

Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Christian Rump

**Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
mit regionaler Citrat-Antikoagulation bei
blutungsgefährdeten Patienten auf der
Intensivpflegestation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Gediz Taskaya

2011

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

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Rump

Korreferentin: Prof. Dr. Ritz-Timme

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	4
2.1	Akutes Nierenversagen.....	4
2.1.1	Prärenales akutes Nierenversagen	5
2.1.2	Intrarenales akutes Nierenversagen.....	6
2.1.3	Postrenales akutes Nierenversagen.....	7
2.1.4	Akutes Nierenversagen auf der Intensivstation	8
2.2	Nierenersatztherapie.....	9
2.2.1	Physikalische Prinzipien der Nierenersatztherapie.....	10
2.2.2	Extrakorporale Verfahren	12
2.2.3	Intrakorporale Verfahren	20
2.2.4	Pufferbasen	21
2.3	Antikoagulation	23
2.3.1	Systemische Antikoagulation.....	24
2.3.2	Regionale Antikoagulation.....	29
3	Citrat-CVVH	35
4	Fragestellung	37
5	Patienten und Methoden	38
5.1	Patienten.....	38
5.2	Das CVVH-System	42
5.3	Laborparameter	47
5.4	Citratbestimmung	48
5.6	APACHE II-Score.....	52
5.7	Clearance-Berechnungen.....	55
5.8	Statistische Auswertung.....	56
6	Ergebnisse	58
6.1	Antikoagulation	58
6.2	Filterlaufzeiten	59
6.3	Effektivität	61
6.4	Leberfunktion	63
6.5	Säure-Basen-Haushalt.....	66

Inhaltsverzeichnis

6.6	Elektrolythaushalt	68
6.7	Citratspiegel.....	71
6.8	Korrelationen	75
6.9	Kasuistik	77
7	Diskussion	79
7.1	Antikoagulation	82
7.2	Säure-Basen-Haushalt.....	84
7.3	Clearance (Effektivität).....	89
7.4	Zusammenfassung	91
8	Abkürzungsverzeichnis	92
9	Tabellenverzeichnis	93
10	Abbildungsverzeichnis	94
11	Literatur.....	96
12	Danksagung.....	101
13	Lebenslauf	102
14	Zusammenfassung.....	104

1 Einleitung

Das akute Nierenversagen ist eine schwere und häufige Komplikation von Patienten, die auf der Intensivpflegestation behandelt werden. Die Behandlung des akuten Nierenversagens auf der Intensivstation besteht heute neben der intermittierenden Hämodialyse aufgrund der hämodynamischen Instabilität der Patienten häufig in der Anwendung kontinuierlicher Nierenersatzverfahren.

Trotz des wesentlichen medizinischen und technischen Fortschritts der letzten Jahrzehnte im Bereich der Dialysetherapie haben Patienten mit akutem Nierenversagen eine anhaltend hohe Mortalität [1] (Abbildung 1). Dies beruht einerseits auf der Akutsituation der intensivpflichtigen Patienten und andererseits auf den therapieassoziierten Risiken der kontinuierlichen Nierenersatztherapie.

Ein wichtiger Nachteil der kontinuierlichen Nierenersatztherapie ist die Notwendigkeit einer systemischen Antikoagulation und die hiermit verbundene Erhöhung des Blutungsrisikos des Patienten.

Das Blutungsrisiko der mit Heparin antikoagulierten Patienten liegt bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie bei ca. 10 – 25 % [2], bei schwer kranken Patienten auf der Intensivstation sogar bei ca. 10 – 50 % [3].

Neben der erhöhten Blutungsneigung der Patienten kann auch die Entwicklung einer Heparin induzierten Thrombozytopenie zum Abbruch der Antikoagulationsbehandlung mit Heparin führen. Bei diesen Patienten besteht die Notwendigkeit einer alternativen Antikoagulation, um eine suffiziente Weiterführung der Nierenersatztherapie zu gewährleisten. Ein in den letzten Jahren zunehmend verwendetes Antikoagulans ist Citrat.

Die Wirkung von Citrat auf die Gerinnungskaskade beruht auf der Komplexbildung mit Kalzium. Durch diese Komplexbildung wird das Kalzium der Gerinnungskaskade als wichtiger Kofaktor entzogen und man erreicht eine effektive Antikoagulation.

In der vorliegenden Arbeit wird in das extrakorporale System (Hämofiltrationsgerät mit Schlauchsystem und Dialysefilter) eine citrathaltige Substitutionslösung infundiert. Diese Substitutionslösung

enthält neben dem Citrat auch Elektrolyte (isoton) und dient der Zufuhr des Citrats zur Gerinnungshemmung sowie zur Verdünnung des Blutes, um eine Ultrafiltration im Hämofiltrationsgerät zu ermöglichen. Über die oben beschriebene Komplexbildung des Citrats mit dem Serumkalzium erreicht man im extrakorporalen System eine effektive Antikoagulation. Der Citrat-Kalzium-Komplex wird zum Teil schon durch den Hämofilter filtriert, womit ein Teil des Kalziums verloren geht. Das so verloren gegangene Kalzium wird mit einer Infusionspumpe unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkalziums substituiert. Somit erreicht man eine regionale Antikoagulation im Schlauchsystem der kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration (CVVH), während die Gerinnung des Patienten nicht beeinflusst wird.

