

Aus der
Klinik für Anästhesiologie
des Universitätsklinikums zu Düsseldorf
der Heinrich Heine Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

Citrat – Antikoagulation während der CVVHD
eine vergleichende prospektive Observationsstudie

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Sarah Antonia Brett

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit
Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Referent: Herr Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles

Korreferent: Herr PD Dr. med. Andreas Raffel

Für meine Eltern, meinen Bruder und Claus.

Inhaltsverzeichnis

Verwendete Abkürzungen

1. Einleitung

- 1.1. Das akute Nierenversagen
- 1.2. Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren des akuten Nierenversagens
- 1.3. Citratantikoagulation – Allgemeine Informationen
- 1.4. Regionale Citratantikoagulation bei konventionellen Dialysegeräten
- 1.5. Ein neues Dialysesystem für die Citratantikoagulation
- 1.6. Pilotstudien mit einer neuen Dialysatlösung (Ci-Ca Dialysat K2)

2. Fragestellung

- 2.1. Endpunkte
 - 2.1.1. Sicherheitsprüfung
 - 2.1.2. Effizienzprüfung

3. Patienten, Material und Methoden

- 3.1. Patienten
- 3.2. Einschlusskriterien
- 3.3. Ausschlusskriterien
- 3.4. Allgemeine Aspekte
- 3.5. CVVHD Behandlung
- 3.6. Citratantikoagulation
 - 3.6.1. Citratdosierung
 - 3.6.2. Calciumsubstituion
 - 3.6.3. Säuren-Basen-Status
- 3.7. Zusatzmedikation
- 3.8. Studiendurchführung
 - 3.8.1. Allgemeine Anmerkungen
 - 3.8.2. Kriterien für den Leberfunktionsstatus
 - 3.8.3. Studienparameter
 - 3.8.3.1. Basisparameter
 - 3.8.3.2. Parameter während der CVVHD Behandlung
 - 3.8.3.4. Parameter am Studienende

3.8.3.5. Kontinuierliche Datenerhebung während der gesamten
Behandlung

3.8.3.6. Behandlungsrelevante Parameter

3.9.1. Statistik

3.9.2. Ethikkommission

4. Ergebnisse

4.1. Patienten

4.2. Niereninsuffizienz

4.3. Laborparameter

4.4. Blutungen

4.5. Funktionsfähige Filter nach 72 Stunden

4.6. Laborparameter nach Ende der Ci-Ca CVVHD

5. Diskussion

6. Danksagung

7. Literatur

Verwendete Abkürzungen

ACT	Activated Clotting Time
ANI	Akutes Niereninsuffizienz
AST / GOT	Aspartat-Aminotransferase / Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
APT / GPT	Alanin-Aminotransferase / Glutamat-Pyruvat-Transaminase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
CiCa – CVVHD	CVVHD – Behandlung mit regionaler Citrat Antikoagulation
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CRRT	Kontinuierliche Nierenersatztherapie
CVVHD	Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
CVVHDF	Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
EK	Erythrozytenkonzentrat
FME	Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GCS	Glasgow Coma Scale
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HIT Typ 2	Heparin induzierte Thrombozytopenie Typ 2
HP	Hämoperfusion
INR	International Normalized Ratio
ICU	Intensive Care Unit
kg	Kilogramm
Leu	Leukozyten
MPG	Medizinproduktegesetz
MPS	Membran Plasmaseparation
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
NV	Nierenversagen
Prä-Post CVVH	Hochvolumige veno-venöse Hämofiltration
RCA	Regionale Citrat – Antikoagulation
RIFLE Score	Score zur Definition der Niereninsuffizienz
SCUF	Langsame kontinuierliche Ultrafiltration
SD	Standardabweichung
Sec.	Sekunden

1. Einleitung

1.1. Das Akute Nierenversagen

Das akute Nierenversagen (ANV) ist definiert als plötzliches Versagen der in- und exkretorischen Nierenfunktion. Das ANV hat bei Patienten auf der Intensivstation in der Mehrzahl der Fälle eine vom Organ Niere selbst unabhängige Ursache. Der abrupte Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mit Rückgang der Urinausscheidung bis zur kompletten Anurie und die damit verbundene Akkumulation harnpflichtiger Stoffwechselprodukte, sowie der Verlust der Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Flüssigkeits-, Elektrolyt-, und Säure–Basen–Homöostase macht eine überbrückende extrakorporale Blutreinigung erforderlich. Generell ist das ANV eine häufige Komplikation. Seine Inzidenz beträgt bis zu 30% bei Patienten, die auf einer Intensivstation (ICU) behandelt werden müssen (siehe Abbildung 1). Neueren Studien zufolge ist von einer Letalität von ca. 50% bis 80% auszugehen (Jörres A, 2001).

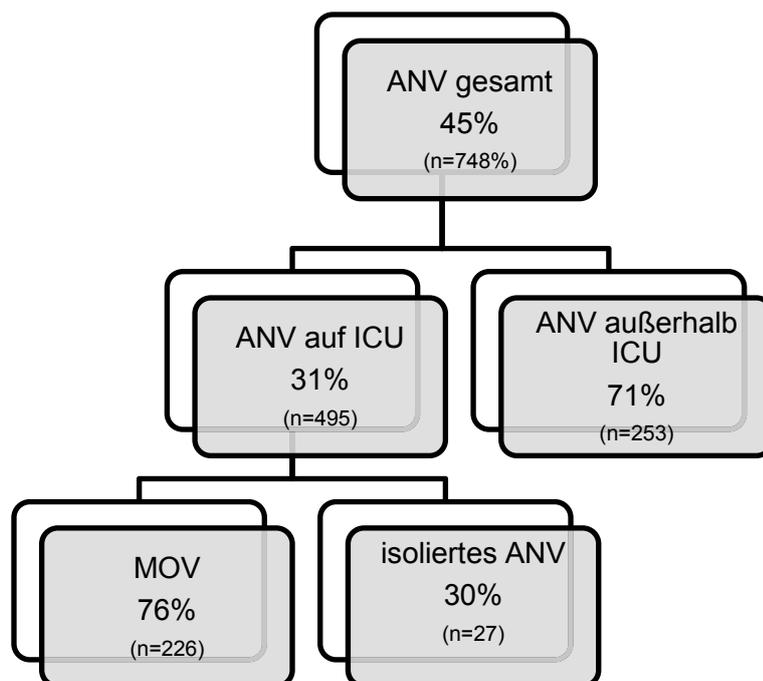


Abb. 1: Letalität bei ANV (modifiziert nach Liano F, 1998)

Klassisch wird das ANV eingeteilt in eine prärenale, intrarenale und postrenale Form. In der operativen Intensivmedizin herrscht das schwere ANV im Rahmen von Sepsis, Trauma oder großem operativen Eingriff vor und oft lässt sich keine einzelne Ursache festmachen (Haller M, 2000). Weitere Ursachen sind die unvermeidbare Zufuhr nephrotoxischer Substanzen, wie z.B. Aminoglykosidantibiotika (Haller M, 2000) (Walter PD, 1999) oder Röntgenkontrastmittel (Samtleben W, 1999). Zur Behandlung des ANV werden sowohl diskontinuierliche Verfahren, wie die intermittierende Hämodialyse oder die intermittierende Peritonealdialyse, als auch kontinuierliche Verfahren eingesetzt. Die kontinuierlichen Verfahren umfassen die langsame kontinuierliche Ultrafiltration (SCUF), die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH), die Prä-Post CVVH, die kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD) und die kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) (Uchino S, 2007). Während der Behandlung mit diesen Verfahren muss der Patient einer suffizienten Antikoagulation zugeführt werden, um die Bildung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf und damit das Verstopfen des Hämofilters zu verhindern. Man unterscheidet zwei Wege das Blut des Patienten suffizient zu antikoagulieren: systemisch oder regional im extrakorporalen Kreislauf. Die systemische Antikoagulation ist aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos häufig bei postoperativen Patienten auf der Intensivstation kontraindiziert, sodass mit der regionalen Antikoagulation mit Citrat eine bevorzugte Alternative zur Verfügung steht, die vielfach untersucht worden ist und unter entsprechender Überwachung als sicher gilt (Abramson S, 1999), (Bagshaw SM), (Mehta RL, 1990), (Palsson R, 1999).

1.2. Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren des akuten Nierenversagens

Das akute Nierenversagen ist definiert als die plötzliche Störung der in- und exkretorischen Nierenfunktion durch verschiedene prärenale, intrarenale und postrenale Ursachen.

Prärenal: Bei Blut- und Flüssigkeitsverlusten, eingeschränkter Förderleistung des Herzens sowie peripherer Vasodilatation kann der Blutdruck nur durch Zentralisation des Kreislaufs aufrechterhalten werden. Die Aktivierung des Sympathikus führt dabei über α -Rezeptoren zur Kontraktion der Nierengefäße. Trotz renaler Bildung vasodilatierender Prostaglandine kann es dabei zum ischämischen NV kommen (Silbernagel S, 2009).

Intrarenal: Bei Hämolyse und bei Myolyse werden Hämoglobin und Myoglobin filtriert und fallen im sauren Tubuluslumen aus, sodass die daraus resultierende Obstruktion die Harnausscheidung unterbindet. Auch intrarenale Ausfällung von Harnsäure und Calciumoxalat können die Tubuli verstopfen. Schnell verlaufende Nierenerkrankungen, toxische Schädigungen und die Sepsis zerstören das Tubulussystem und bringen so, wie auch arterielle und venöse Gefäßverschlüsse, die Nierenfunktion zum Erliegen (Silbernagel S, 2009).

Postrenal: Die Harnausscheidung wird auch bei zunächst intakter Niere durch Verlegung der ableitenden Harnwege unterbunden (Silbernagel S, 2009).

Die Indikation zur Dialyse ist spätestens dann gegeben, wenn die renale Entgiftungsfunktion nicht mehr ausreicht um harnpflichtige Substanzen zu eliminieren und Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt nicht mehr auszugleichen sind. Als absolute Indikationen für die Dialyse gelten:

- die diuretikaresistente Hyperhydratation,
- die bedrohliche Hyperkaliämie,
- die metabolische Azidose,
- Urämiesymptome durch den Anstieg von Urämietoxinen (Silbernagel S, 2009).

1.3. Citratantikoagulation – Allgemeine Informationen

Systemisch appliziertes Heparin ist das am häufigsten verwendete Antikoagulans und zeichnet sich durch folgende Vorteile aus. Es ist einfach einzusetzen und preiswert und kann bettseitig mittels der ACT und durch die aPTT überwacht werden. Als nachteilig erweist sich die systemische Wirkung von Heparin und das damit verbundene Blutungsrisiko, sowie die mögliche Entwicklung einer Thrombozytopenie (HIT Typ 1 oder HIT Typ 2) (Ravindra L, 1992). Als Alternative zur systemischen Verwendung kann Heparin auch als regionales Antikoagulans verwendet werden, indem seine Wirkung durch die Infusion von Protamin antagonisiert wird. Dieses Verfahren erfordert sehr exakte Dosissteuerungen wegen der verschiedenen langen Halbwertszeiten der beiden Medikamente und hat sich wegen möglicher Nebenwirkungen und dem eventuellen Auftreten von Blutungskomplikationen nicht durchgesetzt (Mehta RL, 1992)

An der Blutgerinnung sind zahlreiche Gerinnungsfaktoren beteiligt (siehe Tabelle 1).

I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Gewebethromboplastin
IV	Ionisiertes Calcium
V	Akzeleratorglobin
VII	Prokonvertin
VIII	Antihämophiles Globin A
IX	Antihämophiles Globin B (PTC, Christmas-Faktor)
X	Stuart-Prower-Faktor
XI	PTA (plasma thromboplastin antecedent)
XII	Hageman-Faktor
XIII	Fibrin-Stabilisierender Faktor (FSF)

Tabelle 1: Gerinnungsfaktoren

Alle Gerinnungsfaktoren, außer das ionisierte Calcium (Faktor IV) sind Proteine, die in der Leber synthetisiert werden. Für die Bildung der Faktoren II, VII IX und X ist Vitamin K erforderlich, das als Cofaktor an der posttranslationalen γ -Carboxylierung mitwirkt. Die γ -Carboxyglutamylgruppen sind starke Ca^{2+} -Chelatoren und verankern mittels Calcium die Faktoren an den Phospholipidflächen, vor allem an denen der Thrombozytenmembran. Ca^{2+} -Ionen sind bei vielen Schritten der Blutgerinnung notwendig. Die Gerinnungsfaktoren sind in vivo normalerweise nicht aktiv. Ihre Aktivierung, die extrinsisch oder intrinsisch gestartet werden kann, läuft in einer Kaskade ab (Abbildung 2).

Bei der extrinsischen (extravaskulären) Aktivierung nach einer Gefäßverletzung bildet der Tissue-Faktor (TF = Gewebsthrombokinase, ein integrales Membranprotein) auf Phospholipidoberflächen mit dem im Blut vorhandenen Faktor VIIa und Ca^{2+} einen Komplex. Dieser Komplex aktiviert dann Faktor VII, IX und X, was zur Bildung von Thrombin führt. Dieses Thrombin aktiviert wiederum Faktor V, VIII, XI, IX und X, um genügend Thrombin für die Thrombusbildung freizusetzen.

Die intrinsische Gerinnung beginnt mit der Kontaktaktivierung von Faktor XII. Die Faktoren Xa und Va bilden mit den Phospholipidflächen und Ca^{2+} einen weiteren Komplex, der Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin umwandelt. Dieses Thrombin aktiviert nicht nur die Faktoren V, VIII, IX, X und XI sondern spaltet Fibrinogen zu Fibrin und dem fibrinstabilisierenden Faktor XIII (Silbernagel S, 2007).

Der heute bevorzugte Wirkstoff Citrat verhindert die Gerinnung durch Bildung eines Calciumcitratchelatkompleses. Durch Senkung des ionisierten Calciumwertes unter 0,5 mmol/l kann die Gerinnungskaskade nicht mehr ablaufen, da Calcium ein essenzieller Kofaktor für eine Vielzahl von Gerinnungsfaktoren ist. Das ionisierte Calcium wird auf Werte um ca. 0,3 mmol/l gesenkt (Dorval M, 2003), dadurch ist die Gerinnung praktisch aufgehoben. Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten haben den Nutzen der Citratantikoagulation für die CVVHD nachweisen können (Monchi M, 2004), (Palsson R), (Mehta RL, 1990). Calcium muss dem Patienten separat nach dem Hämofilter vor Eintritt des Blutes in den Körperkreislauf substituiert werden. Das dem Patienten zugeführte Citrat wird systemisch metabolisiert, wobei die dreifache Menge Bikarbonat entsteht.

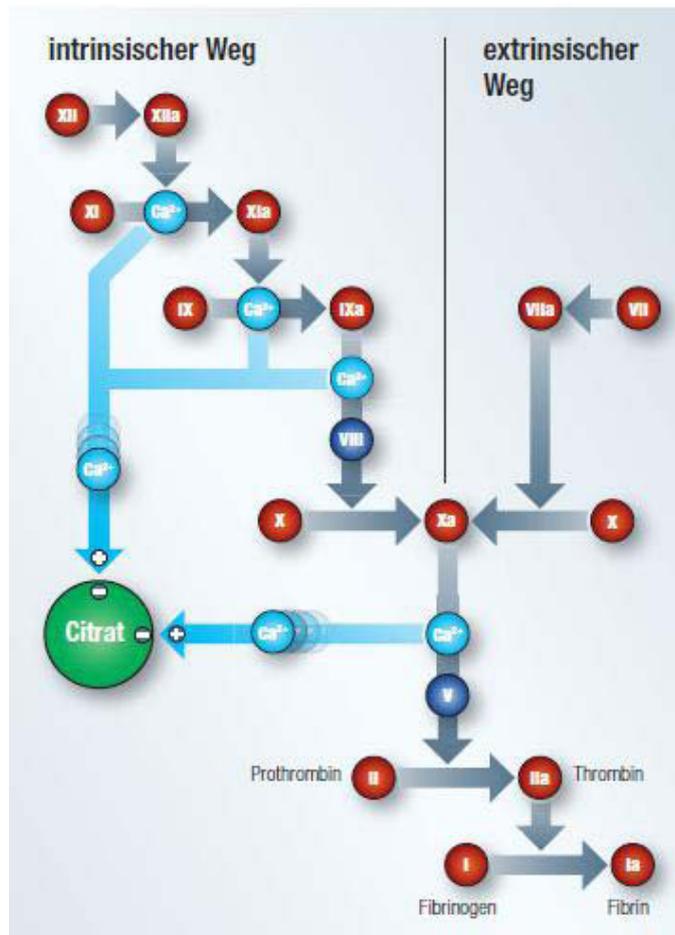


Abb. 2: Citrat hemmt die Gerinnungskaskade an mehreren Stellen durch Komplexbildung des ionisierten Calciums (Morgera S, 2006). Citrat verhindert die Gerinnung durch Bildung eines Calciumcitrat-Chelatkomplexes und Senkung des Calciumwertes unter 0,5 mmol/l, so dass die Gerinnungskaskade nicht mehr ablaufen kann, da Calcium ein essenzieller Kofaktor für eine Vielzahl von Gerinnungsfaktoren ist.

Für die CRRT ist diese Methode sehr attraktiv, da sich die Antikoagulation auf den extrakorporalen Kreislauf beschränkt und sich somit ideal für Patienten mit Blutungsrisiko und vorhandenen Blutungen anbietet (Monchi M, 2004). Ein weiterer Vorteil des Citrats im Vergleich zu Heparin ist die sehr gute immunologische Toleranz, denn als physiologische Substanz des Körpers induziert es keine immunologischen Reaktionen wie Heparin (Dzik WH, 1988). Diese zwei Eigenschaften machen die Citratantikoagulation zu einer bevorzugten Strategie in der Behandlung von Patienten mit Kontraindikationen für Heparin.

Während der Antikoagulationsprotokolle für die Hämodialyse wird Citrat normalerweise in der arteriellen Linie des extrakorporalen Kreislaufs infundiert (Mehta RL, 1990). Das infundierte Calcium wird teilweise durch den Hämofilter in

Form von Calciumcitratkomplexen und Citrationen eliminiert. Das restliche Citrat erreicht den Körperkreislauf des Patienten und wird schnell, vor allem in der Leber, metabolisiert (Apsner R, 1997). Um einen Effekt von Calcium im Hämofilter und die daraus resultierende aufgehobene Antikoagulation zu vermeiden, werden die meisten Citratantikoagulationsprotokolle mit calciumfreien Dialysat durchgeführt. Als Folge diffundiert Calcium aus dem Blut des Patienten in das Dialysat und das ionisierte Calcium im Blut sinkt zusätzlich zur Citratinfusion, weshalb vor Rückgabe des Blutes in den Patienten eine Calciuminfusion erfolgen muss.

1.4. Regionale Citratantikoagulation bei konventionellen Dialysegeräten

Obwohl die regionale Citratantikoagulation (RCA) eine sehr effektive Methode ist, wird sie nicht routinemäßig auf der Mehrzahl der Intensivstationen durchgeführt, weil vor allem das bisher verfügbare Dialyseequipment nicht für eine sichere und einfache Durchführung der RCA ausgelegt ist.

