoluter Kreatinin-Anstieg von >0,3 mg/dl bereits zur Einstufung in die Kategorie „Risk“ (4,25,45).

Von besonderem Interesse bei der vorliegenden Studie war die **Mortalität** des beobachteten Patientenkollektivs, da dieses in der Literatur als seit Jahrzehnten unverändert hoch beschrieben wird (16). In der vorliegenden Arbeit betrug die ICU-Mortalität aller dialysierten Patienten 35,1%. Auch wenn man den Ausschlusskriterien vergleichbarer Studien Rechnung trägt und nur jene Patienten mit akutem Nierenversagen betrachtet, so zeigte sich auch für dieses Patientengut in unserer Studie eine nur geringgradig erhöhte ICU-Mortalität von 35,6%. Diese Ergebnisse liegen somit deutlich unter den Werten von 50-60% in vergleichbaren Studien (3,5,6,81). Die Ursachen hierfür sind aufgrund des Studiendesigns der vorliegenden Arbeit nicht eindeutig erklärbar, jedoch zeigen die Resultate, dass in der Literatur mit einem Überlebensvorteil beschriebene Strategien wie *früher Dialysebeginn* oder *regionale Citrat-Antikoagulation* bei den untersuchten Patienten häufig zum Einsatz kamen. Hinsichtlich der Risikofaktoren *Alter* und *Anteil von septischen Patienten* entsprach das untersuchte Patientenkollektiv jenem vergleichbarer Studien.

In der vorliegenden Arbeit konnte auch die in der Literatur beschriebene erhöhte Mortalität von dialysepflichtigen Patienten in Zusammenhang mit einem septischen Zustandsbild gezeigt werden (37,87,88). Die Mortalitätsrate der Patientengruppe *Sepsis / SIRS* lag mit 45,0% deutlich höher als bei Patienten ohne Sepsis oder SIRS (26,1%). Die höchste Mortalitätsrate (75%) wies die Patientengruppe mit nicht-renaler Dialyseindikation auf. Diese Tatsache ist auf das schwere Krankheitsbild dieser Patienten zurückzuführen, das den Einsatz von Nierenersatzverfahren zur Bilanzierung, Osmoregulation oder Ausgleich einer schweren metabolischen Azidose als ultima ratio erforderte.

Bezüglich des verwendeten Prognose-Scoringystems, dem **Simplified Acute Physiology Score**, wurde festgestellt, dass die mittels SAPS II errechnete Mortalitätswahrscheinlichkeit die tatsächliche Mortalität deutlich unterschätzte.

Auch eine Studie von Uchino et al. zeigte eine Unterschätzung der Mortalität durch das SAPS II-Modell bei Patienten mit akuter Nierenfunktionsstörung (5). Das an Österreich angepasste SAPS 3-Berechnungsmodell (77) prognostizierte hingegen deutlich überhöhte Mortalitätsraten. Bei den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz lag die prognostizierte Mortalität wie in der Literatur beschrieben bei beiden SAPS-Versionen über der tatsächlich beobachteten Mortalität dieser Patientengruppe (32). Insgesamt kann keines der beiden Berechnungsmodelle für das untersuchte Patientenkollektiv als prognostisch präzise bezeichnet werden, jedoch ermöglicht die Anwendung des Scoringsystems den Vergleich verschiedener Patientengruppen hinsichtlich des Schweregrades ihrer Erkrankung (73).