Citrat wurde in den vergangenen zwanzig Jahren bereits in verschiedenen Behandlungsregimen und -verfahren angewendet [4].

In der folgenden Dissertation wird ein neues kontinuierliches Nierenersatzverfahren mit einer regionalen Citratantikoagulation beschrieben, welches auf dem Verfahren von Palsson und Niles beruhend modifiziert wurde [5].

Die Citrat-CVVH Behandlung wurde mit dem vorhandenen Hämofiltrationsgerät im Prädilutionsmodus durchgeführt. Hierbei wird dem Patientenblut zunächst eine citrathaltige Substitutionslösung infundiert, um vor der eigentlichen Hämofiltration im Hämofilter (Prä-) eine Verdünnung (Dilution) des Blutes zu erreichen.

Nachdem das Studienprotokoll von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bewilligt wurde, behandelten wir zunächst 8 Patienten für kurze Zeit (4 Patienten: 8 Stunden; 4 Patienten: 24 Stunden) mit unserem System, um die Behandlung zu erproben und mögliche Probleme zu erkennen und zu verbessern. Im weiteren Verlauf behandelten wir im Rahmen dieser Studie weitere 18 Patienten, welche aufgrund verschiedener Grunderkrankungen oder erhöhter Blutungsgefährdung durch Voroperationen von einer kontinuierlichen Nierenersatzbehandlung ohne Heparinisierung profitieren konnten. Zurzeit werden im Rahmen einer Multi-Center-Studie weitere

Patienten in verschiedenen Kliniken mit unserem CVVH-System behandelt.

Aufgrund der Ergebnisse vorangegangener Studien legten wir besonderen Wert auf die Erfassung des Säure-Basen-Haushaltes, der Filterlaufzeiten und des Elektrolythaushaltes der Patienten. Ein weiterer Schwerpunkt war die Beobachtung des Serumcitratpiegels der Patienten, um eine mögliche Citratakkumulation frühzeitig erkennen zu können. Inwiefern diese Citratakkumulation mit einer eingeschränkten Leberfunktion im Zusammenhang steht, ist ein weiterer Bestandteil dieser Dissertation.

Zunächst sollen aber im Folgenden die Grundlagen und Voraussetzungen dieser Studie erläutert werden.

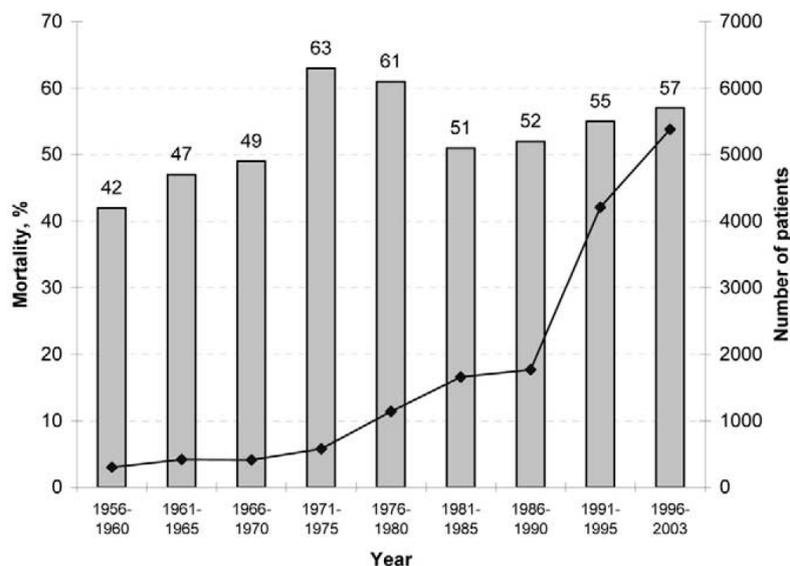


Abbildung 1: Mortalität von Patienten mit akutem Nierenversagen von 1956 bis 2003 nach Ympa et al., 2005 [1]

2 Grundlagen

2.1 Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen ist ein klinisches Syndrom, das durch eine akute Abnahme der glomerulären Filtrationsrate bis hin zu Oligurie/Anurie (innerhalb von Stunden bis Wochen), durch ein Ansteigen der Nierenretentionswerte (Kreatinin, Harnstoff) und durch den Verlust der Homöostase des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts gekennzeichnet ist.