Das wichtigste Risiko der Citratantikoagulation ist die Entwicklung einer systemischen Hypocalcämie und daraus möglicherweise resultierende Herzrhythmusstörungen. Die Hypocalcämie kann sich vor allem wegen des Verlustes von Calcium in das calciumfreie Dialysat entwickeln, wenn Calcium nicht suffizient substituiert wird. In der üblichen klinischen Praxis werden Citrat und Calcium über separate, nicht mit einem Alarmsystem, z.B. für Leckagen der Calciuminfusion, versehene Pumpen infundiert. Deshalb ist während der Hämodialyse mit konventionellem Equipment die intermittierende Messung des ionisierten systemischen Calciums im Blut des Patienten die einzige Möglichkeit, Hypocalcämien zu vermeiden. Auch sind die Infusionslinien für Citrat und Calcium häufig nicht fest mit dem arteriellen und venösen Schlauchsystem verbunden, sie werden manuell mit speziellen Adaptern verbunden. Diese Tatsachen erhöhen nicht nur die Komplexität der Dialyse, sondern bieten auch das Risiko des fehlerhaften Anschlusses und der Diskonnektion.

Eine weitere Komplikation der regionalen Citratantikoagulation (RCA) ist das Auftreten einer Alkalose durch den Citratmetabolismus (Kelleher SP, 1987). Die Metabolisierung von 1 mol Citrat ergibt 3 mol Bikarbonat, welches sehr stark die Pufferkapazität des Körpers erhöht (Dzik WH, 1988). Die klinische Erfahrung zeigt aber, dass diese Komplikation während der Hämodialyse verhindert werden kann, indem die Bikarbonatkonzentration im Dialysat reduziert wird (Van der Meulen J, 1992). Ein weiterer Nebeneffekt der Citratantikoagulation ist das Auftreten einer Hypernatriämie bei Verwendung einer Tri-Natrium-Citratlösung als Trägerlösung für die Citratanionen. Auch in diesem Fall, ähnlich der Alkalose, kann die Hypernatriämie verhindert werden, indem man die Natriumkonzentration des Dialysats reduziert. Um die Citratantikoagulation durchführen zu können, wird ein spezielles calciumfreies, bikarbonat- und natriumreduziertes Dialysat benötigt. Als diese spezielle Dialyselösung noch nicht kommerziell erhältlich war, wurde sie in viele Dialysezentren durch die Krankenhausapotheke via Verschreibung für einen bestimmten Patienten hergestellt.

1.5. Ein neues Dialysesystem für die Citratantikoagulation

Seit einigen Jahren ist ein neues kommerziell erhältliches System zur regionalen Citrat-Antikoagulation während einer kontinuierlichen Dialyse verfügbar. Ziel war eine einfache Durchführung der RCA während der CVVHD. Zu diesem Zweck wurde das Dialysegerät MultiFiltrate (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) um ein Ci-Ca Modul ergänzt (Ci-Ca Funktion). Dieses Modul besitzt zwei zusätzliche Pumpen für Citrat- und Calciuminfusionen. Die Flussraten der Calcium- und Citratlösungen werden durch einen internen Rechner gesteuert. Neu ist, dass die Flussraten der Citrat- und Calciumlösungen automatisch durch die Dialyseeinstellungen, die die Citratantikoagulation beeinflussen, wie z.B. Blutfluss- und Dialysatflussrate, reguliert werden. Bezogen auf die Antikoagulationseffektivität ist die Blutflussrate ein wichtiger Parameter, darum wird Citrat im Ci-Ca Modul proportional zur Blutflussrate appliziert. Die Calciumdosis im Ci-Ca Modul ist abhängig von der Dialysatflussrate, die als Hauptparameter Einfluss auf die Menge

des Calciums hat, das aus dem Blut in das Dialysat diffundiert. Diese beiden automatischen Kopplungen ermöglichen unkomplizierte Änderungen der Blut- und Dialysatflusseinstellungen während der CVVHD Behandlung, da sie keinen Einfluss auf die Antikoagulationsleistung haben.

Zusätzlich zum Ci-Ca Modul ist ein Schlauchsystem (MultiFiltrate Ci-Ca Cassette) für die Citratantikoagulation, mit fertiger Konnektion der Infusionsleitungen für Citrat und Calcium an die Blutleitung, erhältlich. Das neue Citratschlauchsystem hat Abnahmestellen in der arteriellen und venösen Linie zur einfachen Blutprobenentnahme und ermöglicht so die einfache Messung des ionisierten Calciums. Während die Messung des ionisierten Calciums in der arteriellen Linie der Patientensicherheit dient, sichert die Messung des ionisierten Calciums in der venösen Linie (post-Filter Calcium) die Antikoagulationseffektivität.

1.6. Pilotstudien mit einem neuen Dialysat (Ci-Ca Dialysat K2)

Die Zusammensetzung der zu diesem Modul gehörenden Dialyselösung ist aufgrund von Erkenntnissen aus vorherigen Studien der Klinik für Nephrologie des Universitätsklinikums Charité Berlin entwickelt worden. Die CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation ist in dieser Klinik eine Standardbehandlung für Patienten mit akutem Nierenversagen, wobei ca. 120 Patienten pro Jahr so dialysiert werden. Initial ist die Citratantikoagulation mit zwei externen Pumpen und einem in der Krankenhausapotheke selbst hergestellten Dialysat durchgeführt worden. Das verwendete Dialysat war calcium- und bikarbonatfrei und enthielt eine reduzierte Natriumkonzentration. Mit einer Dialysatflussrate von 1000 ml/h ist dieses Dialysat von den Patienten gut toleriert worden, jedoch hat eine Erhöhung der Dialysatflussrate zu Säure-Basen- und Elektrolytstörungen geführt. Um die Anwendung der vorher empfohlenen hochvolumigen Dialyse durchführen zu können, wurde zunächst eine neue, auf Lactat basierende, Dialyselösung mit einem angepassten Pufferinhalt benutzt (Morgera S, 2005). Zwischenzeitlich wurde der Lactatpuffer durch einen Bikarbonatpuffer ersetzt, denn ein klinischer Vorteil in der

Behandlung von kritisch kranken Patienten auf der ICU wurde für bikarbonatbasierten Lösungen im Vergleich zu lactatbasierten Lösungen gezeigt (Barenbrock N, 2000).

1.7. Grundprinzipien der Studie

Diese Studie soll Informationen bezüglich der Patientensicherheit und der Effektivität des neuen Verfahrens bei der Behandlung von Patienten ohne sowie mit unterschiedlich schweren Leberfunktionsstörungen liefern. Da Citrat hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird, könnte nämlich die Durchführung einer Citratantikoagulation bei Patienten mit Leberversagen zu einer Citratakkumulation im systemischen Kreislauf führen, sodass eine Modifikation der üblichen Dosierungen vorgenommen werden müsste.

2. Fragestellung

Ziel der vorliegende Studie ist es, die Anwendung eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens (CVVHD) mit regionaler Citratantikoagulation bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen hinsichtlich Effektivität und Sicherheit zu untersuchen.

Es werden folgende Studienziele formuliert:

1. Es wird die Sicherheit und die Effektivität der regionalen Citratantikoagulation während der CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation untersucht.
2. Es soll die Frage beantwortet werden, ob eine zusätzlich vorhandene Leberfunktionsstörung Einfluss auf die Sicherheit und die Effizienz der regionalen Citratantikoagulation hat.
3. Gibt es Unterschiede in der Dosierung von Citrat und Calcium bei Patienten mit mildem und fortgeschrittenem Leberversagen im Vergleich zu Patienten ohne Leberversagen ?

2.1.Endpunkte

2.1.1. Sicherheitsprüfung

Für die Untersuchung der Patientensicherheit werden folgende Endpunkte definiert:

- Auftreten einer schweren systemischen ionisierten Hypocalcämie, $\text{Ca}^{2+} \leq 0,90 \text{ mmol/l}$,
- Auftreten einer schweren systemischen ionisierten Hypercalcämie, $\text{Ca}^{2+} \geq 1,50 \text{ mmol/l}$,
- Auftreten einer schweren Alkalose, $\text{pH} \geq 7,55$,
- Auftreten einer schweren Azidose, $\text{pH} \leq 7,2$.

2.1.2. Effizienzprüfung

Für die Untersuchung der Effizienz der Ci-Ca-CVVHD Behandlung werden folgende Eckpunkte definiert:

- Prozent der funktionsfähigen Filter nach 72 h,
- Post Filter Calcium, (post Filter Ca^{2+}) im Zielbereich von 0,25 bis 0,34 mmol/l.

3. Patienten, Material und Methoden

3.1. Patienten

Es wurden Patienten im Zeitraum von Oktober 2008 bis September 2009 mit akutem Nierenversagen und der Indikation für eine Citratantikoagulation im Rahmen der CVVHD Behandlung in die Studie eingeschlossen und in drei Gruppen eingeteilt.

Die Gruppe I umfasste Patienten ohne Leberfunktionsstörung mit einem Gesamt-Bilirubinwert kleiner oder gleich 2 mg/dl.

In Gruppe II sind Patienten mit einem leichten Leberversagen und einem Gesamt-Bilirubinwert zwischen 2 mg/dl und 7 mg/dl eingeschlossen worden.

Patienten mit schwerem Leberversagen und einem Gesamt-Bilirubinwert größer oder gleich 7 mg/dl bildeten Gruppe III.

3.2. Einschlusskriterien

Zur Teilnahme an dieser Studie musste der Patient volljährig sein,

er musste auf der Intensivstation behandelt werden,

er musste ein ANV aufweisen, welches eine CVVHD Behandlung mit Citratantikoagulation erforderlich machte,

er oder sein offizieller Betreuer oder der nächste Angehörige musste nach der Aufklärung durch einen Arzt die schriftliche Einwilligung geben.

3.3. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren die Durchführung einer Citratantikoagulation in den letzten 72 Stunden vor Einschluss in die Studie, die Teilnahme an einer anderen Studie, die vorherige Teilnahme an dieser Studie oder eine Schwangerschaft.

3.4. Technische Durchführung

In dieser Studie werden nur Daten bewertet, die während der Durchführung einer CVVHD-Behandlung mit dem multiFiltrate Ci-Ca System erhoben worden sind und nur diese Behandlung betreffen. Das Ci-Ca System besteht aus:

- MultiFiltrate Gerät ausgestattet mit dem Ci-Ca Modul (MultiFiltrate® Therapie System (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)).
- MultiFiltrate Ci-Ca Kassette (Schlauchsystem) (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland).
- Ci-Ca Dialysate K2 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland):
Die Zusammensetzung von speziell auf die Erfordernisse einer regionalen Antikoagulation mit Citrat-CVVHD abgestimmten Lösungen zeigt Abbildung 3. Zur Anpassung an die klinische Situation stehen Lösungen mit 2 mmol/L Kalium, das Ci-Ca® Dialysate K2, und 4 mmol/L Kalium, das Ci-Ca® Dialysate K4, zur Verfügung. Da die Dialysate kein Calcium enthalten muss dieses in entsprechender Konzentration substituiert werden.

Ci-Ca® Dialysate K2		Ci-Ca® Dialysate K4	
Natrium	133 mmol/L	Natrium	133 mmol/L
Kalium	2,0 mmol/L	Kalium	4,0 mmol/L
Calcium	0 mmol/L	Calcium	0 mmol/L
Magnesium	0,75 mmol/L	Magnesium	0,75 mmol/L
Chlorid	116,5 mmol/L	Chlorid	118,5 mmol/L
Bicarbonat	20 mmol/L	Bicarbonat	20 mmol/L
Glukose	1,0 g/L	Glukose	1,0 g/L

Abb. 3: Zusammensetzung der Dialysate

Das Schema der Ci-Ca CVVHD Behandlung zeigt Abbildung 4.

Bei der Verwendung des Ci-Ca Systems wird folgendes Zubehör benötigt:

- High-Flux Filter / Dialysator: Ultraflux AV 1000S. Bei allen Patienten ist einheitlich ein hochpermeabler Polysulfon-Hämofilter mit einem Cutoff von etwa 30.000 Dalton und einer Oberfläche von 1,6 m² gewählt worden (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland).
- 4%-Na₃-Citratlösung (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland).
- Calciumlösung (Serumwerke Bernburg Calciumchlorid 500 mmol/l, Bernburg, Deutschland).

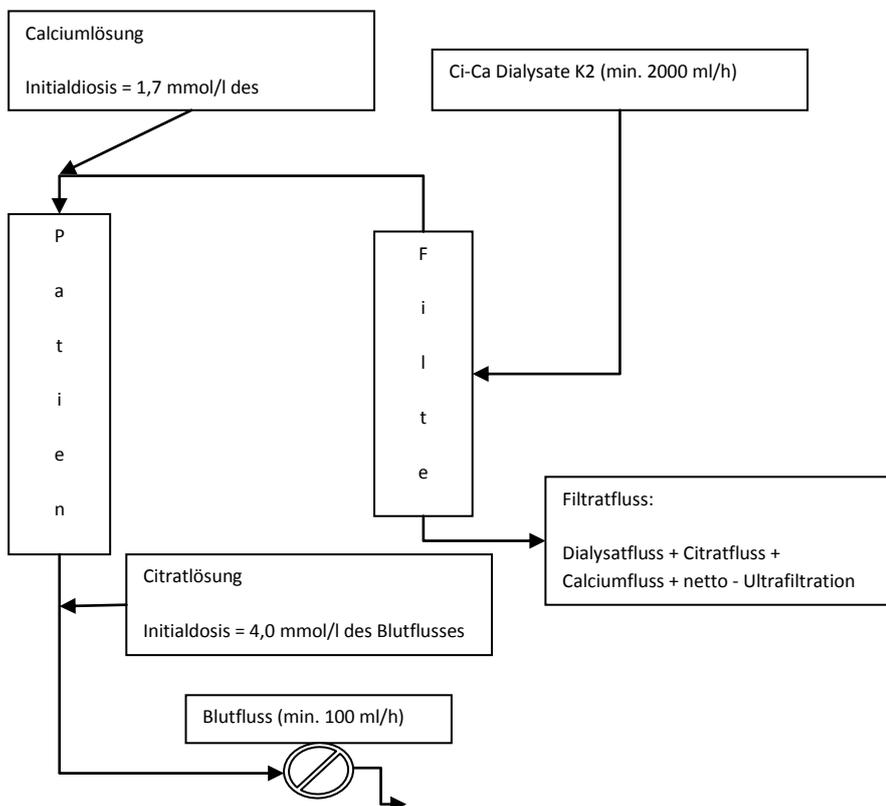


Abb. 4: Schema der CVVHD Behandlung (mod. mit freundlicher Genehmigung der Fa. Fresenius Medical Care)

3.5. CVVHD Behandlung

Die CVVHD ist ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren, bei dem eine diffusive Blutreinigung stattfindet. Das über den Shaldon-Katheter entnommene Blut des Patienten wird pumpengesteuert durch den Hämofilter befördert. Auf der Wasserseite des Hämofilters wird im Gegenstromprinzip eine Dialyseflüssigkeit an der Außenseite der Kapillaren vorbeigeleitet. Dabei nimmt das Dialysat per Diffusion durch die semipermeable Membranen die urämischen Toxine aus dem Blut auf. Die CVVHD vermeidet dadurch die für die Hämofiltration (im Postdilutionsmodus) typische Hämokonzentration des Blutes im Hämofilter. Die Aufsättigung des Dialysats durch Diffusion ist für kleine Moleküle sehr gut (z.B. Harnstoff > 95% bei 1,5 l/h). Größere Moleküle diffundieren jedoch langsamer, sodass die Mittelmolekül-Clearance hinter der Harnstoff-Clearance zurückbleibt. Zusätzlich wird zur Bilanzierung Ultrafiltrat über die Membran des Hämofilters durch Konvektion eliminiert.

Für eine ausreichende Effektivität der CVVHD (Clearance) sollte der Blutfluss 150 – 200 ml/min und der Dialysatfluss 2000 ml/h bei einem etwa 80 kg schweren Patienten betragen.

Dialysat- und Ultrafiltratmenge sollten zusammen 25 - 30 ml/kgKG/min betragen.

Der effektive Entzug wurde entsprechend der angestrebten Bilanz eingestellt.

Abbildung 5 zeigt das Flussbild der CVVHD (Fresenius Medical Care, 2008).

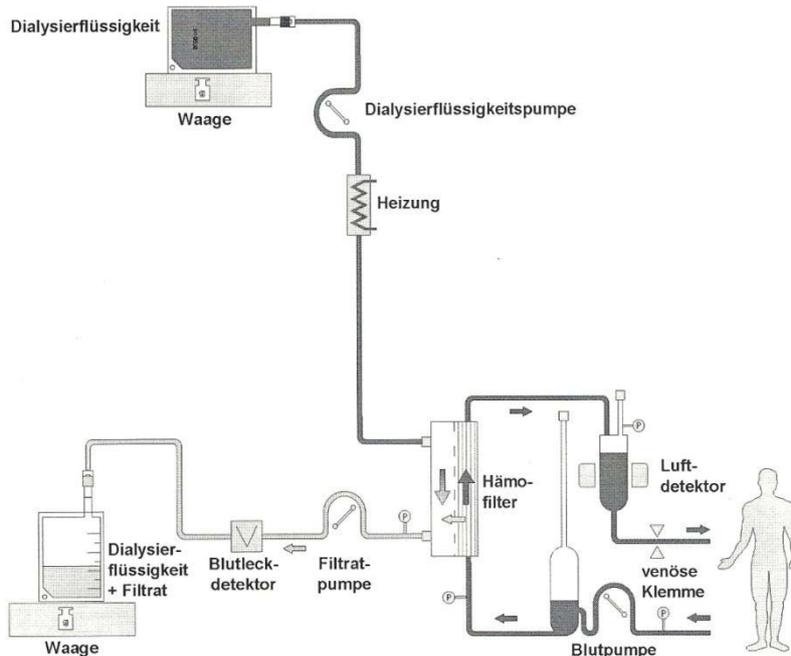


Abb. 5: Flussbild der CVVHD, (Fresenius Medical Care, 2008), Venöses Blut wird vom Patienten im arteriellen Schenkel des extrakorporalen Systems mittels einer Blutpumpe in den Hämofilter geführt. Hier findet die Diffusion der dialysepflichtigen Substanzen gemäß dem Konzentrationsgradienten, die Erwärmung des Blutes durch erwärmtes Dialysat und das Abpressen eines Ultrafiltrates statt. Nach dem Hämofilter gelangt das gereinigte Blut wieder über den venösen Schenkel des extrakorporalen Systems durch einen Luftdetektor in den systemischen Kreislauf des Patienten.

3.6. Citratantikoagulation

Das Ziel einer regionalen Antikoagulation ist die Gerinnungshemmung ausschließlich im extrakorporalen Kreislauf mit Antagonisierung im venösen Schenkel vor Rückgabe des Blutes zum Patienten. Dies bietet in der operativen Intensivmedizin den Vorteil, die Blutungsgefahr im Operationsgebiet gering zu halten.