Konklusion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Anwendung von Nierenersatzverfahren an der Anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Graz über einen Zeitraum von drei Jahren in Form einer retrospektiven Studie untersucht. Besonders auffallend war die deutlich niedrigere Mortalitätsrate des untersuchten Patientenkollektivs im Vergleich zu ähnlichen Studien, obwohl die Studienpopulation sowohl in demographischer als auch krankheitsspezifischer Hinsicht den Vergleichsstudien sehr ähnlich war. Im Zuge dieser Arbeit erfolgten keine Analysen einzelner Einflussfaktoren auf die Mortalität, jedoch zeigte sich eine häufige Anwendung von Therapiestrategien, die in der Literatur mit einem möglichen Überlebensvorteil in Zusammenhang gebracht werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Hoste EAJ, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med* 2008 Apr;36(4 Suppl):146–51.
2. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrisons Innere Medizin*. 18 Auflage. Berlin: ABW-Wissenschaftsverlag; 2012.
3. Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007 Aug;35(8):1837–43.
4. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Apr;23(4):1203–10.
5. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 Aug 17;294(7):813–8.
6. Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002 Sep;30(9):2051–8.
7. Lines SW, Cherukuri A, Murdoch SD, Bellamy MC, Lewington AJP. The outcomes of critically ill patients with acute kidney injury receiving renal replacement therapy. *Int J Artif Organs* 2011 Jan;34(1):2–9.
8. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Jun;25(6):1833–9.
9. Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, Nguile-Makao M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, et al. Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Crit Care* 2011;15(3):R128.
10. Lai C-F, Wu V-C, Huang T-M, Yeh Y-C, Wang K-C, Han Y-Y, et al. Kidney function decline after a non-dialysis-requiring acute kidney injury is associated with higher long-term mortality in critically ill survivors. *Crit Care* 2012 Jul 12;16(4):R123.
11. Krüger B, Krämer B. Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin. *Dtsch med Wochenschr* 2011 Mar 29;136(14):697–9.
12. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu C-Y. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol* 2013 Jan; 24(1):37–42.
13. Siew ED, Himmelfarb J. The inexorable rise of AKI: can we bend the growth curve? *J Am Soc Nephrol* 2013 Jan;24(1):3–5.

14. Kindgen-Milles D, Pannen B. Acute kidney injury - Recovery - Which patients and why? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2013 Mar;48(2):114–20.
15. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet* 2013 Jul 13;382(9887):170–9.
16. Bellomo R. The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. *Curr Opin Crit Care* 2006 Dec;12(6):557–60.
17. Hotchkiss JR, Palevsky PM. Care of the critically ill patient with advanced chronic kidney disease or end-stage renal disease. *Curr Opin Crit Care* 2012 Dec;18(6):599-606.
18. Hutchison CA, Crowe AV, Stevens PE, Harrison DA, Lipkin GW. Case mix, outcome and activity for patients admitted to intensive care units requiring chronic renal dialysis: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2007;11(2):R50.
19. Burchardi H, Larsen R, Marx G, Muhl E, Schölmerich J. *Die Intensivmedizin*. 11 Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2011.
20. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SH, Mehta RL, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Sep;1(5):915–9.
21. Jörres A, Druml W, editors. *Akutes Nierenversagen bei Intensivpatienten*. 1 ed. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2010.
22. Thakar CV, Rousseau J, Leonard AC. Timing of dialysis initiation in AKI in ICU: international survey. *Crit Care* 2012 Dec 19;16(6):R237.
23. Haller M, Schelling G. Akutes Nierenversagen. *Anaesthesist* 1998 Mar 17;49:349–52.
24. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204.
25. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Feb 15;23:1569–76.
26. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int* 2012 May;81(9):819–25.
27. Kellum JA. Defining and classifying AKI: one set of criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2008 May;23(5):1471–2.

28. Siegenthaler W, Amann-Vesti BR. *Klinische Pathophysiologie*. 9 Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.
29. Kuhlmann U, Walb D, Böhler J, Luft FC. *Nephrologie*. 5 Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
30. Ostermann M, Chang R, Riyadh ICU Program Users Group. Renal failure in the intensive care unit: acute kidney injury compared to end-stage renal failure. *Crit Care* 2008;12(5):432–3.
31. Strijack B, Mojica J, Sood M, Komenda P, Bueti J, Reslerova M, et al. Outcomes of chronic dialysis patients admitted to the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2009 Nov;20(11):2441–7.
32. Thompson S, Pannu N. Dialysis patients and critical illness. *Am J Kidney Dis* 2012 Jan;59(1):145–51.
33. Abdo AA, Castellanos R, Rocha M, Hernández E, Leal G, Suárez J, et al. Continuous venovenous hemodiafiltration in patients with multiple organ dysfunction syndrome in an intensive care unit. *MEDICC Rev* 2012 Jul;14(3):26–30.
34. Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care* 2011;15(1):205–13.
35. Kalil AC, Florescu MC. Blood purification: can we purify our patients from sepsis?. *Crit Care Med* 2013 Sep;41(9):2244–5.
36. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004 Aug;32(8):1669–77.
37. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004 Jul 8;351(2):159–69.
38. Oppert M, Engel C, Brunkhorst F-M, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock - a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Mar;23(3):904–9.
39. Yegenaga I, Tuglular S, Ari E, Etiler N, Baykara N, Torlak S, et al. Evaluation of sepsis/systemic inflammatory response syndrome, acute kidney injury, and RIFLE criteria in two tertiary hospital intensive care units in Turkey. *Nephron Clin Pract* 2010;115(4):276–82.
40. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis* 2009 Mar;13(2):176–81.
41. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12(2):R47.