Um das Problem der klinischen Diagnosestellung des akuten Nierenversagens zu erleichtern, stellten Kellum et al. 2003 ihre RIFLE-Klassifikation vor (**R**isk, **I**njury, **F**ailure, **L**oss of renal function, **E**nd stage kidney disease). Diese Klassifikation stellt sich wie folgt dar:

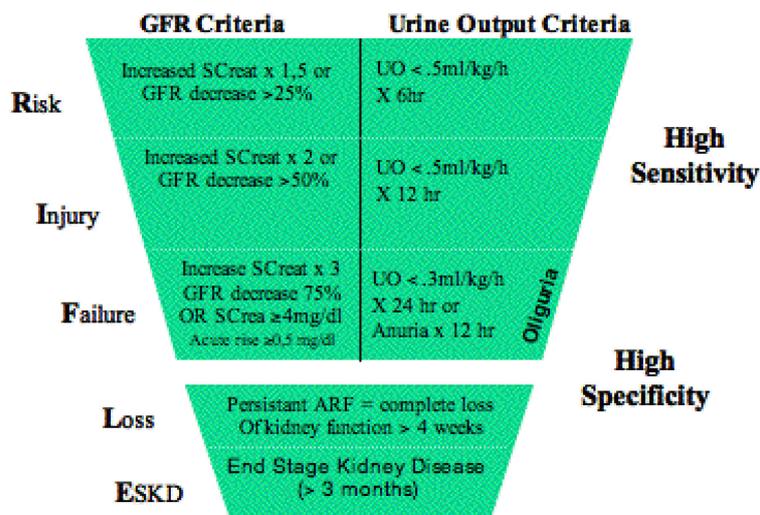


Abbildung 2: RIFLE-Klassifikation, Kellum et al. 2003

Ihre Klassifikation berücksichtigt sowohl biochemische und physiologische Parameter wie Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate als auch die Diurese des Patienten [6].

Das akute Nierenversagen tritt bei 3 – 5% aller hospitalisierten Patienten und bei über 30% aller Intensivpatienten auf [7].

Es werden eingeteilt:

1. prärenales akutes Nierenversagen mit einer Häufigkeit von 55 - 60%
2. intrarenales akutes Nierenversagen mit einer Häufigkeit von 35 - 40%
3. postrenales akutes Nierenversagen mit einer Häufigkeit von unter 5%

2.1.1 Prärenales akutes Nierenversagen

Das prärenale akute Nierenversagen ist eine Nierenfunktionsstörung, die durch eine Minderperfusion unterschiedlicher Genese hervorgerufen wird. Die häufigsten Ursachen für diese Form des akuten Nierenversagens sind Volumenmangelzustände durch Blut- oder Flüssigkeitsverluste. Nach Wiederherstellung des physiologischen Perfusionszustandes ist das prärenale akute Nierenversagen wieder vollständig reversibel.

Ohne Beseitigung der pathologischen Ursachen kann das prärenale akute Nierenversagen jedoch aufgrund struktureller Nierenschädigungen von einer zunächst nur funktionellen Einschränkung der Nierenfunktion auch zu einem intrarenalen akuten Nierenversagen führen.

Bevor es jedoch zu diesem Zustand kommt, gibt es verschiedene Möglichkeiten der Kompensation. Durch erhöhte Natrium- und Wasserrückresorption kann das Blutvolumen gesteigert werden. Über eine gesteigerte Freisetzung des antidiuretischen Hormons (ADH), eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS) und die vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin) wird die renale Durchblutung aufrechterhalten. Zusätzlich kommt es durch die Freisetzung von Prostaglandinen und NO zur Dilatation der afferenten Arteriolen und durch die Freisetzung von Angiotensin II zur Vasokonstriktion der efferenten Arteriolen, was zur Folge hat, dass die Filtrationsdrücke gesteigert werden, somit die Filtrationsfraktion steigt und als Folge dessen, die glomeruläre Filtrationsrate zunächst stabilisiert wird.

Hält die verminderte Nierenperfusion jedoch über einen längeren Zeitraum an oder tritt der Abfall der Nierenperfusion sehr abrupt ein, so sind die genannten Kompensationsmechanismen nicht mehr in der Lage, die Nierenfunktion aufrechtzuerhalten und die glomeruläre Filtrationsrate fällt rapide ab. In diesem Fall kommt es zu pathologischen Veränderungen des Tubulusepithels, was von einem prärenalen (reversiblen) akuten Nierenversagen mit einer rein funktionellen Einschränkung zu einem strukturell bedingten intrarenalen akuten Nierenversagen führt.

2.1.2 Intrarenales akutes Nierenversagen

Dem intrarenalen akuten Nierenversagen liegen im Gegensatz zum prärenalen akuten Nierenversagen strukturelle Schädigungen der Niere zugrunde mit dem häufigsten morphologischen Erscheinungsbild der akuten tubulären Nekrose. Aufgrund der strukturell bedingten Schädigung der Niere führt eine Beseitigung der Ursache nicht zu einer sofortigen Wiederherstellung der Nierenfunktion.

Die Ursachen für diese Form des akuten Nierenversagens sind sehr vielfältig. Die häufigste Form des akuten Nierenversagens ist das ischämische akute Nierenversagen. Ursachen des ischämischen akuten Nierenversagens können folgende sein [8]:

1. Volumenmangel (z.B. anhaltende Hypotension)
2. Sepsis (Multiorganversagen)
3. Renovaskuläre Erkrankungen (Nierenarterienstenose, Nierenvenenthrombose, Niereninfarkt)

Eine weitere Form des intrarenalen akuten Nierenversagens kann ein toxisch bedingtes akutes Nierenversagen bei Gabe von Kontrastmittel (Kontrastmittelnephropathie), Antibiotika, Chemotherapeutika oder endogenen Toxinen (Myoglobin, Hämoglobin) sein [8].