Das Prinzip der regionalen Citratantikoagulation ist die Gerinnungsinaktivierung durch Bindung von Calcium, indem durch Infusion von Citrationen vor dem Hämofilter das zur Gerinnungsaktivierung notwendige Calcium abgefangen wird. Die eingesetzte Dialyseslösung ist im Unterschied zu den üblicherweise applizierten Lösungen calciumfrei, um im extrakorporalen Kreislauf nicht vorzeitig die Antikoagulation aufzuheben.

Das gebundene Kalzium wird im venösen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs oder über einen separaten zentralen Zugang ersetzt. Das noch an Citrat komplexierte Calcium im zurückgegebenen Blut wird nach Verstoffwechslung des Citrats in der Leber wieder freigesetzt. Es muss aber beachtet werden, dass die Citrat-Verstoffwechslung bei Leberfunktionsstörungen stark eingeschränkt sein kann.

3.6.1 Citratdosierung

Bei der CVVHD mit dem Ci-Ca System kann nur 4%-Na₃-Citratlösung benutzt werden. Die 4%-Na₃-Citratlösung wird extrakorporal in den arteriellen Schenkel des Schlauchsystems infundiert, wobei sich die Dosis proportional zur Blutflussrate verhält (mmol/Liter Blutfluss) und somit die Effektivität der Citratantikoagulation sichert. Die Citratdosierung kann am Ci-Ca Modul in einer Höhe von 2,0 bis 6,0 mmol pro Liter Blutfluss angewählt werden. Die Dosierung von 4,0 mmol/l entspricht der notwendigen Dosis, um eine ausreichende Absenkung des ionisierten Calciums im extrakorporalen Kreislauf zu gewährleisten. Nachdem eine Dosierung ausgewählt ist, berechnet das Ci-Ca Modul die benötigte Citratflussrate entsprechend der Blutflussrate. Ausgehend von der Literatur und vorangegangenen Pilotstudien gibt die MultiFiltrate mit Ci-Ca Modul folgende Dosierungen bei einem Blutfluss von 100ml/h als Grundeinstellung vor: Citratdosis 4,0 mmol/l. Dies entspricht einem Citratfluss von 176 ml/h und stellt normalerweise einen Abfall des ionisierten Calciums im extrakorporalen Kreislauf in einem Zielbereich von 0,25 – 0,35 mmol/l sicher. Befindet sich der gemessene Wert außerhalb dieses Zielbereiches kann die infundierte Citratdosis nach einem festen Schema nachjustiert werden. Abbildung 6 zeigt das Anpassungsschema der Citratdosis bei Werten außerhalb des Zielbereichs.

Postfilter ionisiertes Calcium (mmol/L)	Änderung der Citratdosis (Citrat/Blut)
> 0,45	Erhöhung um 0,3 mmol/L und Arzt informieren
0,41–0,45	Erhöhung um 0,2 mmol/L
0,35–0,40	Erhöhung um 0,1 mmol/L
0,25–0,34	keine Änderung
0,20–0,24	Reduktion um 0,1 mmol/L
0,15–0,19	Reduktion um 0,2 mmol/L
< 0,15	Reduktion um 0,3 mmol/L und Arzt informieren

Abb. 6: Anpassungsschema, (Morgera S, 2006)

Systemisches ionisiertes Calcium (mmol/L)	Änderung der Calciumdosis (Calcium/Filtrat)
> 1,45	Reduktion um 0,6 mmol/L und Arzt informieren
1,31–1,45	Reduktion um 0,4 mmol/L
1,21–1,30	Reduktion um 0,2 mmol/L
1,12–1,20	keine Änderung
1,05–1,11	Erhöhung um 0,2 mmol/L
0,95–1,04	Erhöhung um 0,4 mmol/L
< 0,95	Erhöhung um 0,6 mmol/L und Arzt informieren

Abb. 7: Anpassungsschema, (Morgera S, 2006)

Um eine effektive Antikoagulation sicherzustellen, wird das ionisierte Calcium in der venösen Linie (post Filter ionisiertes Calcium) kurz nach Beginn der CVVHD Behandlung gemessen. Bei klinisch stabilen Patienten sind in der Regel Kontrollen des post Filter ionisierten Calciums alle 6 Stunden ausreichend, jedoch müssen die Zeitintervalle der jeweiligen Situation angepasst und bei instabilen Patienten unter Umständen verkürzt werden.

3.6.2. Calciumsubstitution

Während der Dialyse mit einem calciumfreien Dialysat K2/K4 diffundiert ein erheblicher Teil des Blutcalciums in Form von Calcium-Citrat-Komplexen über den Hämofilter in das Dialysat. Darum ist es wichtig, dieses Calcium wieder in die venöse Linie zu substituieren. Der zu erwartende Calciumverlust aus dem Blut ist proportional zur Summe aus Dialysatfluss und Ultrafiltration (= Effluentfluss, also dem Fluss in den Filtratbeutel). Theoretisch ist bei typischen Behandlungsbedingungen ein Verlust von ca. 1,7 mmol Calcium pro Liter Effluent zu erwarten. Die Calciumdosierung kann am CiCa Modul in einer Höhe von 0–3 mmol/l pro Liter Filtratfluss angewählt werden. Der Filtratfluss ist in der Software des Ci-Ca Moduls definiert als Summe aus Dialysatflussrate, Citratflussrate, Calciumflussrate

und der Netto-Ultrafiltratflussrate. Die Calciumflussrate ändert sich automatisch proportional mit der Änderung des Filtratflusses um die eingestellte Calciumdosis konstant zu halten. Der Startwert der Calciumdosis sollte etwa 1,7 mmol/L betragen. Mit diesem Wert ist im Mittel eine ausgeglichene Calciumbilanz und damit ein stabiles systemisches ionisiertes Calcium zu erwarten. Ziel der Substitution ist es meist, eine dem Normwert entsprechende systemische ionisierte Calciumkonzentration zu erzielen. Bei klinisch stabilen Patienten sind in der Regel Kontrollen des systemischen ionisierten Calciums alle 6 Stunden ausreichend, jedoch müssen die Zeitintervalle der jeweiligen Situation angepasst und bei instabilen Patienten unter Umständen verkürzt werden.

Abbildung 7 zeigt das Anpassungsschema der Calciumdosis bei Werten außerhalb des Zielbereichs. Abbildung 8 zeigt die schematische Darstellung der Position des Ci-Ca Moduls im extrakorporalen Blutkreislauf.

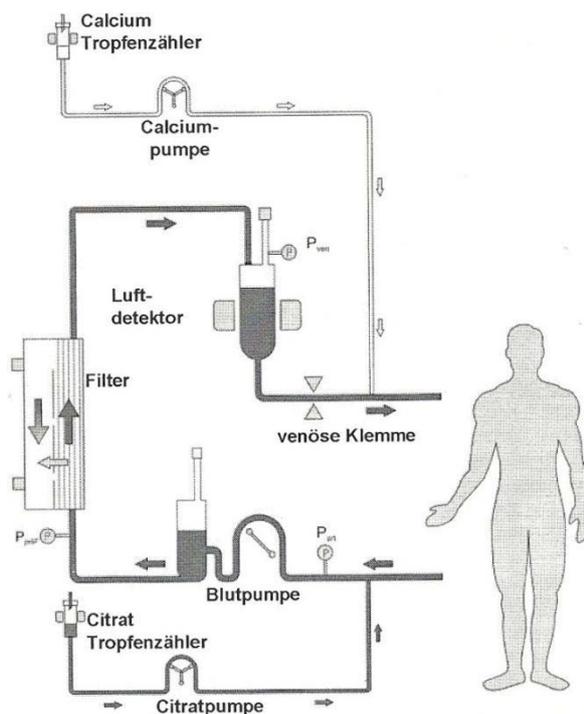


Abb.8: Schematische Darstellung der Position des Ci-Ca Moduls im extrakorporalen Blutkreislauf, (Fresenius Medical Care, 2008). Venöses Blut wird vom Patienten im arteriellen Schenkel des extrakorporalen Systems mit Citrat über eine Pumpe, die an den Blutfluss gekoppelt ist, substituiert und mittels einer Blutpumpe in den Hämofilter geführt. Hier findet die Diffusion der dialysepflichtigen Substanzen gemäß dem Konzentrationsgradienten, die Erwärmung des Blutes durch erwärmtes Dialysat und das Abpressen eines Ultrafiltrates statt. Nach dem Hämofilter gelangt das gereinigte Blut wieder über den venösen Schenkel des extrakorporalen Systems durch einen Luftdetektor in den systemischen Kreislauf des Patienten. Vor Eintritt in den systemischen Kreislauf wird dem Blut das entfernte Calcium über eine Pumpe, die an den Dialysatfluss gekoppelt ist, substituiert.

3.6.3. Säure-Basen-Status

Während der CVVHD Behandlung mit regionaler Citratantikoagulation gelangt eine gewisse Menge Citrat, die nicht über den Hämofilter entfernt wird, in den Körperkreislauf des Patienten. Dieses Citrat wird in der Leber zu der dreifachen Menge Bikarbonat verstoffwechselt und kann einen Einfluss auf die Säure-Basen-Homöostase des Patienten haben. Um diesen Effekt zu neutralisieren, wird der Bikarbonatpuffer im Dialysat (Ci-Ca® Dialysate K2 und K4) im Vergleich zu der sonst üblichen Konzentration bei der CVVHD Behandlung von 35 mmol/l auf 20 mmol/l gesenkt. Zusätzlich muss der pH-Wert des Patienten während der gesamten CVVHD überwacht werden. Der pH-Wert wird simultan zum ionisierten Calcium gemessen. Jede Veränderung des pH-Wertes außerhalb des Normbereiches von 7,36 bis 7,44 wird entweder mit der Änderung des Dialysatflusses oder des Blutflusses korrigiert.

Die Konzentration von Bikarbonat ist im Dialysat geringer als diejenige im Blut. Dadurch wird während der Dialyse Bikarbonat aus dem Blut eliminiert. Eine Erhöhung der Dialysatflussrate erhöht die Elimination von Bikarbonat. Die Reduktion der Dialysatflussrate bewirkt den gegenteiligen Effekt. Änderungen der Blutflussrate haben ebenso einen Effekt auf dem systemischen Säure-Basen-Status. Eine Erhöhung der Blutflussrate bewirkt eine Erhöhung der Citratflussrate, da die Citratdosis im Ci-Ca Modul automatisch proportional zur Blutflussrate infundiert wird. Da sich die Citrat-Clearance nicht ändert, gelangt mehr Citrat in den Körperkreislauf und wird dort auch zu einer größeren Menge Bikarbonat metabolisiert. Nach diesem Prinzip bewirkt eine Reduktion der Blutflussrate eine verminderte Einfuhr von Citrat und somit auch eine geringere Menge entstandenes Bikarbonat. Eine Schätzung des erwarteten Einflusses der Änderungen in Dialysat- oder Blutflussrate zeigt Abbildung 9. Normalerweise ist eine Änderung um 20 % klinisch ausreichend. Man sollte beachten, dass im Fall einer Alkalose die Erhöhung der Dialysatflussrate auch die Effizienz der Dialyse durch die Erhöhung der Harnstoff-Clearance verbessert.

Abbildung 9 zeigt die theoretisch zu erwartende Bikarbonatkonzentration während der Ci-Ca CVVHD mit einer Citratdosis von 3,7 mmol/l, einer Calciumdosis von 1,7 mmol/l und einer Netto-Ultrafiltration von 100 ml/h. Die Pfeile zeigen die Veränderungen, die im Fall einer Alkalose oder Azidose vorgenommen werden

sollten. Die Bikarbonatkonzentration im Patienten hängt auch von den Patienteneigenschaften ab. Das Diagramm zeigt nur eine Schätzung der Veränderung der systemischen Bikarbonatkonzentration durch Veränderungen des Dialysat- oder Blutflusses.

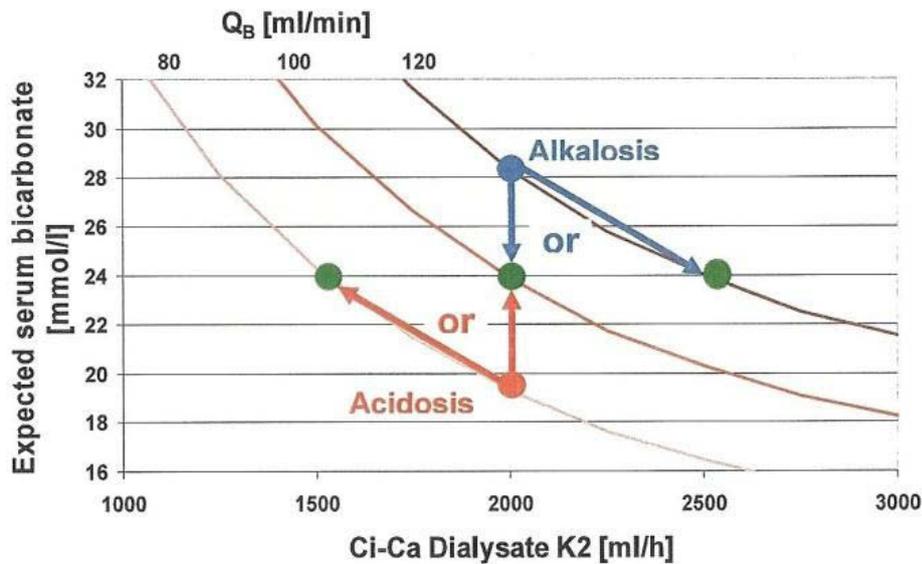


Abb. 9: Steuerung von Blut- und Dialysatfluss zur Behandlung von Störungen im Säure-Basen-Haushalt (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. R. Pohlmeier, Fa. Fresenius Medical Care)

3.7. Zusatzmedikation

Da es sich um eine reine Beobachtungsstudie handelt, gibt es keine Beschränkungen im Hinblick auf Zusatzmedikamente.

3.8. Studiendurchführung

3.8.1. Ein- und Ausschluss und Messzeitpunkte

Vor Beginn der Datenerhebung sind die Einschluss- und die Ausschlusskriterien überprüft worden. Der Patient (oder sein/ihr offizieller Betreuer oder der nächste Angehörige) ist sowohl mündlich als auch in schriftlicher Form über das Studiendesign und die Durchführung aufgeklärt worden und hat schriftlich in die Teilnahme an der Studie eingewilligt. Hat der Patient die Einschlusskriterien erfüllt, ist ihm eine Identifikationsnummer zugewiesen und die persönlichen Daten sind separat notiert worden, um Anonymität herzustellen. Danach ist mit der Studie und der Datenerhebung begonnen worden.

Eine Übersicht der Datenerhebungszeitpunkte zeigt Abbildung 10

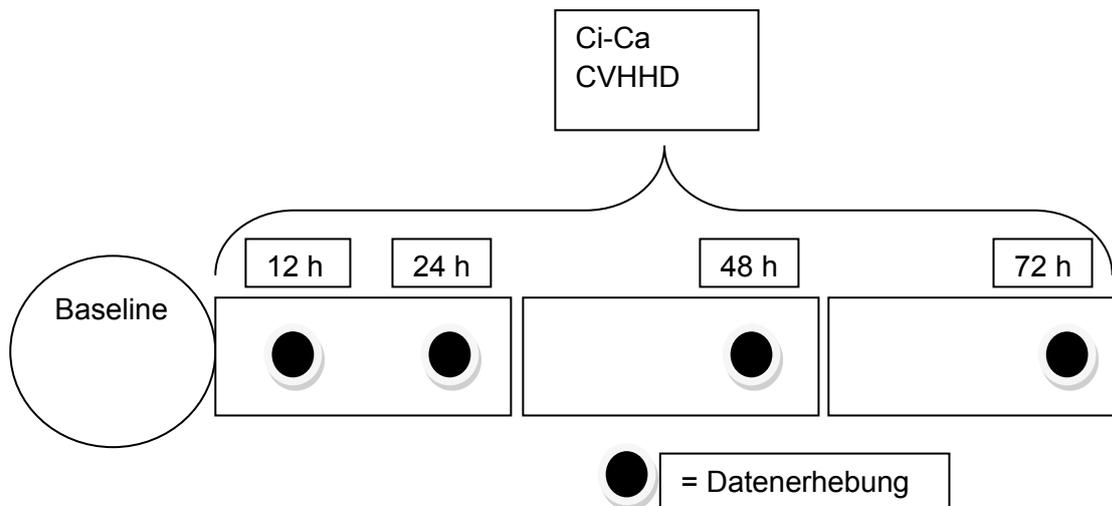


Abb. 10: Übersicht der Datenerhebungszeitpunkte

3.8.2. Kriterien für den Leberfunktionsstatus

Der Schweregrad des Leberversagens ist definiert durch:

- Kein Leberversagen: Bilirubin gesamt ≤ 2 mg/dl
- Mildes Leberversagen: Bilirubin gesamt >2 und ≤ 7 mg/dl

- Schweres Leberversagen: Bilirubin gesamt > 7 mg/d.

Erhoben als aktuellster Wert vor Beginn der Ci-Ca CVVHD.

3.8.3. Studienparameter

Die erste Parametererhebung (Baseline Data) korrespondiert mit dem Patientenstatus kurz vor Beginn der Ci-Ca CVVHD. Für dieses Assessment sind die letzten bekannten Parameter vor dem Start der Ci-Ca CVHD Behandlung aufgezeichnet worden. Folgende Parameter sind dokumentiert:

3.8.3.1. Basisparameter

Demographische Parameter

- Geschlecht
- Geburtsdatum.

Klinische Parameter

- Art und Hauptgründe für die Aufnahme auf die Intensivstation
- Vor- und Begleiterkrankungen
- Art und Ätiologie des Nierenversagens (RIFLE Score siehe Tabelle 2)
- Vorgeschichte der Nierenersatztherapie
- Leberstatus und im Fall des Leberversagens Art und Ätiologie des Leberversagens zu Beginn der Ci-Ca CVVHD
- Indikation für Citrat-Antikoagulation
- Künstliche Beatmung des Patienten
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)
- Urinausscheidung (ml/24h).

RIFLE Score			
		Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	Risk	Anstieg der Serumkreatinin-Konzentration um das 1,5-fache oder Abnahme der GFR um mehr als 25% des Ausgangswertes	< 0,5 ml/kg/h für 6 h
2	Injury	Anstieg der Serumkreatinin-Konzentration um das 2-fache oder Abnahme der GFR um mehr als 50% des Ausgangswertes	< 0,5 ml/kg/h für 12 h
3	Failure	Anstieg der Serumkreatinin-Konzentration um das 3-fache oder Abnahme der GFR um mehr als 75% des Ausgangswertes oder Anstieg der Serumkreatinin-Konzentration auf ≥ 4 mg/dl (≥ 354 $\mu\text{mol/l}$) mit einem akuten Anstieg um mindestens 0,5 mg/dl (44 $\mu\text{mol/l}$)	Anurie für 12 h
4	Loss of Function	Persistierende Nierenschädigung mit kompletten Funktionsverlust für mehr als 4 Wochen	
5	End Stage Kidney Disease	Terminales Nierenversagen (mehr als 3 Wochen)	

Tabelle 2: RIFLE Score zur Einteilung der Niereninsuffizienz (Zuzan O, 2010)

Laborparameter

- Hämoglobin (g/dl)
- INR
- aPTT (sec.)
- Magnesium (mg/dl)
- Ionisiertes Calcium (mmol/l)
- Calcium, gesamt (mmol/l)
- Phosphat (mg/dl)
- Kreatinin (mg/dl)
- Harnstoff (mg/dl)

- Bilirubin (mg/dl)
- AST / GOT (U/l)
- ALT / GPT (U/l)
- Säure-Basen-Status (pH, pCO₂ (mmHg), pO₂ (mmHg), HCO₃⁻ (Bikarbonat) (mmol/l), BE (Basenüberschuss) (mmol/l)) gemessen im arteriellen Blut.