42. Briegel J. Kidney in sepsis. *Anaesthesist* 2010 Aug 12;59(8):681.
43. Plataki M, Kashani K, Cabello-Garza J, Maldonado F, Kashyap R, Kor DJ, et al. Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: an observational cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jul;6(7):1744–51.
44. Poukkanen M, Vaara ST, Pettilä V, Kaukonen K-M, Korhonen A-M, Hovilehto S, et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish Intensive Care Units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013 Aug;57(7):863–72.
45. Schmidt C, Steinke T, Moritz S, Graf BM, Bucher M. Acute renal failure and sepsis. *Anaesthesist* 2010 Aug 8;59(8):682–99.
46. Watson D, Grover R, Anzueto A, Lorente J, Smithies M, Bellomo R, et al. Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Crit Care Med* 2004 Jan;32(1):13–20.
47. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin* 2009 Oct;25(4):677–702.
48. Bajwa SS, Kulshrestha A. Renal endocrine manifestations during polytrauma: A cause of concern for the anesthesiologist. *Indian J Endocr Metab*; 2012;16(2):252.
49. Beitland S, Moen H, Os I. Acute kidney injury with renal replacement therapy in trauma patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010 Aug;54(7):833–40.
50. Skinner DL, Hardcastle TC, Rodseth RN, Muckart DJJ. The incidence and outcomes of acute kidney injury amongst patients admitted to a level I trauma unit. *Injury* 2013 Aug 3.
51. de Abreu KLS, Silva Júnior GB, Barreto AGC, Melo FM, Oliveira BB, Mota RMS, et al. Acute kidney injury after trauma: Prevalence, clinical characteristics and RIFLE classification. *Indian J Crit Care Med* 2010 Jul;14(3):121–8.
52. Sever MS, Kellum J, Hoste E, Vanholder R. Application of the RIFLE criteria in patients with crush-related acute kidney injury after mass disasters. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Feb;26(2):515–24.
53. Callahan M, Battleman DS, Christos P, Efimba M, Whitelaw G. Economic consequences of renal dysfunction among cardiopulmonary bypass surgery patients: a hospital-based perspective. *Value Health* 2003 Mar;6(2):137–43.
54. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* 2006 Feb;81(2):542–6.

55. Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, Pathak DS, Kellum JA. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Jun;23(6):1970–4.
56. Leacche M, Rawn JD, Mihaljevic T, Lin J, Karavas AN, Paul S, et al. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004 Feb 1;93(3):353–6.
57. Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS, Nelson LS. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney Int* 2008 Nov;74(10):1327–34.
58. Bayliss G. Dialysis in the poisoned patient. *Hemodial Int* 2010 Apr;14(2):158–67.
59. Schetz M. Vascular access for HD and CRRT. *Contrib Nephrol* 2007;156:275–86.
60. Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006; 248–73.
61. Allegretti AS, Steele DJ, David-Kasdan JA, Bajwa E, Niles JL, Bhan I. Continuous renal replacement therapy outcomes in acute kidney injury and end-stage renal disease: a cohort study. *Crit Care* 2013 Jun 20;17(3):R109.
62. Bingold TM, Scheller B, Zwissler B, Wissing H. Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Anaesthesist* 2007 Oct 26;56(11):1105–14.
63. Jörres A. Evidence-based renal replacement therapy -intermittent versus CRRT. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2013 Mar;48(2):108–13.
64. Geberth S, Nowack R. *Praxis der Dialyse*. 1 Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2011.
65. Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Schetz MR, et al. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2007 Apr;30(4):281–92.
66. Marshall MR, Creamer JM, Foster M, Ma TM, Mann SL, Fiaccadori E, et al. Mortality rate comparison after switching from continuous to prolonged intermittent renal replacement for acute kidney injury in three intensive care units from different countries. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Jul;26(7):2169–75.
67. Sperschneider H, Deppisch R, Beck W, Wolf H, Stein G. Impact of membrane choice and blood flow pattern on coagulation and heparin requirement - potential consequences on lipid concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1997 Dec;12(12):2638–46.