Intrinsische Ursachen für ein intrarenales akutes Nierenversagen können verschiedene Nierenerkrankungen sein [7]:

1. Rapid progressive Glomerulonephritis
2. Hämolytisch urämisches Syndrom, Thrombotisch thrombozytopenische Purpura
3. Akute Transplantatabstoßung
4. Präeklampsie
5. Vaskulitis
6. Cholesterinembolie

Auch das intrarenale akute Nierenversagen ist klinisch durch den Rückgang der glomerulären Filtrationsrate gekennzeichnet.

2.1.3 Postrenales akutes Nierenversagen

Störungen des Urinabflusses, die zu einem akuten Nierenversagen führen, werden unter der Gruppe der postrenalen akuten Nierenversagen zusammengefasst.

Vorraussetzung dafür, dass es bei einer Abflussbehinderung zu einem Anstieg der Nierenretentionsparameter kommt, ist die beidseitige Obstruktion der Ureteren oberhalb der Harnblase oder eine Abflussbehinderung in Höhe der Harnblase oder der Urethra.

Ausnahmen bilden einseitige Obstruktionen bei funktionellen Einzelnieren.

Das postrenale akute Nierenversagen kann zu einer kompletten Anurie führen (Urinausscheidung < 100ml/24h).

Häufigste Ursachen für ein postrenales akutes Nierenversagen sind die benigne Prostatahypertrophie, das Prostatakarzinom, Zervixkarzinome, retroperitoneale Fibrosen und medikamentös oder neurologisch bedingte Blasenentleerungsstörungen.

In der Frühphase der Obstruktion ist die glomeruläre Filtrationsrate nicht eingeschränkt. Der weiter filtrierte Primärharn führt zu einer intraluminalen Druckerhöhung proximal des Abflusshindernisses. Daraufhin erweitern sich der Ureter und das Nierenbecken, was letztlich auf die glomerulären Druckverhältnisse wirkt und zum Abfall der glomerulären Filtrationsrate führt [9].

2.1.4 Akutes Nierenversagen auf der Intensivstation

Die Prognose von Intensivpatienten mit einem akuten Nierenversagen ist abhängig vom Zeitpunkt der Manifestation dieser Komplikation. Bei der Entwicklung des akuten Nierenversagens in den ersten zwei Tagen ist die Prognose günstiger (Mortalität etwa 60%) als nach dem siebten Tag der Intensivbehandlung (Mortalität etwa 80%). Prädiktoren für eine ungünstige Prognose sind unter anderem [8]:

1. Allgemeinzustand des Patienten bei Aufnahme
2. Komorbidität (je mehr Begleiterkrankungen, desto ungünstiger die Prognose)
3. Oligurie (günstigere Prognose bei polyurischem akuten Nierenversagen)
4. Dialysepflichtigkeit
5. Ischämiebedingtes akutes Nierenversagen

Die Überlebensrate aller Patienten auf der Intensivstation ist auch wesentlich davon abhängig, ob der Patient ein akutes Nierenversagen erleidet oder nicht [8].

Ympa et al. veröffentlichten 2005 eine Statistik zur Mortalität des akuten Nierenversagens. Diese zeigt eindrucksvoll, dass die Mortalität von 1956 bis 2003 im Wesentlichen unverändert blieb, obwohl sich im Bereich der Dialysetherapie ein wesentlicher medizinischer und technischer Fortschritt vollzogen hat [1].

2.2 Nierenersatztherapie

Die Dialysetherapie dient der Kompensation der ausgefallenen exkretorischen Leistung der Nieren, um den Tod in der Urämie zu verhindern, der bei komplettem Ausfall beider Nieren ohne Dialyseverfahren nach 1 - 4 Wochen eintritt. Weiterhin dient eine Nierenersatztherapie der Volumenregulation sowie der Aufrechterhaltung eines stabilen Säure-Basen-Haushaltes des Patienten.

Für Patienten mit akutem Nierenversagen auf der Intensivstation gibt es grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten der Dialysetherapie:

1. Extrakorporale Verfahren

1.1. Intermittierende Verfahren

1.1.1. Intermittierende Hämodialyse

1.1.2. Slow extended daily dialysis (Sonderform)

1.2. Kontinuierliche Verfahren

1.2.1. Kontinuierliche Verfahren auf der Intensivstation

1.2.2. CVVH (Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration)

1.2.3. CVVHD (Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse)

1.2.4. CVVHDF (Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration)

1.2.5. HVCRRT (Kontinuierliche Nierenersatztherapie mit großen Volumina)

2. Intrakorporale Verfahren

2.1. akute Peritonealdialyse

2.2.1 Physikalische Prinzipien der Nierenersatztherapie

Blutreinigungsverfahren nutzen Membranen (semipermeabel, hochpermeabel, großporig, kleinporig), an denen auf der einen Seite Blutzellen und Plasmaproteine zurückgehalten werden, während Wasser und kleine und mittelgroße Moleküle durch die Poren der Membran hindurchtreten können. Semipermeable Membranen stehen als Kapillarmembran oder als Flachmembran zur Verfügung und sind für Substanzen bis zu einem Molekulargewicht von ca. 25000 Dalton durchlässig. Man kann verschiedene Prinzipien des Stofftransportes an einer solchen Membran differenzieren, wobei die treibende Kraft des Stoffaustausches jeweils eine andere ist. Hierbei werden unterschieden:

1. Diffusion (treibende Kraft: Konzentrationsdifferenz der gelösten Moleküle)
2. Konvektion (treibende Kraft: hydrostatische Druckdifferenz unter Mitreißen von gelösten Molekülen)

2.2.1.1 Diffusion

Die treibende Kraft bei der Diffusion ist die Konzentrationsdifferenz gelöster Moleküle zwischen Blut- und Dialysatseite, welche durch eine semipermeable Membran voneinander getrennt sind.