3.8.3.2. Parameter während der CVVHD Behandlung

Die Laborwerte sind nach 12, 24, 48 und 72 Stunden nach Beginn der CVVHD Behandlung analysiert worden. Folgende Laborparameter sind erfasst:

Laborparameter

- Calcium, gesamt (mmol/l)
- Natrium (mmol/l)
- Kalium (mmol/l)
- Magnesium (mg/dl)
- Phosphat (mg/dl)
- Säure-Basen-Status (pCO₂, pO₂, BE) – gemessen im arteriellen Blut.

3.8.3.3. Parameter am Studienende

Der letzte Datensatz ist 72 Stunden nach Beginn der Ci-Ca CVVHD Behandlung erhoben worden. Bei Patienten, bei denen die Ci-Ca CVVHD Behandlung vor Ablauf der 72 Stunden abgebrochen worden ist, sind die letzten bekannten Daten vor Ende der CVVHD verwendet worden.

Folgende Parameter sind dokumentiert:

Klinische Parameter

- Künstliche Beatmung des Patienten
- Urinausscheidung.

Laborparameter

- Hämoglobin (mg/dl)
- INR
- aPTT (sec.)
- Magnesium (mg/dl)
- Calcium, gesamt (mmol/l)
- Phosphat (mg/dl)
- Kreatinin (mg/dl)
- Harnstoff (mg/dl)
- Bilirubin (mg/dl)
- AST / GOT (U/l)
- ALT / GPT (U/l)
- Säure-Basen-Status (pCO₂ (mmHg), pO₂ (mmHg), BE (Basenüberschuss) (mmol/l)) gemessen im arteriellen Blut.

3.8.3.4. Kontinuierliche Datenerhebung während der gesamten Behandlung

Während der gesamten Studie (Ci-Ca CVVHD Behandlung über 72 h) sind alle klinischen Komplikationen, Vorkommnisse und technische Fehlfunktionen, Behandlungsunterbrechungen und relevante Begleitmedikationen, die Einfluss auf die erhobenen Parameter haben könnten, dokumentiert worden:

- Systemisches ionisiertes Calcium (aus der arteriellen Linie)
- Post Filter ionisiertes Calcium (aus der venösen Linie, vor der Calciuminfusion)

- Säure-Basen-Status (pH, HCO_3^-) – gemessen im arteriellen Blut
- Auftreten einer schweren systemischen ionisierten Hypocalcämie ($\text{Ca}^{2+} \leq 0,9$ mmol/l), wenn ja Minimalwert
- Auftreten einer schweren systemischen ionisierten Hypercalcämie ($\text{Ca}^{2+} \geq 1,5$ mmol/l), wenn ja Maximalwert
- Auftreten einer schweren Alkalose (pH $\geq 7,55$) wenn ja Maximalwert
- Auftreten einer schweren Azidose (pH $\leq 7,2$) wenn ja Minimalwert
- Auftreten von Blutungen
- Vorkommnisse / Beinahevorkommnisse / technische Fehlfunktionen
- Andere klinische Komplikationen mit einem Zusammenhang zur Ci-Ca CVVHD
- Relevante Medikationen während der Studie (Bluttransfusionen, Natriumbikarbonat, Salzsäure, Kalziuminfusionen zusätzlich zur Ci-Ca CVVHD).

3.8.3.5. Behandlungsrelevante Parameter

Folgende behandlungsrelevante Parameter der Ci-Ca CVVHD sind dokumentiert:

- Beginn und Ende der CVVHD
- Typ und Ort des Gefäßzugangs: Alle Patienten haben als zentralen Gefäßzugang entweder einen mittels Seldinger Technik eingeführten zweilumigen Niagara Shaldon Short Term Katheter (Bard Access Systems, Salt Lake City, Utah, USA) oder einen dreilumigen Large Bore Shaldon Katheter (Arow International, Reading, PA, USA) erhalten. Hierzu ist bevorzugt die V. jugularis interna oder die V. subclavia als Zugangsweg gewählt worden. Der Zugang über die V. femoralis erfolgte nur bei Punktionsschwierigkeiten.
- Dialysefiltertyp: Bei allen Patienten ist einheitlich ein hochpermeabler Polysulfon-Hämofilter mit einem Cutoff von etwa 30.000 Dalton und einer Oberfläche von $1,6 \text{ m}^2$ gewählt worden (AV 1000S®, Fresenius Medical Care).
- Dialyselösung: Bei allen Patienten ist einheitlich eine bikarbonatgepufferte Lösung als Dialysierflüssigkeit bzw. Substitutionslösung eingesetzt worden

(Ci-Ca® Dialysate K2/K4, Fresenius Medical Care, Deutschland). Diese Lösung ist wie folgt zusammengesetzt:

	K2:	K4:
○ Natrium:	133 mmol/l	133mmol/l
○ Kalium:	2 mmol/l	4 mmol/l
○ Calcium:	0 mmol/l	0 mmol/l
○ Magnesium:	0,75 mmol/l	0,75 mmol/l
○ Chlorid:	116,5 mmol/l	118,5 mmol/l
○ Bikarbonat:	20 mmol/l	20 mmol/l
○ Glukose:	1,0 g/l	1,0 g/l

- Citratlösung
- Calciumlösung
- Blutflussrate, initial und jede Veränderung innerhalb der 72 h
- Dialysatflussrate, initial und jede Veränderung innerhalb der 72 h
- Patientenultrafiltratflussrate, initial und jede Veränderung innerhalb der 72 h
- Citratdosis, initial und jede Veränderung innerhalb der 72 h
- Calciumdosis, initial und jede Veränderung innerhalb der 72 h
- Jede Unterbrechung der Ci-Ca CVVHD: Dauer und Grund

3.8.4. Labormethoden

Für die Erhebung der Laborparameter sind die im Labor des Universitätsklinikums Düsseldorf üblichen Routineanalyseverfahren, Einheiten und Normwerte verwendet worden.

3.9.1. Statistik

Alle Zielvariablen in den drei Behandlungsgruppen wurden verglichen und auf statistische Unterschiede mit dem BioStat 2009 Statistik Tool überprüft. Es wurde eine univariante Varianzanalyse (ANOVA) verwendet. Bei statistisch signifikanten Unterschieden erfolgt ein post hoc Test nach Kruskal Wallis. Unterschiede zwischen den drei Gruppen wurden bei einem $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

3.9.2. Ethikkommission

Die zuständige Ethikkommission hat die Durchführung der Studie genehmigt.

4. Ergebnisse

4.1. Patienten

Während des Studienzeitraums von Oktober 2008 bis September 2009 wurden 41 Patienten (15 Frauen und 26 Männer) nach Erfüllen der Einschlusskriterien sowie Aufklärung und Einwilligung in die Studie aufgenommen. Die Aufnahme auf die Intensivstation erfolgte auf Grund folgender Diagnosen:

19 Patienten (46,3%) wurden nach elektiver Herzoperation aufgenommen,

8 Patienten (19,5%) wurden wegen Herz-Kreislaufstörungen (HKL) behandelt,

7 Patienten (17%) wurden mit postoperativen Blutungen aufgenommen,

4 Patienten (9,7%) wurden mit einer Sepsis aufgenommen.

2 Patienten (4,8%) wurden wegen respiratorischer Insuffizienz und

1 Patient (2,4%) wurde aufgrund einer Kombination der oben genannten Ursachen behandelt (siehe Diagramm 1).

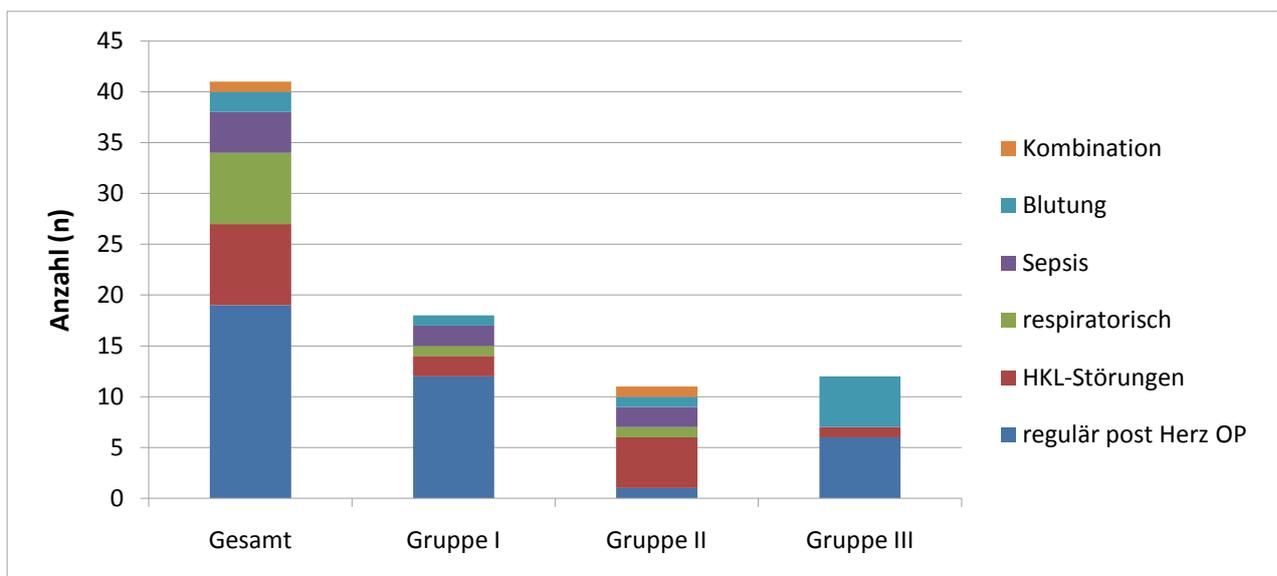


Diagramm 1: Aufnahmediagnosen aller 41 Patienten differenziert nach Behandlungsgruppe.

Die Ursachen für die Aufnahme auf die ICU waren in den drei Gruppen nicht einheitlich. In Gruppe I befanden sich vor allen Patienten (66,7%), die regulär nach einer Herzoperation intensivmedizinisch behandelt wurden. In Gruppe II wurden die Patienten (45,5%) vor allem wegen Herz-Kreislauf-Störungen auf die ICU aufgenommen. Gruppe III beinhaltete fast zu gleichen Teilen Patienten nach Herzoperationen (50%) und mit Blutungen (41,7%). Alle Häufigkeiten zu den Aufnahmediagnosen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Aufnahmegründe	Gruppe I (Anzahl / %)	Gruppe II (Anzahl / %)	Gruppe III (Anzahl / %)
Elektiv post Herz OP	12 / 66,7%	1 / 9,1%	6 / 50%
HKL-Störungen	2 / 11,1%	5 / 45,5%	1 / 8,3%
Respiratorisch	1 / 5,6%	1 / 9,1%	0
Sepsis	2 / 11,1%	2 / 18,2%	0
Blutung	1 / 5,6%	1 / 9,1%	5 / 41,7%
Kombination	0	1 / 9,1%	0

Tabelle 3: Häufigkeiten der Aufnahmediagnosen in den Behandlungsgruppen als Anzahl und in %.

Die Patienten sind aufgrund ihrer Bilirubinwerte zu Beginn der Studie in drei Gruppen eingeteilt worden:

Gruppe I 18 Patienten ohne Leberfunktionsstörung, mit einem mittleren Bilirubinwert von 0,8 mg/dl (Range 0,2 bis 1,5 mg/dl),

Gruppe II 11 Patienten mit Einschränkungen der Leberfunktion, mit einem mittleren Bilirubinwert von 3,3 mg/dl (Range 2,1 bis 6,7 mg/dl),

Gruppe III 12 Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, mit einem mittleren Bilirubinwert von 15,7 mg/dl (Range 8,4 bis 29,1 mg/dl).

Diagramm 2 zeigt die Verteilung auf die drei Gruppen.

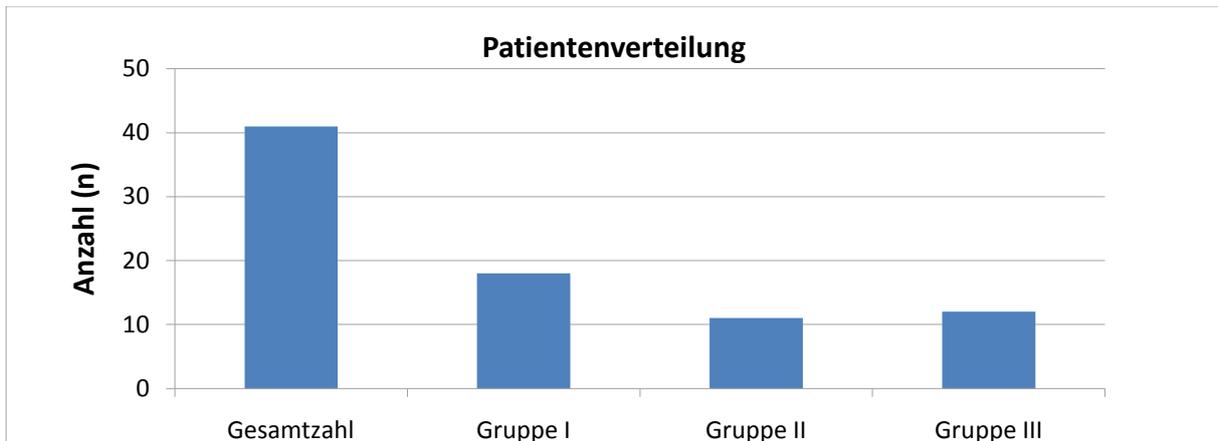


Diagramm 2: Verteilung der Gesamtpatientenanzahl auf Gruppe I bis III

Diagramm 3 zeigt die die Bilirubinwerte (mg/dl) jedes einzelnen Patienten zu Studienbeginn. Aus der Abbildung wird gleichzeitig die Verteilung der Bilirubinwerte innerhalb der einzelnen Gruppen erkennbar.

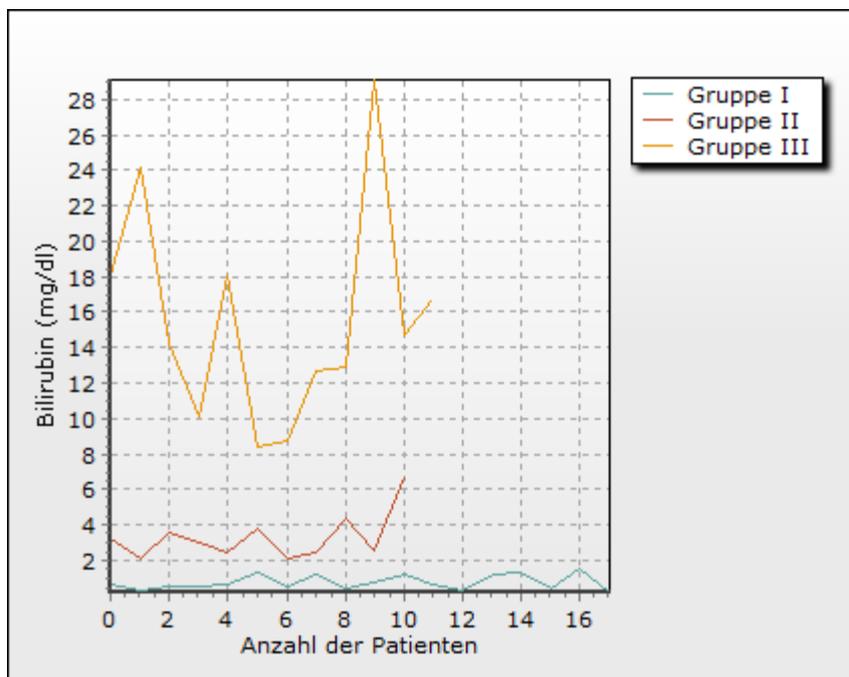


Diagramm 3: Bilirubinwerte der Patienten in Gruppe I bis III zu Studienbeginn

Die mittleren Bilirubinwerte waren zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$).

Die wesentlichen Vorerkrankungen, sowie die demographischen Daten dieser Patienten zeigt Tabelle 4.

Diagnosen	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	p
Mehrfache Erkrankungen bei Patienten möglich	Bili ≤ 2	Bili >2 bis <7	Bili ≥7	
Arterielle Hypertonie (Art. HTN)	14	7	4	-
Herzerkrankung (HE)	16	5	8	-
Nierenerkrankung (NE)	8	5	4	-
Pulmonologische Erkrankungen (PE)	4	7	7	-
Metabolische Erkrankungen (ME)	14	9	8	-
Lebererkrankungen (LE)	0	3	4	-
Gefäßerkrankungen (GE)	6	6	7	-
Gastrointestinale Erkrankungen (GITE)	2	4	7	-
Männer / Frauen	12 / 6	4 / 7	5 / 7	-
Gesamtanzahl	18	11	12	
Alter [Jahre] (MW ± SD)	75,2 ± 10,4	60,5 ± 16,2	61,7 ± 19,3	0,02*
Gewicht (kg) (MW ± SD)	72 ± 15,2	90 ± 31,2	72 ± 24,9	0,12
BMI (MW ± SD)	24,4 ± 4,4	30,6 ± 11,4	24,4 ± 6,9	0,09

Tabelle 4: Demographische Daten und Vorerkrankungen der Studienpatienten (* p < 0,05 Gruppe I vs II und III).

Die Geschlechterverteilung in Gruppe I bis III zeigte folgende Ergebnisse: In Gruppe I waren 66,7 % Männer, in Gruppe II 36,4% und in Gruppe III 41,7%. Die Patienten in Gruppe I waren mit 75 Lebensjahren statistisch signifikant älter als die Patienten in Gruppe II mit 61 Jahren (p<0,02) und Gruppe III mit 62 Jahren (p<0,02). Zwischen Gruppe II und III gab es beim Alter keinen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,82). In Gruppe II zeigten die Patienten einen erhöhten BMI von 31 im Vergleich zu Gruppe I und II mit einem BMI von 24, der allerdings nicht statistisch signifikant ist. Die Vorerkrankungen der Patienten sind in Diagramm 4 graphisch dargestellt.