68. Frank RD, Weber J, Dresbach H, Thelen H, Weiss C, Floege J. Role of contact system activation in hemodialyzer-induced thrombogenicity. *Kidney Int* 2001 Nov;60(5):1972–81.
69. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003773.
70. Nurmohamed SA, Jallah BP, Vervloet MG, Yldirim G, Wee ter PM, Groeneveld ABJ. Continuous venovenous haemofiltration with citrate-buffered replacement solution is safe and efficacious in patients with a bleeding tendency: a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2013;14:89.
71. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PHJ, Wester JPJ, van der Spoel JI, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009 Feb;37(2):545–52.
72. Lanckohr C, Hahnenkamp K, Boschin M. Continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation: do we really know the details? *Curr Opin Anaesthesiol* 2013 Aug;26(4):428–37.
73. Vincent J-L, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care* 2010;14(2):311.
74. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit. Care Med* 1984 Nov;12(11):975–7.
75. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993 Dec;270(24):2957–63.
76. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 2005 Oct;31(10):1345–55.
77. Metnitz B, Schaden E, Moreno R, Gall J-R, Bauer P, et al. Austrian validation and customization of the SAPS 3 Admission Score. *Intensive Care Med* 2008 Oct 10;35(4):616–22.
78. Capuzzo M, Scaramuzza A, Vaccarini B, Gilli G, Zannoli S, Farabegoli L, et al. Validation of SAPS 3 Admission Score and comparison with SAPS II. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009 May;53(5):589–94.
79. Strand K, Søreide E, Aardal S, Flaatten H. A comparison of SAPS II and SAPS 3 in a Norwegian intensive care unit population. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009 May;53(5):595–600.

80. Sakr Y, Krauss C, Amaral ACKB, Réa-Neto A, Specht M, Reinhart K, et al. Comparison of the performance of SAPS II, SAPS 3, APACHE II, and their customized prognostic models in a surgical intensive care unit. *Br J Anaesth* 2008 Dec;101(6):798–803.
81. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, Nahas EI AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005 Dec;46(6):1038–48.
82. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009 Oct;76(8):893–9.
83. Bell M, SWING, Granath F, Schön S, Ekbohm A, Martling C-R. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* 2007 May;33(5):773–80.
84. Shiao C-C, Wu V-C, Li W-Y, Lin Y-F, Hu F-C, Young G-H, et al. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery. *Crit Care* 2009;13(5):R171.
85. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care* 2009 Mar;24(1):129–40.
86. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1–138.
87. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, Boer W, De Waele E, et al. Septic AKI in ICU patients. diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):32.
88. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996 Feb;11(2):293–9.

Anhang - Ethikkommissionsbescheid

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM

gültig bis 25.04.2014

EK-Nummer: 25-375 ex 12/13
Studientitel: Nierensatzverfahren bei Intensivpatienten - Anwendung von Hämodialyse und Hämofiltration an der anästhesiologischen Intensivstation der Univeristätsklinik Graz
Prüfer: Prof.Dr. Wolfgang Kröll
Univ.Klinik für Anästhesiologie und Intensivmed.
Sponsor: Med. Uni Graz
Ansprechpartner: Thomas Öffl, Münzgrabengürtel 8/3/12
CRO: -
Antragsteller: Med. Uni Graz
Ansprechpartner: Thomas Öffl, Münzgrabengürtel 8/3/12

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 25.04.2013 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
Univ.Prof.Dr.Wolfgang Kröll

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 10.04.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 25.04.2013

| | |
|-------------------------|------------|
| ✓ Cover Letter | 25.03.2013 |
| ✓ Antragsformular | 02.04.2013 |
| ✓ Originalprotokoll 1.0 | 25.03.2013 |
| ✓ Case Report Form 1.0 | 03.04.2013 |

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

EK-Nummer: 25-375 ex 12/13

Votum

Seite 1 von 2

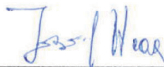
Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494
UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 600 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 25. April 2013



Univ.Prof.DI Dr.Josef Haas
Vorsitzender



Univ.Prof.DDr.Hans-Peter Kapfhammer
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!