Das Dialysat ist eine Elektrolytlösung, in die urämische Toxine durch Diffusion von der Blutseite in Richtung der Dialysatseite übertreten. Da das Blut und das Dialysat über die gesamte Länge der Filtermembran in gegensätzlicher Richtung fließen, besteht über die gesamte Fläche der Membran ein Konzentrationsgradient für Urämietoxine vom Blut zum Dialysat. Aus diesem Grund kann mit einem entsprechend großen Dialysator (> 1m² Oberfläche) eine Harnstoffclearance des Dialyseverfahrens von bis zu 80% Extraktion des Blutflusses erreicht werden. Die Diffusion durch eine semipermeable Membran hat allerdings auch wichtige Einschränkungen. Zum einen können eiweißgebundene Toxine die Dialysemembran nicht passieren, zum anderen diffundieren große Moleküle langsamer als kleine Moleküle und erreichen somit nicht die Clearance des Markermoleküls Harnstoff. Außerdem erfolgt

die Diffusion in beide Richtungen (Blut-Filtrat/Filtrat-Blut), was zur Folge haben kann, dass Verunreinigungen des Dialysates ins Blut übertreten können [10].

2.2.1.2 Konvektion

Auch die Konvektion beschreibt einen Stofftransport über eine semi-permeable Membran. In diesem Fall ist die treibende Kraft aber nicht wie bei der Diffusion die Konzentrationsdifferenz der gelösten Teilchen sondern die hydrostatische Druckdifferenz. Der durch diese hydrostatische Druckdifferenz entstehende Wasserstrom vom Blut des Patienten in Richtung des Dialysats reißt Moleküle unabhängig von ihrer Größe, limitiert nur durch die Porengröße der Membran, mit und wirkt so blutreinigend. Dieses Prinzip macht man sich bei der Hämofiltration zu Nutze [7].

2.2.2 Extrakorporale Verfahren

2.2.2.1 Intermittierende Verfahren

2.2.2.1.1 Intermittierende Hämodialyse (HD)

Die intermittierende Hämodialyse ist das Standardverfahren der Nierenersatztherapie und wird daher bei einem Großteil (87,7 % aller dialysierten Patienten) der in Deutschland behandelten dialysepflichtigen Patienten eingesetzt (Quasi Niere, Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2005/2006).

Bei der klassischen Form der Hämodialyse erfolgt der Stofftransport im Dialysator (1,5 - 2,1 m² Dialysatoroberfläche) entsprechend eines Konzentrationsgradienten durch eine semipermeable Dialysemembran (die molekulare Siebgrenze liegt je nach Membran zwischen 10.000 und 25.000 Dalton), auf deren einer Seite das antikoagulierte Blut (200 - 300 ml/min.) fließt und auf der anderen Seite im Gegenstrom eine Dialysierflüssigkeit (500 - 800 ml/min) vorbeigeführt wird. Der Flüssigkeitsentzug wird bei der Hämodialyse über einen Druckgradienten gesteuert, der bei modernen Geräten volumenkontrolliert erfolgt (Ultrafiltration). Die intermittierende Hämodialyse hat eine Behandlungsdauer von 3 - 6 Stunden und wird 3 - 4 mal wöchentlich vorgenommen [11].

Die Clearance dieses Verfahrens kann man wie folgt berechnen:

$$Clearance(HD) = Blutfluss(ml/min) \times \frac{c_{Bi} - c_{Bo}}{c_{Bi}},$$

wobei: c_{Bi} = Konzentration des jeweiligen Stoffes im Blut beim Eintritt
in mmol/l

c_{Bo} = Konzentration des jeweiligen Stoffes im Blut beim Austritt
in mmol/l

Die theoretische Clearance wird wie folgt berechnet:

$$Clearance(HF) = Filtratfluss \times Siebkoeffizient$$

2.2.2.1.2 Slow extended daily dialysis

Das Dialysesystem ist ein intermittierendes Verfahren und wird z.B. 3 mal wöchentlich für ca. 4 Stunden als Nierenersatztherapie bei dialysepflichtigen Patienten eingesetzt. Die Dialyседosis ist auf 8 – 10 Stunden täglich steigerbar und nimmt damit eine Zwischenposition zwischen intermittierender und kontinuierlicher Nierenersatztherapie ein. Je nach Trockengewicht und individueller Nierenrestfunktion wird jedem Patienten eine Dialysierflüssigkeitsdosis verordnet (Zusammensetzung in mmol/l: Na^+ : 130 - 150, HCO_3^- : 25 - 45, K^+ : 1,0 - 4,0, Ca^{2+} : 1,0 - 2,0, Mg^{2+} : 0,3 - 06, Glukose: 5,5 - 11, Ascorbinsäure: 30 $\mu\text{mol/l}$). Der maximale Dialysierflüssigkeitsfluss beträgt 250 ml/min, der Bereich der maximalen Ultrafiltration liegt zwischen 500 - 1000 ml/h. Da Dialysierflüssigkeitsfluss, Ultrafiltration und Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeit vor Therapiebeginn festgesetzt werden, wird die Effektivität der Dialyse über den Behandlungszeitraum definiert [12].