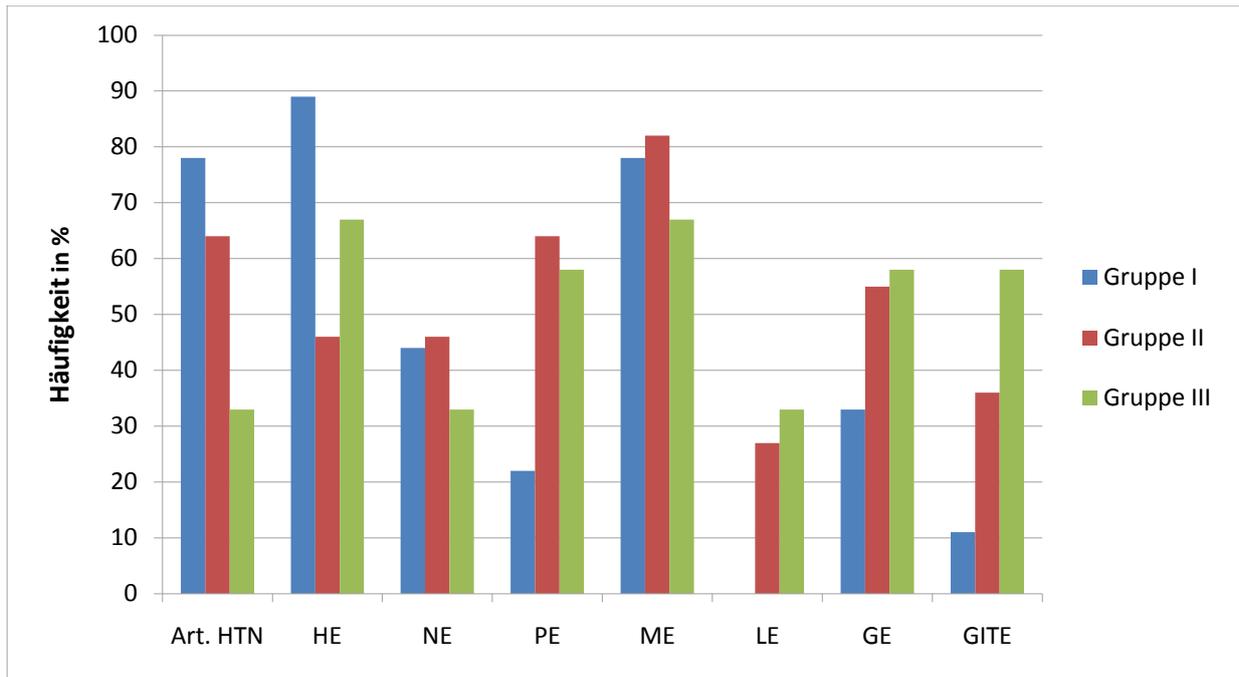


Diagramm 4: Verteilung der Vorerkrankungen in Gruppe I bis III (Arterielle Hypertonie (Art. HTN), Herzerkrankung (HE), Nierenerkrankung (NE), pulmonologische Erkrankungen (PE), metabolische Erkrankungen (ME), Lebererkrankungen (LE), Gefäßerkrankungen (GE), Gastrointestinale Erkrankungen (GITE))

Alle Patienten in dieser Studie hatten multiple Vorerkrankungen. In Gruppe I waren arterielle Hypertonie und Herzerkrankungen tendenziell häufiger vertreten als in Gruppe II und III. Pulmonale Erkrankungen, Gefäßerkrankungen und gastrointestinale Erkrankungen traten weniger häufig in Gruppe I als in Gruppe II und III auf. Patienten mit chronischen Lebererkrankungen waren in Gruppe I nicht vorhanden. In Gruppe II zeigten sich vermehrt pulmonale und metabolische Erkrankungen im Vergleich zu Gruppe I und III, dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Gefäß- und gastrointestinale Erkrankungen zeigten ein vermehrtes Auftreten in Gruppe III.

Zu Studienbeginn wurden die International Normalized Ratio (INR), die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Phosphat, Magnesium (Mg), der pH-Wert (pH) und der arterielle Basenüberschuss (BE) gemessen. Zu Beginn der CVVHD zeigten sich in den einzelnen Gruppen folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 5).

	Gruppe I (Median, Interquartilbereich)	Gruppe II (Median, Interquartilbereich)	Gruppe III (Median, Interquartilbereich)	p
INR	1,3 (1,5-1,2)	1,2 (1,3-1,2)	1,2 (1,4-1,2)	0,28
aPTT (sec)	49 (66-43)	47 (48-45)	52 (59-44)	0,22
Hb (mg/dl)	10,2 (10,8-8,9)	9,6 (10,7-9,4)	9,4 (9,7-8,9)	0,78
Bilirubin (mg/dl)	0,6 (1,2-0,5)	3 (3,6-2,5)	14,5 (18,1-12,7)	< 0,05*
GOT (mg/dl)	48 (103-25)	140 (398-76)	145 (205-78)	0,18
GPT (mg/dl)	36 (50-21)	40 (85-35)	54 (87-46)	0,27
pH	7,37 (7,39-7,34)	7,34 (7,36-7,34)	7,370(7,41-7,34)	0,52
BE (mmol/l)	-1,7 (-1,0-(-3,3))	1,6 (2,6-(-1,4))	-4,0 (-1,3-(-4,8))	0,19
Mg (mg/dl)	2,5 (3,1-1,9)	3,4 (3,5-2,3)	1,8 (2,3-1,4)	0,15
Phosphat (mg/dl)	4,1 (5,3-3,1)	4,5 (5,3-3,1)	4,0 (5,6-2,3)	0,76
Ca ges. (mmol/l)	2,10 (2,12-2,03)	2,21 (2,43-2,06)	2,08 (2,22-2,05)	0,05

Tabelle 5: Laborwerte zu Beginn der Ci-Ca-CVVHD in den jeweiligen Gruppen, als Median und Interquartilbereich.(* Die Bilirubinwerte waren zwischen den Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$)).

4.2. Niereninsuffizienz

Die Nierenfunktion zu Beginn der Studie wurde mittels des RIFLE Score (**R**isk, **I**njury, **F**ailure, **L**oss of Function und **E**nd Stage Kidney Disease, siehe Tabelle 2) definiert. Dazu wurden Kreatinin und Harnstoff im Blut sowie die Urinproduktion in 24 Stunden bestimmt.

In Gruppe I fanden sich folgende Werte: Bei 3 Patienten (16,7%) wurde ein RIFLE Score von 1, bei 4 Patienten (22,2%) ein Score von 2, bei 9 Patienten (50%) ein Score von 3, bei 2 Patienten (11,1%) ein Score von 4. Kein Patient in Gruppe I zeigte einen RIFLE Score von 5.

Der RIFLE Score in Gruppe II verteilte sich wie folgt: 2 Patienten (18,2%) zeigten einen Score von 1, 1 Patient (9,1%) zeigte einen Score von 2, 7 Patienten (63,6%) hatte einen Score von 3, 1 Patient (9,1%) hatte einen Score von 5. Der RIFLE Score 4 war in dieser Gruppe nicht vertreten.

Gruppe III zeigte folgendes Verteilungsmuster des RIFLE Scores: Ein Patient (8,3%) hatte einen Score von 1, 10 Patienten (83,3%) zeigten einen Score von 3 und ein Patient (8,3%) hatte einen Score von 4. Die RIFLE Scores 2 und 5 waren in dieser Gruppe nicht vertreten.

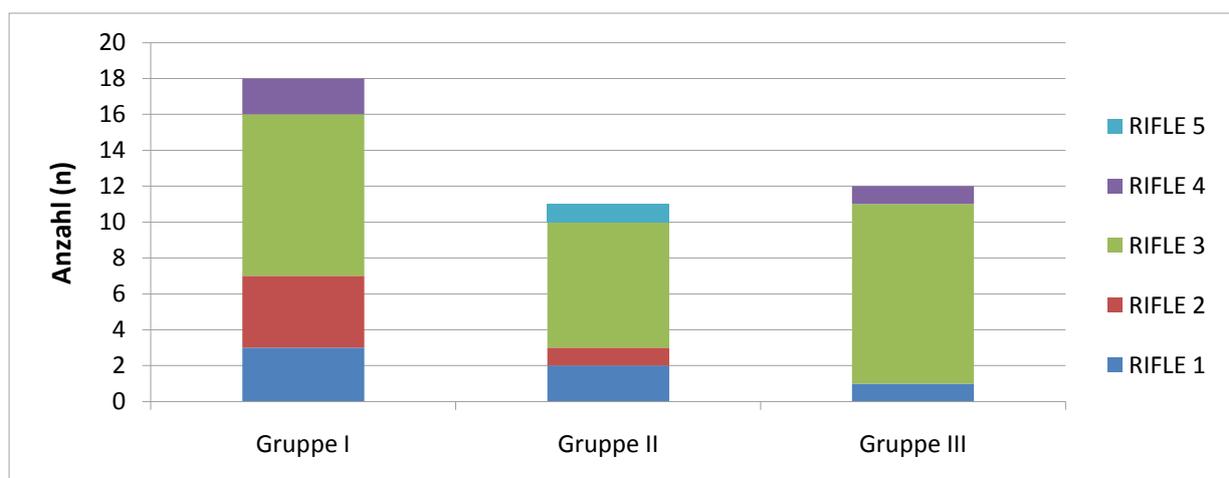


Diagramm 5: Verteilung der Niereninsuffizienz anhand des RIFLE Scores in den drei Gruppen

Die Kreatinin- und Harnstoffwerte im Blut, sowie die Urinproduktion in 24 Stunden in den drei Gruppen zeigt Tabelle 6.

	Gruppe I Beginn (Median, Interquartilbereich)	Gruppe II Beginn (Median, Interquartilbereich)	Gruppe III Beginn (Median, Interquartilbereich)	p
Kreatinin in mg/dl	1,9 (2,9-1,4)	2,5 (3,1-1,2)	2,2 (3,0-1,1)	0,77
Harnstoff in mg/dl	107 (157-68)	122 (178-84)	164 (193-79)	0,48
Urinproduktion in ml/24h	143 (240-0)	100 (300-60)	25 (115-0)	0,22

Tabelle 6: Kreatinin, Harnstoff und Urinproduktion zu Beginn der Studie in den drei Gruppen (Median und Interquartilbereich). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe I bis III sowohl für Kreatinin und Harnstoff im Blut, als auch für die Urinproduktion in 24 Stunden gefunden.

Folgende Ursachen der Nierenfunktionsstörung wurden bei den behandelten Patienten gefunden:

1. hepatorenales Syndrom bei einem Patienten (2,4%)
2. prärenale ANI bei 28 Patienten (68,3%)
3. renale ANI bei 4 Patienten (9,8%)
4. acute-on-chronic ANV bei 8 Patienten (19,5%)

Digramm 6 zeigt die Verteilung der Arten der Niereninsuffizienz in den Gruppen I bis III.

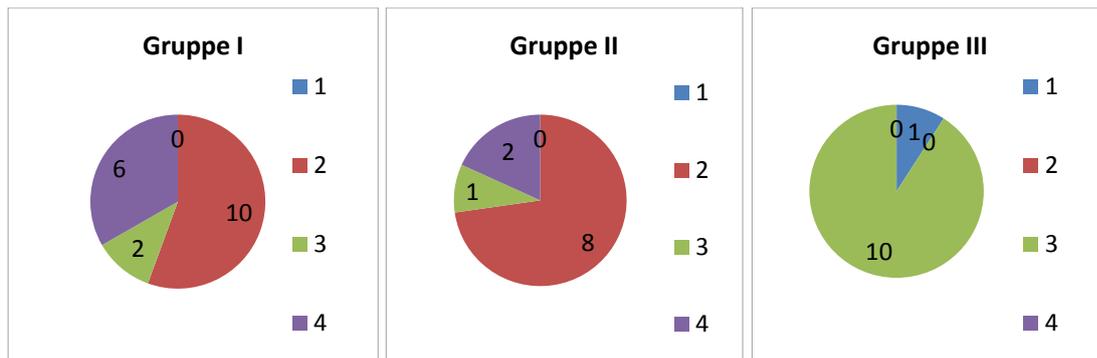


Diagramm 6: Verteilung der Niereninsuffizienz in Gruppe I bis III.

Die Indikation für die Citratantikoagulation während der CVVHD ergab sich aus

1. dem Blutungsrisiko des Patienten in 21 Fällen (51,2%)
2. bereits vorhandenen Blutungen der Patienten in 10 Fällen (24,4%)
3. vermutetem oder vorhandenem HIT Typ II in 9 Fällen (22%)
4. anderen Gründen in einem Fall (2,4%).

Diagramm 7 zeigt die Indikationsverteilung in den einzelnen Gruppen.

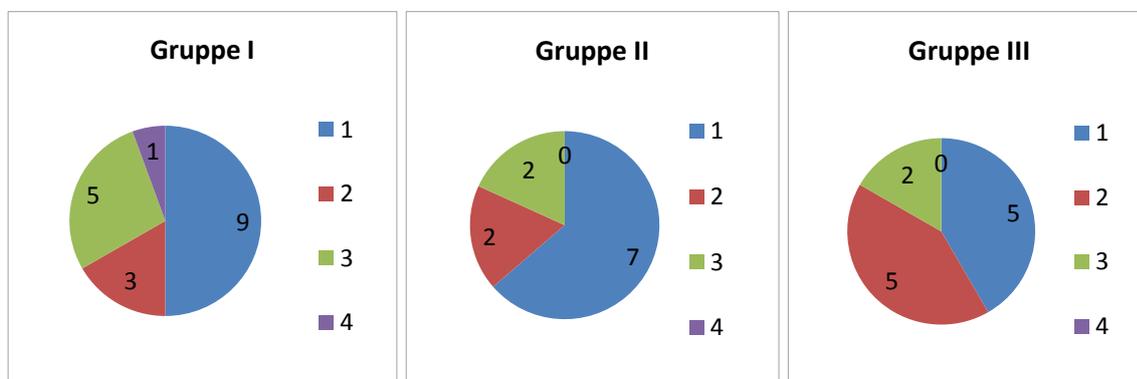


Diagramm 7: Indikationen für die Citratantikoagulation in Gruppe I bis III.

Bei 14 Patienten, das entspricht 34%, ist vor Beginn dieser Studie bereits eine Nierenersatztherapie durchgeführt worden.

In Gruppe I sind bereits 8 Patienten mit einer Nierenersatztherapie behandelt (44%) worden, 4 mit der intermittierenden Hämodialyse und 4 Patienten mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CVVHD und CVVHDF). Die Antikoagulation in all diesen Fällen ist mit Heparin durchgeführt worden.

In Gruppe II sind 2 Patienten (18%) bereits vor Beginn der Studie dialysiert worden, ein Patient mit der IHD, der andere Patient mit der CVVHD, in beiden Fällen ist hier auch Heparin als Antikoagulanz verwendet worden.

In Gruppe III sind bereits 4 Patienten (33%) dialysiert worden, drei Patienten mit einem kontinuierlichen Verfahren und Heparin als Antikoagulanz und ein Patient mit einer IHD mit Citratantikoagulation.

Bei allen Patienten konnten Kreatinin und Harnstoff durch die Behandlung effektiv gesenkt werden. Die Kreatinin- und Harnstoffwerte im Blut, sowie die Urinproduktion in 24 Stunden in den drei Gruppen nach 72 Stunden zeigt Tabelle 7 als Median und Interquartilbereich.

	Gruppe I Ende (Median, Interquartilbereich)	Gruppe II Ende (Median, Interquartilbereich)	Gruppe III Ende (Median, Interquartilbereich)	p
Kreatinin in mg/dl	1,2 (1,5-0,9)	1,1 (1,3-0,9)	0,9 (1,2-0,8)	0,31
Harnstoff in mg/dl	53 (60-47)	53 (54-52)	76 (92-55)	0,06
Urinproduktion in ml/24h	0 (0)	170 (200-0)	0 (0)	0,47

Tabelle 7: Median und Interquartilbereich der Kreatinin- und Harnstoffwerte, sowie der Urinproduktion in 24 h in Gruppe I bis III. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Es gab nach 72 Stunden Behandlungsdauer keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen I bis III sowohl für Kreatinin und Harnstoff im Blut, als auch für die Urinproduktion.

Bei 36 Patienten (87,8%) wurde die Ci-Ca CVVHD Behandlung über die gesamte Dauer von 72 Stunden durchgeführt.

Bei 5 Patienten wurde die Dialyse innerhalb der 72 Stunden beendet, denn bei 3 Patienten erholte sich die Nierenfunktion und 2 Patienten verstarben innerhalb der 72 Stunden im Multiorganversagen.

Diagramm 8 zeigt die Verteilung innerhalb der Gruppen I bis III.

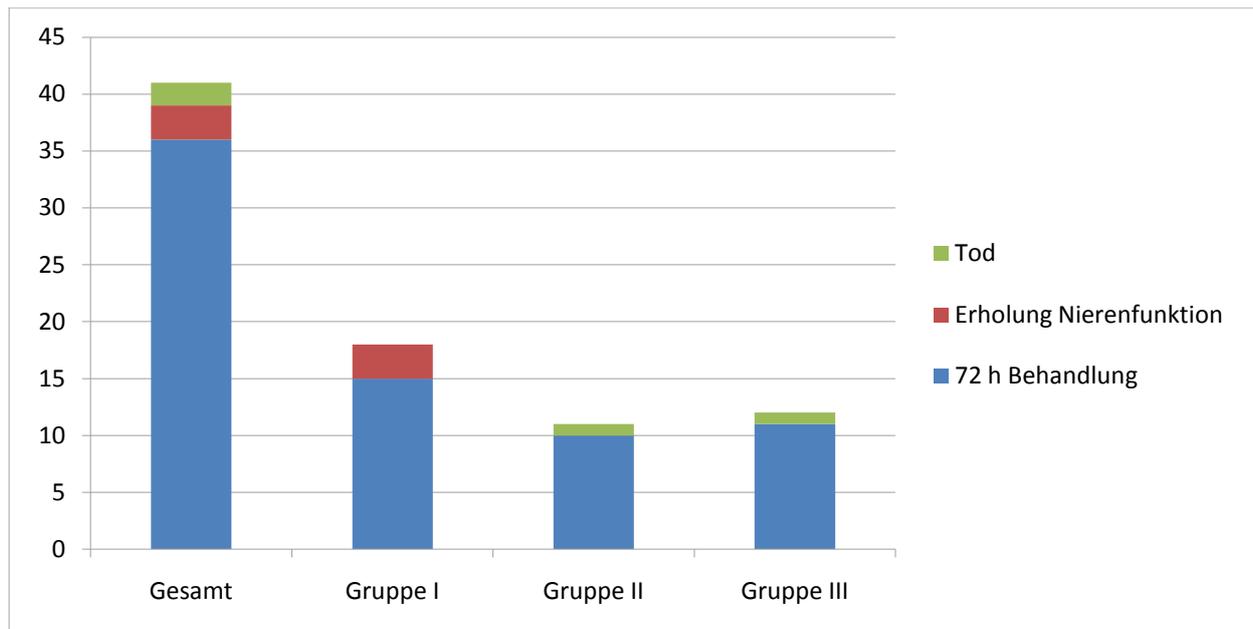


Diagramm 8: Verteilung der Behandlungsdauer innerhalb der Gruppen I bis III.

Bei insgesamt 6 Patienten (14,6%) wurde die Ci-Ca CVVHD innerhalb der 72 Stunden unterbrochen. Insgesamt 4 Patienten, 2 aus Gruppe II und jeweils ein Patient aus Gruppe I und III mussten operiert werden.

Bei einem Patienten aus Gruppe I musste das Dialysegerät wegen einer technischen Funktionsstörung getauscht werden. Bei einem Patienten aus Gruppe II musste das Schlauchsystem mit Filter trotz der Citratantikoagulation aufgrund eines Blutkoagels im Filter gewechselt werden.

40 Patienten (97,5%) erhielten als zentralen Gefäßzugang einen mittels Seldinger Technik eingeführten zweilumigen Niagara Shaldon Short Term Katheter (Bard Access Systems, Salt Lake City, Utah, USA). Ein Patient (2,4%) wurde über einen dreilumigen Large Bore Shaldon Katheter (Arow International, Reading, PA, USA) dialysiert.

Bei 28 Patienten (68,2%) wurde die Vena jugularis interna und bei 10 Patienten (24,3%) die Vena subclavia als Zugangsweg gewählt. Der Zugang über die Vena femoralis erfolgte bei 3 Patienten (7,3%).

4.3. Behandlungsparameter

Zu Beginn der Ci-Ca CVVHD atmeten 7 Patienten (17,1%) spontan, 34 Patienten (82,9%) wurden kontrolliert beatmet. Während der kontrollierten Beatmung wurde eine Normoventilation angestrebt, sodass die arteriellen O₂- und CO₂-Werte um den Normbereich schwankten und sich keine schweren respiratorischen Störungen des Säuren-Basen-Status erkennen ließen. Am Ende der Studie oder nach 72 Stunden waren von den 39 Patienten 11 Patienten spontan atmend und 28 Patienten wurden kontrolliert beatmet.

Zur Aufrechterhaltung eines stabilen Säure-Basen-Gleichgewichts variierte der Blutfluss zwischen 50 und 250 ml/h, in den einzelnen Gruppen wie folgt:

Gruppe I zwischen 50 und 200 ml/h,

Gruppe II zwischen 70 und 200 ml/h,

Gruppe III zwischen 80 und 250 ml/h.

Auch der Dialysatfluss wurde zur Unterstützung eines stabilen Säure-Basen-Haushalts und um eine effektive Dialyседosis zu applizieren zwischen 1000 und 4200 ml/h wie folgt variiert:

Gruppe I zwischen 1000 und 4200 ml/h,

Gruppe II zwischen 1800 und 4000 ml/h,

Gruppe III zwischen 1000 und 4000 ml/h.

Um den Abfall des ionisierten Calciums im extrakorporalen Kreislauf in einen Zielbereich von 0,25 – 0,35 mmol/l sicherzustellen, wurde eine Citratdosis von 2,3 bis 4,7 mmol/l gewählt und wie folgt in den einzelnen Gruppen variiert:

Gruppe I zwischen 3,0 und 4,3 mmol/l

Gruppe II zwischen 3,2 und 4,4 mmol/l

Gruppe II zwischen 2,3 und 4,7 mmol/l.

Um vor Rückkehr des extrakorporalen Blutes in den Kreislauf des Patienten die Antikoagulation aufzuheben und das systemische ionisierte Calcium in Normbereiche anzuheben, variierte die Calciumdosis in den einzelnen Gruppen wie folgt:

Gruppe I zwischen 0,5 und 2,9 mmol/l

Gruppe II zwischen 1,0 und 3,0 mmol/l

Gruppe III zwischen 1,0 und 3,0 mmol/l

Tabelle 8 zeigt zusätzlich zum Blut- und Dialysatfluss die Citrat- und Calciumdosierungen in den Gruppen I bis III.

	Gruppe I (Median, Interquartilbereich)	Gruppe II (Median, Interquartilbereich)	Gruppe III (Median, Interquartilbereich)	p
Blutfluss (ml/h)	130 (150-100)	100 (150-100)	100 (150-100)	<0,01
Dialysatfluss (ml/h)	2500 (3000-2000)	2100 (3000-2000)	2000 (3000-2000)	<0,01
Citratdosis (mmol/l)	4,0 (4,0-3,8)	4,0 (4,2-3,8)	4,0 (4,2-3,1)	ns
Calciumdosis (mmol/l)	1,9 (2,0-1,7)	1,9 (2,3-1,7)	1,9 (2,3-1,6)	ns

Tabelle 8: Median und Interquartilbereich von Blutfluss, Dialysatfluss, Citratdosis und Calciumdosis in den Gruppen I bis III.

Die statistische Analyse der Daten zeigt, dass es einen signifikanten Unterschied in der Einstellung des Blutflusses zwischen Gruppe I und III gegeben hat (postHoc-Test nach Fischer $p < 0,05$). Der Blutfluss in Gruppe III ist niedriger eingestellt worden mit 100 ml/h im Gegensatz zu Gruppe I mit 130 ml/h.

Auch für den Dialysatfluss ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe I und III ($p < 0,05$), aber auch zwischen Gruppe II und III ($p < 0,05$) erkennbar.

In Gruppe I ist der Dialysatfluss mit 2500 ml/h höher als in Gruppe III mit 2000 ml/h. In Gruppe II ist der Dialysatfluss ebenfalls höher als in Gruppe III.

Bei der verwendeten Citratdosis gibt es zwischen den drei Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Für die Calciumdosis wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.

Die Schwankungen für den Blutfluss, den Dialysatfluss, die Citratdosis und die Calciumdosis sind als Median und Interquartilbereiche für jeden einzelnen Patienten den Diagrammen 9a bis 9d zu entnehmen.

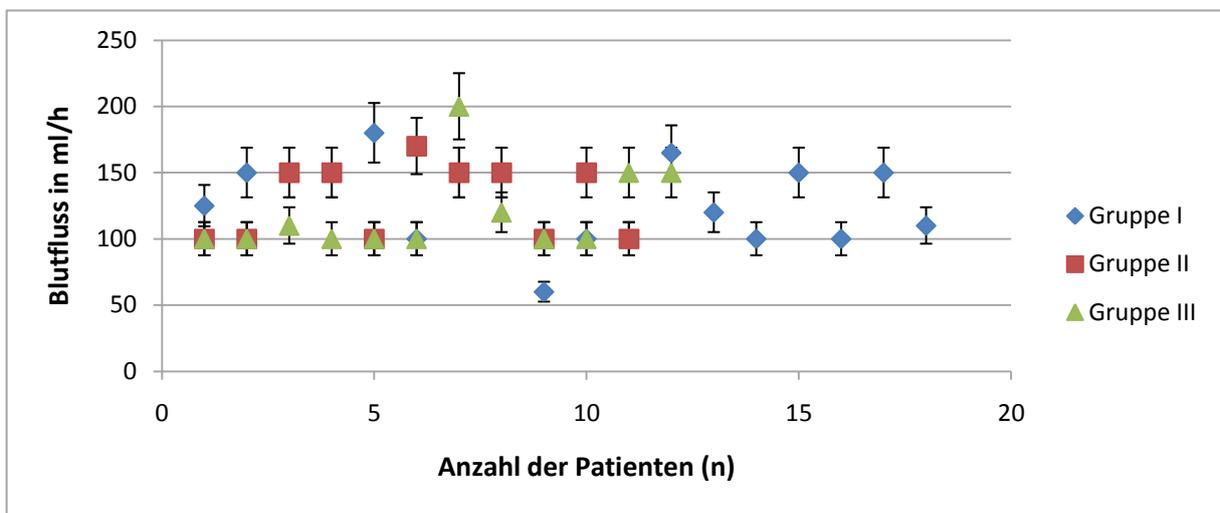


Diagramm 9a: Der Blutflusses in ml/h in den Gruppen I bis III als Median und Interquartilbereiche pro Patient über 72 Stunden.

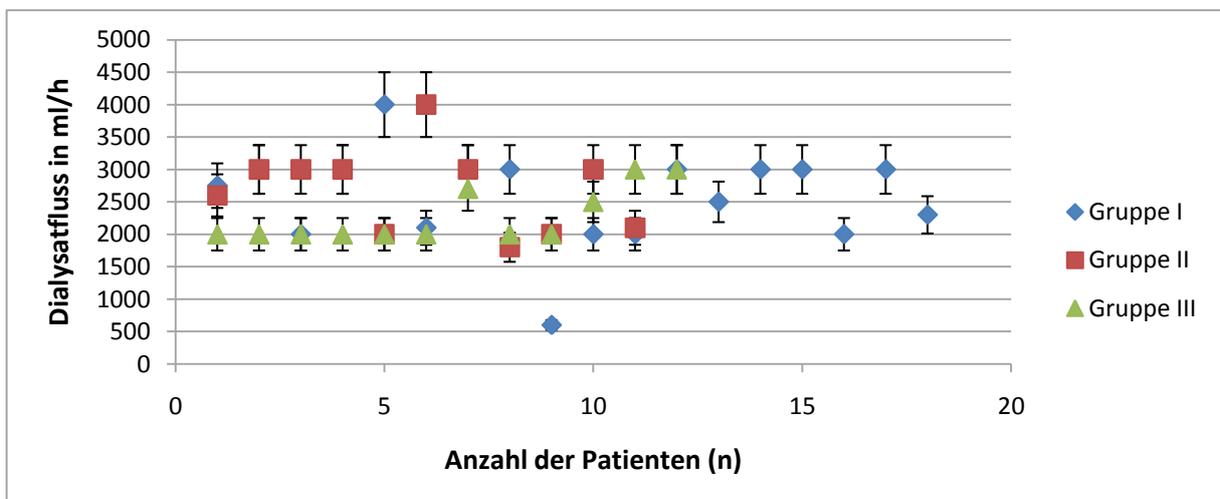


Diagramm 9b: Der Dialysatflusses in ml/h in den Gruppen I bis III als Median und Interquartilbereiche pro Patient über 72 Stunden.

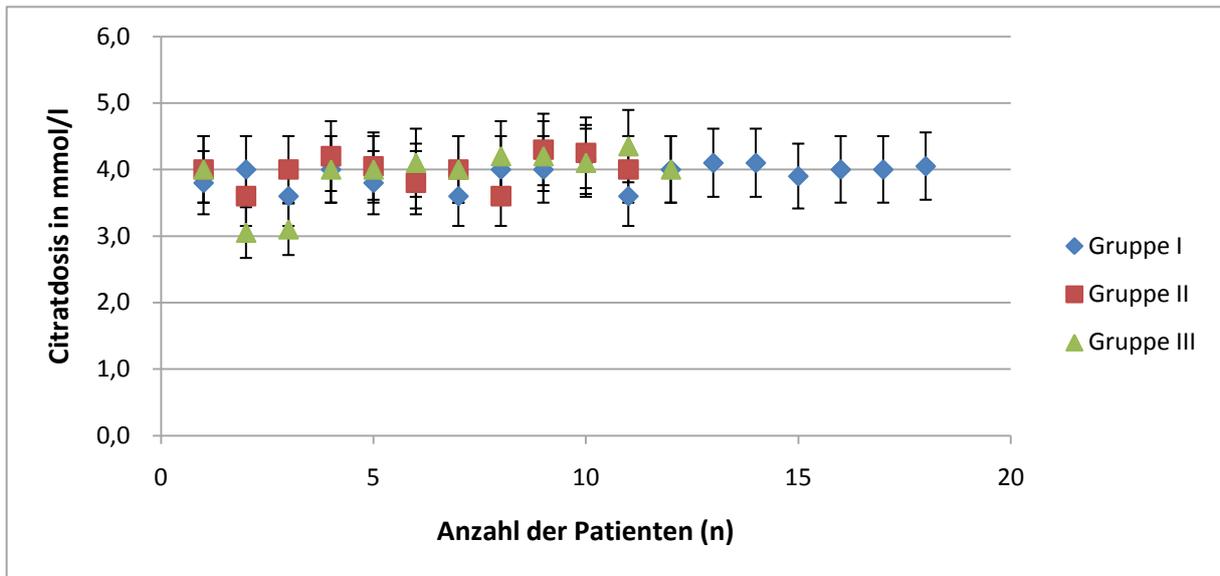


Diagramm 9c: Die Citratdosis in mmol/l in den Gruppen I bis III als Median und Interquartilbereiche pro Patient über 72 Stunden.

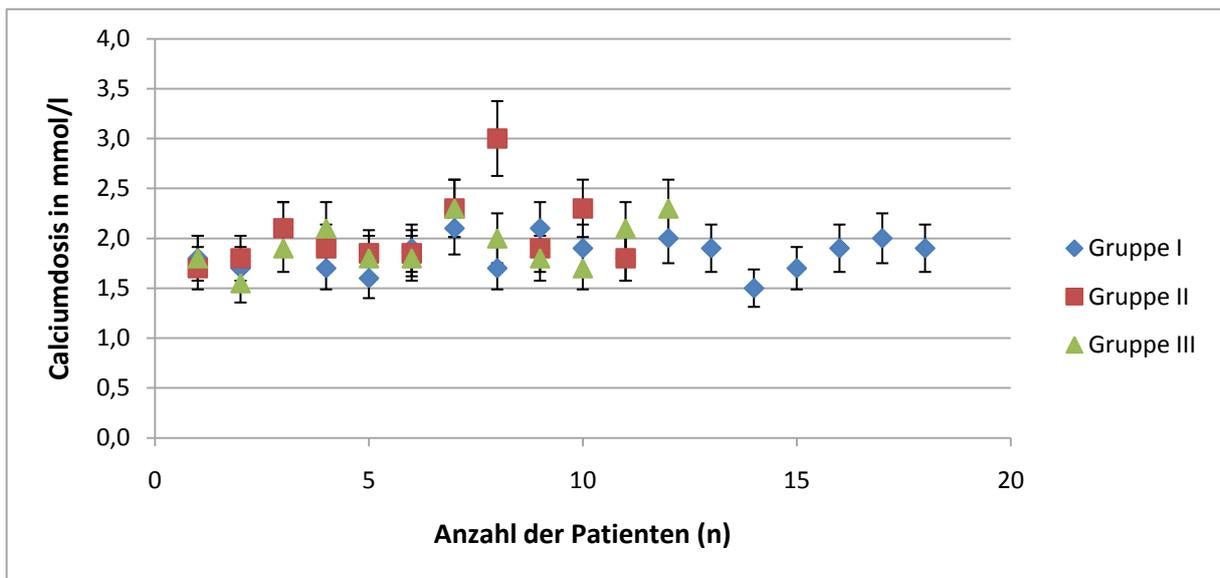


Diagramm 9d: Die Calciumdosis in mmol/l in den Gruppen I bis III als Median und Interquartilbereiche pro Patient über 72 Stunden.

Die Werte für das ionisierte Calcium im Serum lagen in allen Gruppen ausnahmslos zwischen 0,95 und 1,48 mmol/l. In keiner der Gruppen kam es zu einer schweren systemischen ionisierten Hypocalcämie, d.h. einem $\text{Ca}^{2+} \leq 0,90$ mmol/l, oder zu einer schweren systemischen ionisierten Hypercalcämie, d.h. einem $\text{Ca}^{2+} \geq 1,50$ mmol/l. Es wurden auch keine schweren Alkalosen, d.h. $\text{pH} \geq 7,55$, oder schwere Azidosen, d.h. $\text{pH} \leq 7,2$, beobachtet.

Die Verteilung des systemischen ionisierten Calciums und des pH-Wertes als Median und Interquartilbereiche pro Patient in den einzelnen Gruppen ist in den Diagrammen 10 und 11 dargestellt.

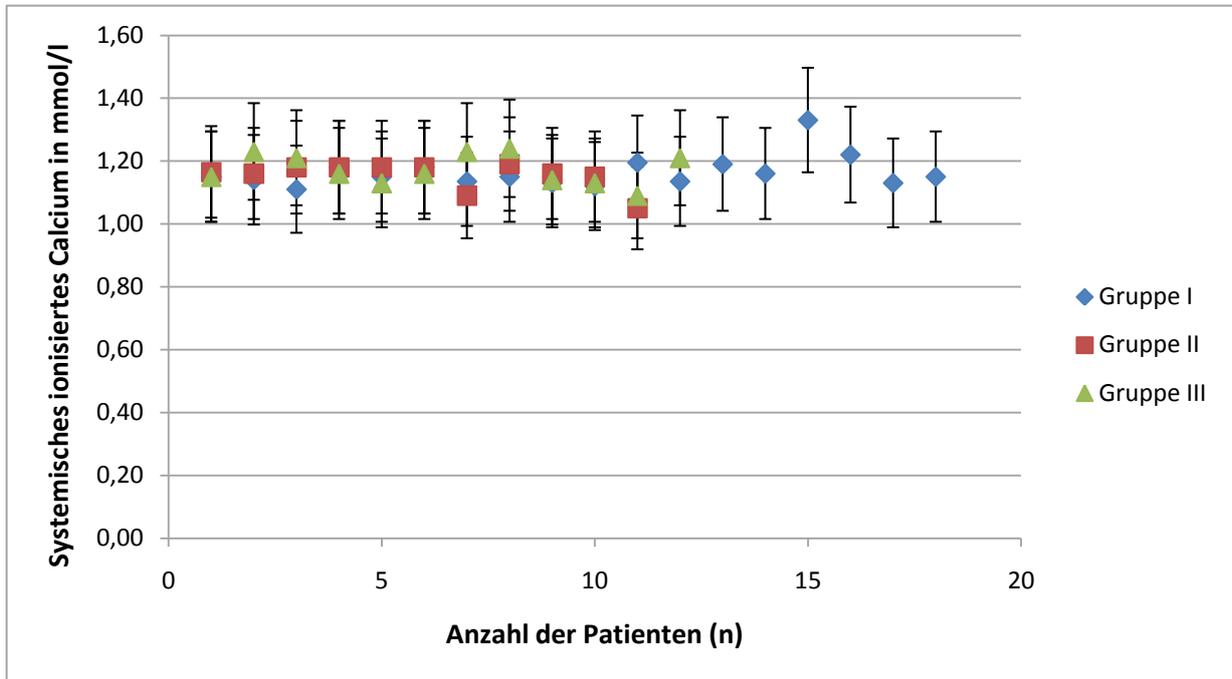


Diagramm 10: Verteilung des systemischen ionisierten Calciums in den Gruppen I bis III als Median und Interquartilbereiche pro Patient über 72 Stunden.