2.2.2.2 Kontinuierliche Verfahren

2.2.2.2.1 Kontinuierliche Verfahren (auf der Intensivstation)

Die kontinuierlichen Behandlungen haben im Vergleich zu der intermittierenden Hämodialyse eine geringere Clearance pro Minute (z.B. Harnstoff-Clearance 25ml/min anstatt 180 ml/min). Da sie jedoch täglich für 24 h durchgeführt werden, kann bei entsprechendem Volumenumsatz die Effektivität insgesamt höher sein als bei der üblichen intermittierenden Hämodialyse (12 - 15h/Woche) [13].

Der gleichmäßige Entzug von Toxinen und Wasser erlaubt eine kreislaufschonende Behandlung auch hämodynamisch instabiler und katecholaminabhängiger Intensivpatienten. Der Flüssigkeitsentzug beruht auf einer Ultrafiltration, die durch einen hydrostatischen Druckgradienten zwischen dem Blut des Patienten und dem Dialysat entsteht. Die Entgiftung kann bei kontinuierlichen Verfahren durch Hämofiltration, Dialyse oder Hämodiafiltration (Kombination von Hämofiltration und Hämodialyse) erreicht werden.

2.2.2.2.2 Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH)

Die kontinuierliche Behandlung wird meist mit einem Blutfluss von 100 - 150 ml/min und Hämofiltrationsvolumina von 20 - 45 ml/h/kg betrieben. In einer prospektiv randomisierten Studie von Ronco et al. wurde gezeigt, dass die Mortalität mit steigendem Ultrafiltrationsvolumen signifikant abnahm. Bei einer Subpopulation von septischen Patienten zeigte sich zudem der Trend, dass noch höhere Ultrafiltrationsvolumina (45 ml/h/kg) einen Vorteil zeigen. Insgesamt wurde von den Autoren eine Dialysedosis von ca. 30 ml/h/kg empfohlen (70 kg schwerer Patient und 2000 ml Postdilution) [14].

Sofern eine Negativbilanzierung des Patienten erforderlich ist, liegen die Filtratvolumina höher als die entsprechende Substitutmenge. Im Gegensatz zur Diffusion sind bei der Hämofiltration alle nicht eiweißgebundenen Moleküle bis zur Abscheidungsgrenze der Dialysemembran (z.B. Molekulargewicht 25000 Dalton) im Filtrat in gleich hoher

Konzentration enthalten wie im Plasmawasser des Patienten; die Harnstoff-Clearance entspricht dem Filtratfluss (z.B. 25 ml/min), da Harnstoff annähernd im Verhältnis 1 : 1 filtriert wird (Siebkoeffizient = 1).

Wird die erforderliche Substitutionslösung (Zusammensetzung: Na: 139 - 142; K: 0; Ca^{2+} : 1,5 - 2; Mg^{2+} : 0,5 - 1; Cl^- : 100 - 110; Laktat: 40 - 45) in den venösen Rücklaufschlauch infundiert, handelt es sich um „Hämofiltration im Postdilutionsmodus“. Wird die erforderliche Substitutionslösung hingegen in das arterielle Schlauchsystem vor dem Dialysator infundiert, handelt es sich um „Hämofiltration im Prädilutionsmodus“.

CVVH im Postdilutionsmodus/ Prädilutionsmodus:

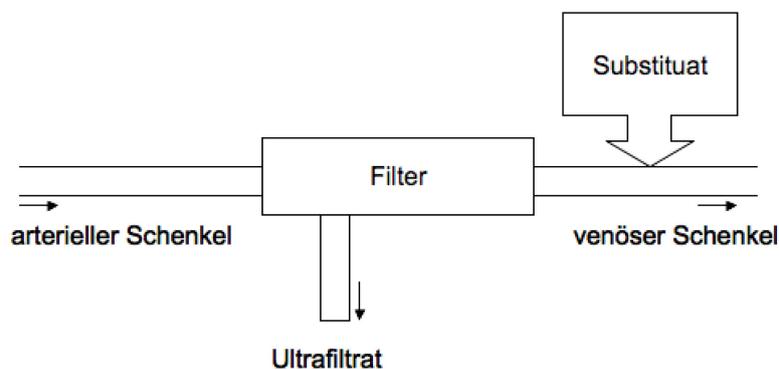


Abbildung 3: CVVH im Postdilutionsmodus

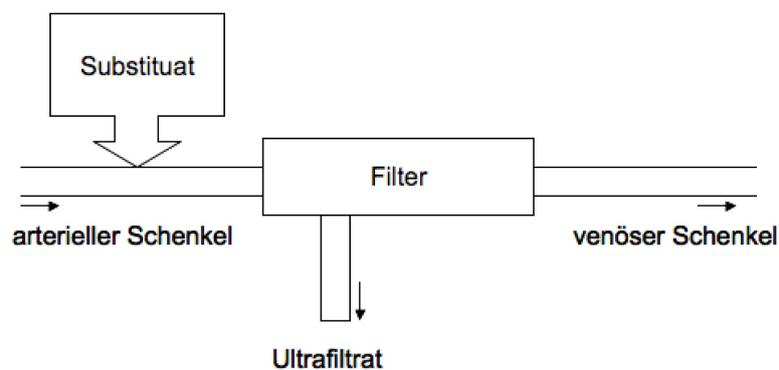


Abbildung 4: CVVH im Prädilutionsmodus

Da im Postdilutionsmodus die Substitutionslösung erst nach Filterpassage infundiert, führt dieses Verfahren zur Hämokonzentration und somit zur Hämatokriterhöhung im Dialysator, sodass es aufgrund der so erhöhten Gerinnungsneigung des Blutes gehäuft zu Verschlüssen im extrakorporalen Kreislauf kommen kann. Diese können durch einen höheren Blutfluss vermieden werden. Die Hämokonzentration kann auch verhindert werden, indem die Substitutionslösung schon vor dem Dialysator infundiert wird (Prädilution).

Die Hämofiltration im Prädilutionsmodus filtriert somit jedoch verdünntes Plasmawasser, sodass bei gleicher Filtrationsrate die Clearance niedriger liegt. Dieser Clearance-Verlust kann wiederum nur durch eine höhere Filtrations- und Substitutionsrate ausgeglichen werden.

Die Clearance dieses Verfahrens kann man wie folgt berechnen bzw. abschätzen:

- a. Clearance im Postdilutionsmodus (abgeschätzt):

$$Clearance(HF) = Filtratfluss \times Siebkoeffizient$$

- b. Clearance im Prädilutionsmodus [15]:

$$Clearance(HF) = \frac{Blutfluss}{Filtratfluss + Blutfluss}$$

Der Siebkoeffizient ist ein substanz- und mebranspezifischer Faktor, der die Konzentration eines bestimmten Moleküls im Filtrat im Verhältnis zu seiner Plasmakonzentration angibt. Bei einem Siebkoeffizienten von 0,5 findet man also die Hälfte der Blutkonzentration einer Substanz im Ultrafiltrat [16].

2.2.2.2.3 Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD)

Dieses Verfahren nutzt als Dialysat die gleiche sterile Elektrolytlösung, die bei CVVH zur Substitution eingesetzt wird.

Da das Dialysat (25 - 45 ml/min) im Vergleich zum Blut (100 - 150 ml/min) langsamer fließt, hat es Zeit, sich mit kleinen, gut diffundierenden Molekülen nahezu komplett aufzusättigen. Die Harnstoff-Clearance ist daher fast gleich dem Dialysatfluss. Größere Moleküle diffundieren jedoch langsamer und erreichen nur eine inkomplette Aufsättigung und eine niedrigere Clearance. Die Clearance dieses Verfahrens wird wie die Clearance der intermittierenden Hämodialyse errechnet.

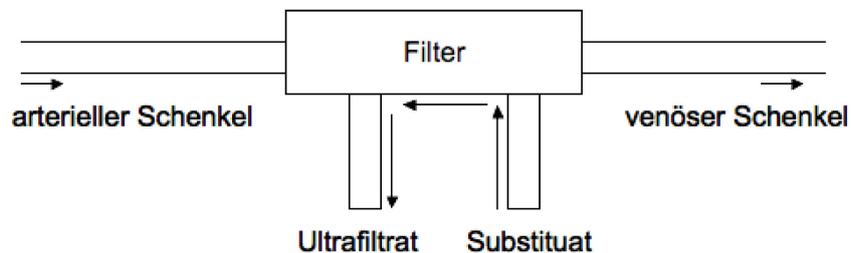


Abbildung 5: Schematische Darstellung CVVHD

2.2.2.2.4 Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF)

Hier kommen Postdilutionshämodifiltration (z.B. 1000 ml/h Filtrat- und Substitutfluss) und Hämodialyse (z.B. 1000 ml/h Dialysatfluss) kombiniert zur Anwendung. Hinsichtlich der Clearance liegt die CVVHDF zwischen der CVVH und der CVVHD.

Die Clearance dieses Verfahrens berechnet man wie folgt:

$$Clearance(HDF) = Q_B \times \frac{c_{Bi} - c_{Bo}}{c_{Bi}} + Q_F \times \frac{c_{Bo}}{c_{Bi}},$$

wobei: c_{Bi} = Konzentration des jeweiligen Stoffes im Blut beim Eintritt
in mmol/l

c_{Bo} = Konzentration des jeweiligen Stoffes im Blut beim Austritt
in mmol/l

Q_B = Blutfluss (ml/min)

Q_F = Filtratfluss (ml/min)

2.2.2.2.5 High Volume CRRT

Basierend auf den kontinuierlichen Nierenersatzverfahren CVVH und CVVHD stellt die High Volume CRRT eine Modifikation dieser Verfahren dar. Anstatt sich für einen Dilutionsmodus zu entscheiden, werden verschiedene Dilutionsmodi miteinander kombiniert. Man entscheidet sich dabei für die Kombinationen Prä- und Postdilution, Prädilution und Hämodialyse oder Postdilution und Hämodialyse. Mit diesen Kombinationen versucht man das zugeführte Volumen der Substitutionslösung während der Therapie zu steigern und damit die Clearance zu erhöhen.