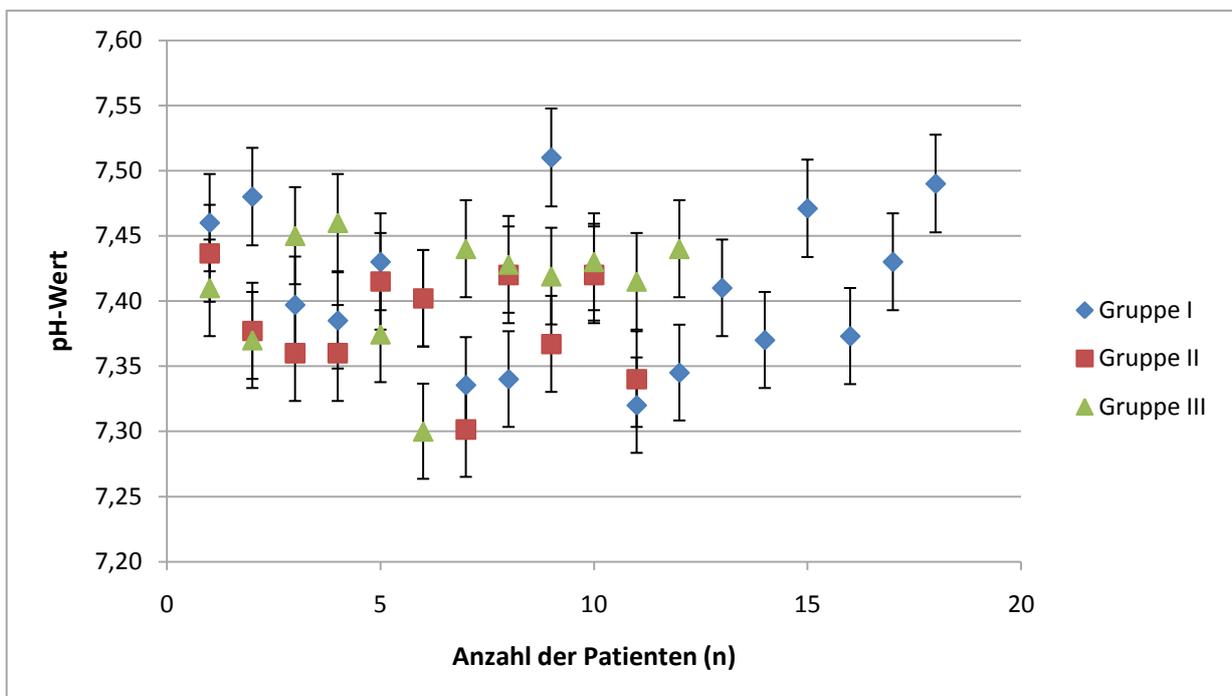


Diagramm 11: Verteilung der pH-Werte in den Gruppe I bis III als Median und Interquartilbereiche pro Patient über 72 Stunden.

Die Werte für das post Filter Calcium lagen in einem Bereich von 0,22 bis 0,46 mmol/l. In den einzelnen Gruppen fanden sich folgende Bereiche:

Gruppe I von 0,22 mmol/l bis 0,42 mmol/l

Gruppe II von 0,23 mmol/l bis 0,40 mmol/l

Gruppe III von 0,23 mmol/l bis 0,46 mmol/l

Die Mediane und Interquartilbereiche pro Patient über 72 Stunden sind Tabelle 9 zu entnehmen.

	Gruppe I (Median, Interquartilbereich)	Gruppe II (Median, Interquartilbereich)	Gruppe III (Median, Interquartilbereich)	p
Post Filter Calcium (mmol/l)	0,30 (0,32-0,28)	0,30 (0,32-0,28)	0,32 (0,34-0,30)	ns
Systemisches ionisiertes Calcium (mmol/l)	1,15 (1,20-1,12)	1,15 (1,20-1,12)	1,16 (1,22-1,12)	ns
pH-Wert	7,40 (7,45-7,35)	7,40 (7,43-7,35)	7,41 (7,44-7,37)	ns
Bikarbonat (mmol/l)	25,2 (26,4-23,4)	25,0 (26,4-23,4)	25,7 (26,5-24,1)	ns

Tabelle 9: Median und Interquartilbereich des post Filter Calciums, des systemischen ionisierten Calciums, des pH-Wertes und des Bikarbonats in den Gruppen I bis III.

Für keine der untersuchten Variablen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied.

Diagramm 12 zeigt die Verteilung des postFilter Calciums als Median und Interquartilbereiche pro Patienten in den Gruppen I bis III.

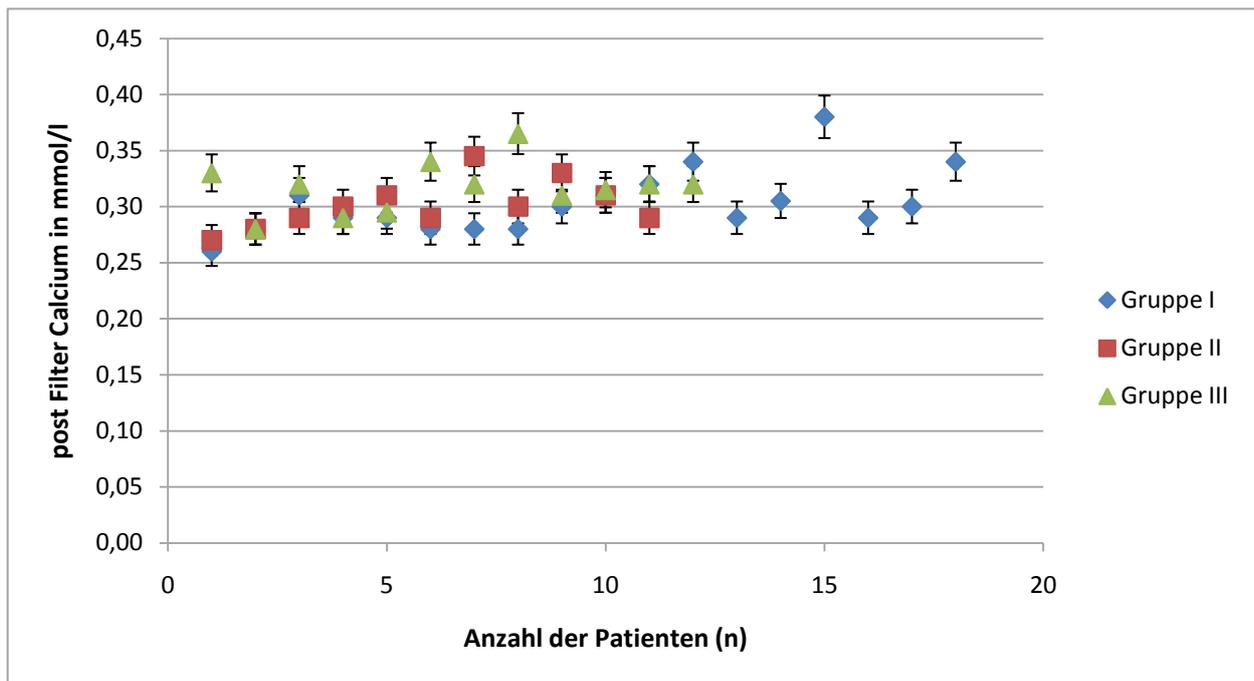


Diagramm 12: post Filter Calcium in den Gruppen I bis III als Median und Interquartilbereiche pro Patienten über 72 Stunden.

Die Anzahl der Messpunkte für das systemische ionisierte Calcium, das post Filter Calcium, den pH-Wert und das Bikarbonat variierten in den Gruppen I bis III wie folgt:

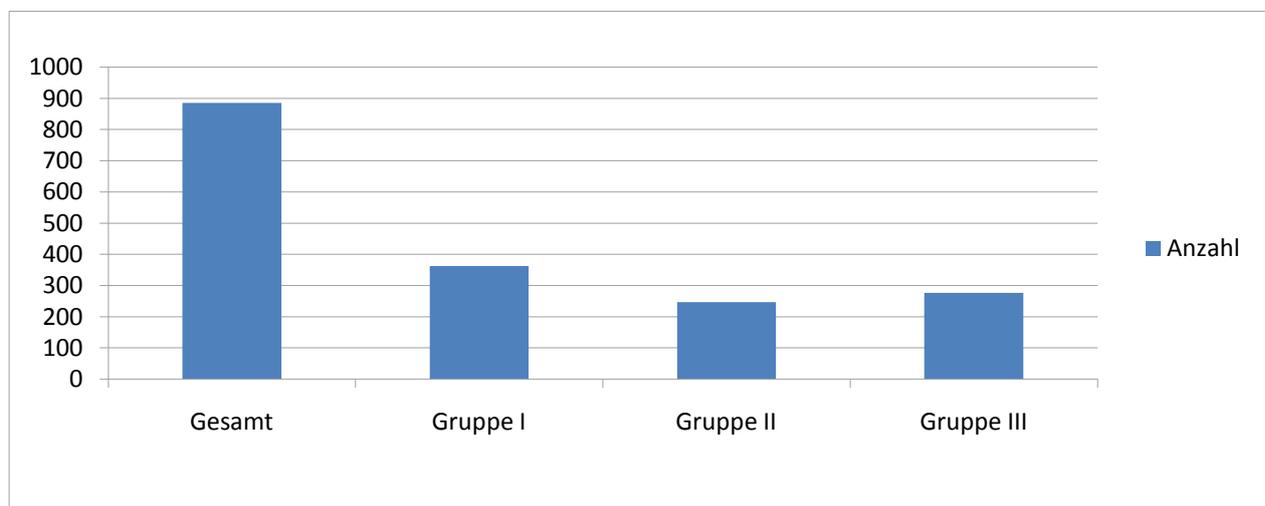


Diagramm 13: Verteilung der Anzahl der Messungen in den Gruppen I bis III.

Es gab insgesamt 885 Messpunkte. In Gruppe I wurden 362 Messungen, in Gruppe II wurden 247 Messungen und in Gruppe III wurden 276 Messungen durchgeführt. Pro Patient erfolgten zwischen 20 und 23 Einzelbestimmungen (Tabelle 10).

	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	p
durchschnittliche Anzahl der Messungen pro Patient	21,6	20,1	22,5	23	ns

Tabelle 10: Anzahl der Messungen von Laborwerten pro Patient in Gruppe I bis III

Es zeigte sich zwischen den drei Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Messpunkte pro Patient.

4.4. Blutungen

Sieben Patienten wurden bereits mit postoperativen Blutungen aufgenommen (siehe 4.1.). Es wurden während dieser Studie bei insgesamt 27 Patienten (65,9%) Erythrozytenkonzentrate transfundiert. 10 Patienten (24,4%) erhielten in Gruppe I Erythrozytenkonzentrate (EK), 9 Patienten (21,9%) in Gruppe II und 8 Patienten (19,5%) in Gruppe III. In Gruppe I wurden 1 bis 18 Konserven transfundiert, in Gruppe II 1 bis 12 Konserven und in Gruppe III 2 bis 24 Konserven. Wie schon in Punkt 4.1. berichtet wurde sowohl in Gruppe I als auch in Gruppe II je ein Patient wegen Blutungen auf die ICU aufgenommen. Diese beiden Patienten erhielten jeweils 18 bzw. 12 EK's. In Gruppe III wurden insgesamt 5 Patienten mit Blutungen auf der ICU behandelt, diesen Patienten wurden die Mehrzahl der Erythrozytenkonzentrate transfundiert.

Die Verteilung von transfundierten Erythrozytenkonzentraten, Fresh Frozen Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten (TK) in den jeweiligen Gruppen zeigt Diagramm 9.

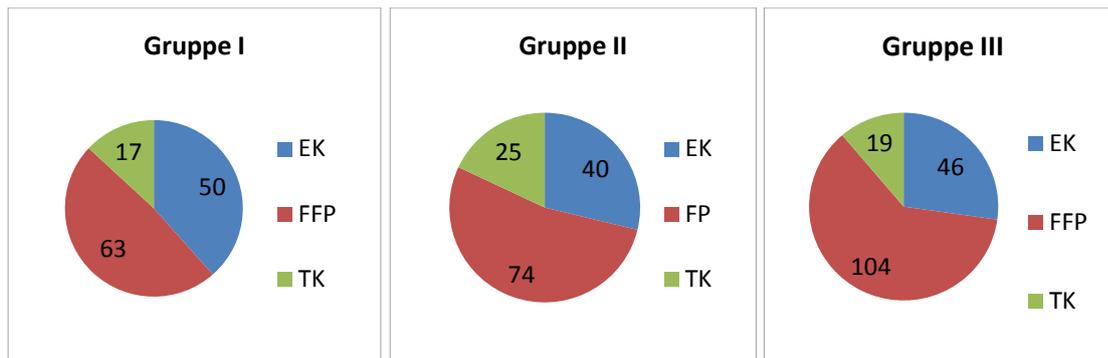


Diagramm 9: Verteilung der EK,FFP und TK in den einzelnen Gruppen.

Es konnte während der gesamten Ci-Ca CVVHD Behandlung kein neues Auftreten von Blutungskomplikationen festgestellt werden. Es zeigte sich zwischen den drei Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Menge von transfundierten Blutprodukten.

4.5. Funktionsfähige Filter nach 72 Stunden

Die Ci-Ca CVVHD Behandlung wurde über die gesamte Dauer von 72 Stunden bei 36 Patienten durchgeführt, das sind 87,8% der Patienten.

Bei 3 Patienten regenerierte die Nierenfunktion. Eine weitere Dialyse war nicht notwendig.

2 Patienten verstarben innerhalb der 72 Stunden im Multiorganversagen.

Deshalb endete bei 5 Patienten die Dialyse innerhalb der 72 Stunden.

Eine Unterbrechung der Ci-Ca CVVHD innerhalb der 72 Stunden erfolgte bei insgesamt 6 Patienten (14,6%).

4 Patienten, 2 aus Gruppe II und jeweils ein Patient aus Gruppe I und aus III, mussten operiert werden.

Das Dialysegerät musste bei einem Patienten aus Gruppe I wegen einer technischen Funktionsstörung getauscht werden.

Tabelle 12 zeigt die Dialysestunden in den Gruppen I, II und III.

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	p
Dialysestunden pro Patient (MW ± SD)	69 ± 7	70 ± 5	70 ± 8	ns
Summe Dialysestunden (Absolutwert)	1243	774	835	ns
Ende vor 72 h (Anzahl)	3	1	1	ns
Unterbrechung innerhalb 72 h (Anzahl)	1	4	1	ns

Tabelle 12: Vergleich der Dialysestunden in den Gruppen I bis III.

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Dialysestunden pro Patient in den drei Gruppen gefunden.

4.6. Laborwerte nach Ende der Ci-Ca CVVHD

	Gruppe I (Median, Interquartilbereich)	Gruppe II (Median, Interquartilbereich)	Gruppe III (Median, Interquartilbereich)	p
INR	1,2 (1,3-1,0)	1,0 (1,3-1,0)	1,3 (1,4-1,0)	0,37
aPTT (sec)	47 (51-40)	44 (47-39)	52 (58-45)	0,47
Hb (mg/dl)	10,8 (11,1-10,3)	10,8 (11,4-9,7)	10,6 (10,7-9,8)	0,95
Bilirubin (mg/dl)	0,8 (1,6-0,5)	3,2 (3,8-1,2)	12,5 (15,3-11,8)	< 0,01
GOT (mg/dl)	62 (98-36)	100 (206-85)	97 (157-86)	0,73
GPT (mg/dl)	46 (94-25)	43 (49-36)	55 (78-40)	0,69
pH	7,42 (7,45-7,37)	7,41 (7,44-7,40)	7,41 (7,46-7,39)	0,92
BE (mmol/l)	0,7 (1,9-(-0,3))	1,1 (1,3-0,9)	2,6 (2,8-1,7)	0,38
Mg (mg/dl)	2,3 (2,4-2,2)	2,0 (2,4-1,9)	2,0 (2,3-1,7)	0,56
Phosphat (mg/dl)	2,8 (3,2-2,1)	2,7 (3,0-2,5)	2,9 (3,0-2,3)	0,73
Ca ges. (mmol/l)	2,20 (2,26-2,07)	2,20 (2,35-2,12)	2,31 (2,49-2,24)	0,18

Tabelle 12: Laborwerte am Ende der CVVHD.

Nach Ende der Behandlung wurden folgende Laborparameter bestimmt:

die International Normalized Ratio (INR),

die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT),

das Bilirubin, die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT),

die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT),

Phosphat, Magnesium (Mg),

der pH-Wert (pH) und

der arterielle Basenüberschuss (BE).

Es zeigten sich in den einzelnen Gruppen folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 12).

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die jeweiligen Laborwerte zwischen Gruppe I, II und III gefunden. Allein der Bilirubinwert zeigt auch am Ende der CVVHD Behandlung einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,01$)

5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde prospektiv die Durchführung einer regionalen Citratantikoagulation während einer CVVHD Behandlung bei Patienten ohne, mit einer leichten und mit einer schweren Leberfunktionsstörung über eine Behandlungsdauer von 72 Stunden beobachtet.

Das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchung ist, dass die regionale Citratantikoagulation auch bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sicher und effektiv eingesetzt werden kann. Blutungskomplikationen unter der kontinuierlichen Nierenersatztherapie traten nicht auf, die Filterstandzeit war ausreichend lang und spezifische Nebenwirkungen der Citratantikoagulation wurden nicht beobachtet.

Das ANV ist eine häufige Komplikation bei Patienten auf einer Intensivstation. Weltweit wird zur initialen Behandlung meist ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren eingesetzt. Um eine ausreichende Filterstandzeit zu erreichen, ist eine effektive Antikoagulation des extrakorporalen Kreislaufs erforderlich. Bis vor kurzem konnte diese Antikoagulation nur mit systemisch wirksamen Antikoagulantien – wie z. B. dem Heparin – erreicht werden. Eine häufige Nebenwirkung dieses Vorgehens – vor allem bei blutungsgefährdeten Patienten – war daher eine Blutung, z.T. mit deletärem Ausgang. Die regionale Citratantikoagulation ermöglicht nun eine ausschließliche Gerinnungshemmung im extrakorporalen Kreislauf bei intakter bzw. zumindest pharmakologisch nicht beeinflusster systemischer Gerinnung. Das zur Antikoagulation eingesetzte Citrat gelangt partiell in den Kreislauf des Patienten. Es wird in der Leber verstoffwechselt und dient auch als Puffersubstanz, da aus einem Mol Citrat drei Mol Bicarbonat entstehen. Auf Grund des überwiegend hepatischen Metabolismus von Citrat könnte vermutet werden, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung auch eine Citratstoffwechselstörung entsteht, in deren Folge Citrat im Körper des Patienten kumuliert. Zeichen dafür wären eine Hypocalcämie, ein unzureichender Azidoseausgleich sowie – bei entsprechender Anpassung der Citratdosierung, u.U. auch kurze Filterstandzeiten.

Zur Klärung dieser Frage, ob nämlich die regionale Citratantikoagulation effektiv und sicher bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchführbar ist, wurde diese Untersuchung durchgeführt.

Dazu wurden die Patienten anhand des Serumbilirubins in drei Gruppen eingeteilt, nämlich in eine Gruppe mit normaler Leberfunktion, sowie in je eine Gruppe mit leichter bzw. schwerer Leberfunktionsstörung. Alle Patienten wurden perioperativ behandelt, so dass ein hohes Blutungsrisiko bestand. Bei einigen Patienten wurde die Nierenersatztherapie als Folge eines schweren Blutungsereignisses erforderlich, so dass alle Patienten als Hochrisikopatienten betrachtet werden können. Dies zeigt sich auch anhand der demographischen Daten, wonach die Mehrzahl der Patienten sich in höherem Lebensalter befand, schwere Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems aufwies bzw. sich Herzoperationen unterziehen musste.

Die Störung der Leberfunktion war in den drei Gruppen – entsprechend den Eingangskriterien - eindeutig unterschiedlich, wobei die Patienten der Gruppe III die schwerste Funktionsstörung aufwiesen. Dort hatten alle Patienten ein Serumbilirubin von größer 8 mg/dl.

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass sich die Niereninsuffizienz bei allen Patienten in allen Gruppen zuverlässig behandeln ließ, denn die zuvor signifikant erhöhten Retentionsparameter waren am Ende des Beobachtungszeitraums ohne statistisch signifikante Unterschiede effektiv gesenkt und lagen im oder nahe an der Obergrenze des Normbereichs. Bei drei Patienten ohne Leberversagen erholte sich die Nierenfunktion sogar bereits innerhalb der 72 Stunden, so dass die CVVHD schon vor Studienende beendet werden konnte. Je ein Patient aus Gruppe II und Gruppe III verstarb innerhalb der 72 Stunden in einem Multiorganversagen. In Anbetracht der zu erwartenden Letalität bei diesen Patienten von > 60 % ist dies nicht ungewöhnlich. Der Tod dieser Patienten stand in keinem Zusammenhang mit der durchgeführten Ci-Ca CVVHD Behandlung. Die Daten zeigen, dass auch bei den verstorbenen Patienten die CVVHD sicher durchgeführt werden konnte, denn die für die Citratantikoagulation relevanten Parameter des Calciumstoffwechsels lagen im Normbereich.

Eine Ursache für die äußerst erfolgreiche Kontrolle der Retentionsparameter in allen drei Gruppen ist die lange Filterstandzeit. So betrug die mediane Behandlungszeit in

allen drei Gruppen etwa 70 Stunden und in knapp 90 % aller Patienten wurde das Ziel einer durchlaufenden 72-stündigen Therapie erreicht. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass vorzeitige Behandlungsunterbrechungen meist aus anderen Gründen erfolgten und nicht auf Grund einer unzureichenden Gerinnungshemmung. Lediglich bei 2 Behandlungen musste der Hämofilter auf Grund von Clotting getauscht werden. Es kann also bereits hier als erstes Zwischenergebniss festgehalten werden, dass auch bei schwerer Leberfunktionsstörung die Citratantikoagulation eine effektive Behandlung über einen ausreichend langen Zeitraum ermöglicht. Die effektive Absenkung der Retentionsparameter wurde erreicht einerseits durch die lange und kontinuierliche Behandlungsdauer, aber auch durch die ausreichend hohe Dialyседosis, die entsprechend den aktuellen Empfehlungen und unter Berücksichtigung des Körpergewichtes angepaßt wurde und im Median zwischen 2000 und 2500 ml/h lag.

Die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit Leberversagen mittels einer Citrat-CVVHD wurde auch in der Arbeit von Zick und Kollegen beschrieben. Diese Arbeitsgruppe führte eine vergleichende prospektive Observationsstudie bei 24 Patienten durch. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe I ohne Leberfunktionsstörung mit einem Bilirubin im Normbereich und Gruppe II mit Leberversagen und einem mittleren Bilirubinwert von 9,7 mg/dl. Hier zeigte sich, dass sich die regionale Citratantikoagulation bei Patienten mit Leberinsuffizienz unter einer angemessenen Überwachung sicher durchführen ließ. In dieser Arbeit musste die Ci-Ca CVVHD jedoch in einem Fall wegen eines gesteigerten Calciumbedarfes und einmal wegen einer therapierefraktären Alkalose abgebrochen werden (Zick G, 2009). Das Risiko einer gestörten Citratmetabolisierung bei Leberinsuffizienz, welches zu einem kritischen Abfall des systemischen ionisierten Calciums führen kann, wurde schon von mehreren Arbeitsgruppen beschrieben (Meier-Kriesche HU, 2001), (Palsson R, 1999), (Meier-Kriesche HU, 1999). In unserer Studie konnten bei allen Patienten die Zielparameter für das systemische ionisierte Calcium, das postFilter Calcium, das systemische Gesamtcalcium und den pH-Wert eingehalten werden. Eine Erklärung für diese Beobachtung ist, dass ein kleiner Trend – nicht signifikant – zu etwas niedrigeren Blutflüssen sowie einem geringfügig höherem postFilter Calcium in den Gruppen mit Leberinsuffizienz bestand. Diese kleinen aber zeitnah durchgeführten Anpassungen in der Steuerung des Verfahrens könnten

dazu geführt haben, dass die bei Zick et al. beobachteten unerwünschten Ereignisse hier nicht auftraten.

Apsner und Kollegen zeigten in ihrer Arbeit, dass vorwiegend Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung oder Leberversagen von einer Citratakkumulation betroffen sind (Apsner R, 1997). Allerdings können auch Patienten mit einer leichten Leberfunktionseinschränkung betroffen sein, denn Citrat wird hauptsächlich in der Leber zu Bikarbonat metabolisiert. Neben der Metabolisierung in der Leber wird das Citrat bzw. der Citratcalciumkomplex auch im Skelettmuskel und in der Niere verstoffwechselt. Kramer und Kollegen wiesen die Hauptrolle der hepatischen Citratmetabolisierung nach, indem sie eine reduzierte Verstoffwechslung des Citrats bei Patienten mit Leberzirrhose aufzeigten. Sie zeigten bei einer kurz dauernden Infusion von Citrat eine ca. auf die Hälfte reduzierte Clearance bei diesen Patienten (Kramer L, 2003). Morgera zeigte, dass akkumulierte Citratcalciumkomplexe im Blut leicht durch die Messung des systemischen Gesamtcalciums erkennbar sind (Morgera S, 2006). Wir haben deshalb in allen Gruppen das Gesamtcalcium zweimal täglich pro Patient im Rahmen der üblichen Laborkontrollen bestimmt. Die Werte für das systemische Gesamtcalcium lagen in der vorliegenden Studie stets im gewünschten Zielbereich. Wir konnten daher – wie oben beschrieben – schwere Entgleisungen des Calciumhaushaltes vermeiden. Darüber hinaus zeigte sich aber auch, dass keine relevante Citratakkumulation nachweisbar war, womit zusätzlich die Sicherheit des Verfahrens belegt wird.

Entsprechend den Grunderkrankungen hatten die meisten Patienten zu Beginn der Behandlung eine metabolische Azidose. Nach initialer Korrektur konnten mit Hilfe der Nierenersatztherapie durch Anpassung von Blut- und Dialysatfluss weitestgehend normale pH-Werte – soweit es die metabolische Seite betrifft – erreicht werden. Es traten während der gesamten Beobachtungszeit keine relevanten Störungen der Säure-Basen-Homöostase oder Elektrolytentgleisungen auf. Aus diesem Grund musste auch nie eine zusätzliche Infusion mit Natriumbikarbonat, Salzsäure oder Calcium erfolgen. Insbesondere die Vermeidung einer metabolischen Alkalose ist bemerkenswert, da diese als Folge einer Citratantikoagulation durchaus häufig beschrieben wird. Exemplarisch zeigten Gupta und Kollegen in ihrer Arbeit, dass sogar die – durchaus gefährliche – Anwendung von Salzsäure zur Behandlung einer

Alkalose bei 4 von 38 Patienten unter Citrat-Antikoagulation erforderlich wurde (Gupta M, 2004).

Erwartungsgemäß wurden unter dem Verfahren keine neuen Blutungen registriert, da durch die regionale Antikoagulation keine Beeinträchtigung der systemischen Antikoagulation erfolgt. Trotzdem waren Transfusionen bei insgesamt 27 Patienten erforderlich. Allerdings standen diese Blutungen nicht im Zusammenhang mit der Antikoagulation, sondern waren postoperative chirurgische Blutungen. Die CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation wurde bewusst in diesen Fällen ausgewählt. Es bestand eine Kontraindikation für eine systemische Antikoagulation, um die bereits bestehende Blutungskomplikation nicht zu verschlimmern und um die systemische Gerinnung optimieren zu können. Auch in diesen Fällen konnte die Ci-Ca CVVHD komplikationslos durchgeführt werden und es zeigte sich zwischen den drei Gruppen auch kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Gabe von Blutprodukten. Auch in anderen Studien wurde eine kontinuierliche Nierenersatztherapie mit regionaler Antikoagulation mit Citrat erfolgreich und ohne schwerwiegende Probleme eingesetzt, so dass eine gut kontrollierte Gerinnungshemmung mit Citrat mittlerweile als ideale Form der Gerinnungshemmung für blutungsgefährdete und akut blutende Patienten gilt (Mehta RL, 1990), (Ward DM), (Morgera S, 2004), (Morgera S, 2005). Wir konnten nunmehr ergänzend zeigen, dass dies auch bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen möglich ist. Diese Erkenntnis ist besonders wichtig, da gerade Patienten mit Leberinsuffizienz eine erhöhte Blutungsneigung aufweisen. Das zweite wichtige Zwischenergebnis ist also, dass die regionale Citratantikoagulation in der beschriebenen Form äußerst sicher ist, häufige Nebenwirkungen einer systemischen Antikoagulation vermeidet, und zwar auch bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Leberfunktion.

Unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie kommt es häufig zu einer Hypophosphatämie (Tan HK, 2001, Kindgen-Milles D, 2005). Deswegen wurde das Phosphat zweimal täglich im Rahmen der üblichen Laborkontrollen bestimmt und mittels kontinuierlicher Substitution im Normbereich gehalten. Die Werte für Phosphat lagen während der gesamten Behandlung und in allen Gruppen im Normbereich. Genauso wie das Phosphat wurde auch der Magnesiumwert überwacht, denn ein Teil des proteingebundenen Magnesiums bildet mit dem Citrat,

ähnlich wie Calcium, Komplexe, die über den Hämofilter in das Dialysat diffundieren können. Um die Gefahr einer Hypomagnesiämie zu verhindern ist in den Ci-Ca® Dialysaten K2 und K4 eine Magnesiumkonzentration im oberen üblichen Konzentrationsbereich für Dialyselösungen enthalten (0,75 mmol/l) (Morgera S, 2006). Zusätzlich wurde das systemische Magnesium zweimal täglich im Rahmen der üblichen Laborkontrollen bestimmt und bei zu niedrigen Werten kontinuierlich substituiert. Der Magnesiumwert zeigte zwischen Gruppe I bis III keinen statistisch signifikanten Unterschied, so dass auch hier alle Erfordernisse einer sicheren Behandlung gewährleistet werden konnten.

Methodenkritisch muss diskutiert werden, dass in dieser Studie der wesentliche Parameter für die Schwere der Leberfunktionsstörung der Bilirubinwert war. Die Entscheidung für diesen Parameter erfolgte vornehmlich, weil andere üblicherweise verwandte Messwerte, z.B. der Quick-, der INR-Wert oder das Serumalbumin, unter den zugrundeliegenden Studienbedingungen nicht verwertbar sind, denn perioperativ wird in der Regel der Quickwert durch entsprechende Substitution im Normbereich gehalten und das Serumalbumin ist häufig aus anderen Gründen regelhaft erniedrigt – auch bei Intensivpatienten ohne Leberfunktionsstörung. Invasive Messmethoden, wie z.B. die Indocyanin-Grün-Clearance, sind in diesem Umfeld nicht validiert. Daher erlaubt der Bilirubinwert die bestmögliche Näherung an die Frage nach dem Schweregrad der Leberfunktionsstörung für diese Studie. Die Mittelwerte zeigten deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen, so dass unabhängig von einer exakten Festlegung des Schweregrades der Funktionsstörung sicher drei Gruppen mit unterschiedlich schwerer Störung definiert werden konnten.

In dieser Studie wurden die Parameter des Säure-Basen- und Calciumhaushaltes alle 4 Stunden bestimmt. Dies wurde möglich durch die Verfügbarkeit von point-of-care-Geräten. In anderen Studien erfolgten Messungen z. T. in weit aus größeren Zeitintervallen. Die häufigen Messungen und die sofortige Verfügbarkeit der Messergebnisse erlaubten eine schnelle, sofort bestimmbare Adjustierung der Therapievariablen und hat damit ebenfalls zur hohen Sicherheit und den guten Ergebnissen dieser Studie beigetragen.

Zusammenfassend hat die vorliegende Studie gezeigt, dass eine CVVHD Behandlung mit regionaler Citratantikoagulation bei Patienten ohne und mit Leberfunktionsstörung sicher, effektiv und ohne relevante Nebenwirkungen über

mindestens 72 Stunden durchgeführt werden kann. Die regionale Citrat-antikoagulation kann daher als wertvolle Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des ANV auf der Intensivstation empfohlen werden – und zwar in Ergänzung des bisherigen Kenntnisstandes auch bei chirurgischen Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

6. Danksagung

Für die Unterstützung bei der Erstellung der Studie bedanke ich mich bei
Herrn Professor Dr. Detlef Kindgen-Milles
und den Kolleginnen und Kollegen, den Schwestern und Pflegern
der operativen Intensivstation.

7. Literatur

Abramson S et al. Anticoagulation in continuous renal replacement therapy [Artikel] // Curr Opin Nephrol Hypertens. - 1999. - S. 8:701-7.

Apsner R et al. Impairment of citrate metabolism in acute hepatic failure [Artikel] // Wien Klin Wochenschr. - 1997. - Bde. 109:1237-127.

Baglin TP et al. Heparin induced thrombocytopenia thrombosis (HIT/T) syndrome: diagnosis and treatment [Artikel] // J Clin Pathol . - 2001. - Bde. 54:272-274.

Bagshaw SM et al. Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system. [Artikel] // J Crit Care. - 2005 : [s.n.]. - Bde. 20:155-161..

Bakker AJ et al. Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium [Journal] // Clin Chem Lab Med. - 2006. - S. 44(8):962–96.

Barenbrock N et al. Effects of bicarbonate- and lactate-buffered replacement fluids on cardiovascular outcome in CVVH patients. [Artikel] // Kidney Int. - 2000. - S. 58:1751-1757.

Chadha V et al. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy [Artikel] // Pediatr Nephrol. - 2002. - Bde. 17:819-824.

Dorval M et al. A novel citrate anticoagulation regimen for continuous venovenous hemodiafiltration [Artikel] // Intensive Care Med. - 2003. - Bde. 29:1186-1189..

Dzik WH et al. Citrate toxicity during massive blood transfusion [Artikel] // Transfus Med Rev . - 1988. - Bde. 2:76-94.

Gupta M et al. Regional citrate antikoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration using calcium-containing dialysate. [Artikel] // Am J Kidney Dis. - 2004. - 43:67-73.

Haller M G. Schelling Akutes Nierenversagen [Journal] // Anaesthesist. - 2000. - S. 49: 349-352.

Hoffmann R et al. A novel method for regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration (CVVHF) [Artikel] // Renal Failure. - 2002. - Bde. 24:325-335.

Jörres A U.Frei Akutes Nierenversagen [Journal] // Internist. - 2001. - S. 42: 379 - 403.

- Kelleher SP et al.** Severe metabolic alkalosis complicating regional citrate hemodialysis [Artikel] // Am J Kidney Dis. - 1987. - Bde. 9:235-236.
- Kindgen-Milles D et al** Akutes Nierenversagen [Buch]. - Bad Homburg : Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, 2005.
- Kramer L et al** Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients [Artikel] // Crit Care Med. - 2003. - 10:2450-2455 : Bd. Vol. 31.
- Kutsogiannis DJ et al.** Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration [Artikel] // Am J Kidney Dis. - 2000. - Bde. 35:802-811.
- Liano F et al.** The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings [Journal] // Kidney International Supplement. - 1998. - S. 66: 16 - 24.
- Mehta RL et al.** Anticoagulation in continuous renal replacement therapy [Artikel] // Seminars in Dialysis. - 1992 : [s.n.]. - Bde. Vol 5, No 1, pp 61-68.
- Mehta RL et al.** Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients [Artikel] // Kidney Int. - 1990. - Bde. 38:976-981.
- Meier-Kriesche HU et al.** Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation [Journal] // Crit Care Med . - 2001. - S. Vol. 29, No. 4: 748-752.
- Meier-Kriesche HU et al.** Unexpected severe hypocalcemia during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation [Journal] // Am J Kidney Dis. - 1999. - S. 33:e8.
- Monchi M et al.** Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study [Artikel] // Intensive Care Med. - 2004 : [s.n.], 2004. - Bde. 30:260-265.
- Morgera S et al** Die regionale Antikoagulation mit MultiFiltrate Ci-Ca [Buch]. - Bad Homburg : Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, 2006.
- Morgera S et al** Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience [Artikel] // Nephron Clin Pract. - 2004. - 97:c131-136.
- Morgera S et al.** Regional citrate anticoagulation in continuous hemodialysis-acid base and electrolyte balance at an increased dose of dialysis. [Artikel] // Nephron Clin Pract. - 2005. - Bde. 101:c211-c219.
- Palsson R et al.** Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding [Artikel] // Kidney Int . - 1999. - Bde. 55:1991-1997.

Ravindra L et al. Anticoagulation in Continuous Renal Replacement Procedures [Artikel] // Seminars in Dialysis. - 1992. - Bde. Vol 5, No 1, pp 61-68.

Ronco C et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. [Artikel] // Lancet. - 2000. - Bde. 356:26-30. - S. 356:26-30.

Samtleben W et al. Indikation und Auswahl der Dialyseverfahren bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz einschließlich kontinuierlicher Verfahren [Artikel] // Internist. - [s.l.] : Springer, 1999. - Bde. 40:3-12.

Silbernagel S Despopoulos A Taschenatlas Physiologie [Buch]. - Stuttgart : Thieme, 2007.

Silbernagel S F. Lang Akuten Nierenversagen [Buchabschnitt] // Taschenatlas der Pathophysiologie / Buchverf. Silbernagel S.. - Stuttgart : Thieme, 2009.

Silbernagel S Lang F Taschenatlas Physiologie [Buch]. - Stuttgart : Thieme, 2009.

Tan HK et al Phosphatemic control during acute renal failure: intermittent hemodialysis versus continuous hemodiafiltration [Artikel] // Int J Artif Organs . - 2001. - 24:186-91.

Uchino S et al. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration [Artikel] // Intensive Care Med. - 2003. - 29:575-578.

Uchino S et al. Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey : The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators [Artikel] // Intensive Care Med. - 2007. - 33:1563-1570.

Van der Meulen J et al Citrate anticoagulation and dialysate with reduced buffer content in chronic hemodialysis [Artikel] // Clin Nephrol. - 1992. - Bde. 37:36-41.

Walter PD et al Oxidant mechanism in gentamicin nephrotoxicity [Journal] // Renal Failure. - 1999. - S. 21: 433 - 4.

Ward DM et al. Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding [Artikel] // Kidney Int. - 1993 : [s.n.]. - Bde. 43: 237-244.

Zick G et al Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit regionaler Citratantikoagulation bei Patienten mit Leberinsuffizienz [Artikel] // Anästhesiologie Intensivmedizin. - 2009. - 50:580-591.

Zuzan O et al. Akutes Nierenversagen [Buchabschnitt] // Checkliste Intensivmedizin / Buchverf. Leuwer. - [s.l.] : Georg Thieme Verlag, 2010.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, keine unzulässigen Hilfen Dritter oder andere als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Sachverhalte, Formulierungen und Abbildungen sind als solche gekennzeichnet.

Die Arbeit ist bisher noch keiner medizinischen Fakultät vorgelegt worden.

Düsseldorf, den 06.09.2010