Die High-Volume-CVVH basiert beispielsweise auf dem Prinzip der CVVH (siehe oben). Es wird wie bei konventioneller CVVH kontinuierlich über 24 Stunden pro Tag behandelt. Ein wichtiger Unterschied besteht in dem Dilutionsmodus. Anstatt sich für Prä- oder Postdilution zu entscheiden, behandelt man kombiniert, um die großen Volumina zu applizieren. Bei HVCVVH wird z.B. ein Drittel der

Substitutionslösung in Prädilution verabreicht und die restlichen zwei Drittel in Postdilution. So schafft man es, einen Substitutionsfluss von 6 l/h zu gewährleisten. Der Blutfluss wird auf 300 ml/h und die Ultrafiltration auf 100 ml/h eingestellt [17].

2.2.3 Intrakorporale Verfahren

2.2.3.1 Akute Peritonealdialyse

Die akute Peritonealdialyse stellt die einzige intrakorporale Alternative zu den extrakorporalen Nierenersatzverfahren dar. Sie basiert auf der Nutzung des reich vaskularisierten Peritoneums mit einer Oberfläche von ca. 2 m² als natürliche, körpereigene Dialysemembran.

Die Peritonealdialyse erfordert eine operative Implantation eines Peritonealdialyse-Katheters in den freien Bauchraum, der bis in den Douglas-Raum reicht. Über diesen Katheter werden dann je nach dem individuellen Therapieregime verschiedene Dialyselösungen (relevante Bestandteile sind Laktat oder Bikarbonat zum Ausgleich einer metabolischen Azidose und Glukose als osmotische Substanz zur Regulierung der Ultrafiltration) mit einem Volumen von bis zu 2500 ml appliziert, die nach einer Verweildauer von einigen Stunden wieder abgelassen werden. Dies kann als manueller Beutelwechsel oder als automatische Peritonealdialyse mit einem Dialysatwechselgerät (Cycler) geschehen.

Die akute Peritonealdialyse wird hauptsächlich bei intensivpflichtigen Kindern eingesetzt, da es gerade bei diesen Patienten mit anderen Verfahren, wie z.B. der intermittierenden Hämodialyse zur erheblichen hämodynamischen Instabilität kommen kann [18].

Neben der leichten Durchführbarkeit der Peritonealdialyse gilt gerade eine hämodynamische Instabilität wie eine Hypotonie zu den Hauptindikationen einer akuten Peritonealdialyse [19].

Jedoch ist auch dieses Nierenersatzverfahren nicht komplikationslos durchführbar. Komplikationen dieses Verfahrens reichen von einer Peritonitis und einer Hyperglykämie bis zur Hämorrhagie [18].

Insgesamt hat die akute Peritonealdialyse jedoch bei der Behandlung des akuten Nierenversagens bei intensivpflichtigen erwachsenen Patienten in Europa und den USA keinen Stellenwert, da die erzielte Dialyseeffektivität nicht mit der von moderner kontinuierlicher extrakorporaler Nierenersatztherapie erzielten vergleichbar ist.

2.2.4 Pufferbasen

Bei allen Dialyseverfahren muss dem Patienten Bikarbonat zur Verfügung gestellt werden, um mit der Behandlung die metabolische Azidose des Patienten auszugleichen. Diese Substitution muss nicht nur den Bikarbonatverlust über den Hämofilter ersetzen, sondern auch als Puffer der endogenen Säureproduktion ausreichend zur Verfügung stehen. Bei den meisten Patienten mit akutem Nierenversagen kann mit einer Pufferkonzentration zwischen 30 - 35 mmol/l und einer Ultrafiltratsubstitution zwischen 1,5 und 2 l/h der normale Säure-Basen-Haushalt innerhalb von 24 Stunden ausgeglichen werden. Neben Bikarbonat stehen auch indirekte Pufferbasen wie Acetat, Bikarbonat, Laktat und Citrat als mögliche Puffersubstitutionslösung unter kontinuierlicher Therapie zur Verfügung. Laktat, Citrat und Acetat müssen jedoch zuerst in der Leber zu Bikarbonat metabolisiert werden, was bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchaus relevant werden kann. Prinzipiell kann der Ausgleich einer metabolischen Azidose mit jedem der oben genannten Puffer erfolgen [20]. In einer prospektiven Kohortenstudie verglichen 1999 Heering et al. den Einsatz von verschiedenen Substitutionslösungen (Laktat, Acetat, Bikarbonat) als Pufferlösung zum Ausgleich der metabolischen Azidose bei Nierenersatztherapie. Laktat- und Bikarbonatpuffer führten beide zu einer Erhöhung der Bikarbonatkonzentration im Blut und zur Erhöhung des arteriellen pH, was unter Therapie mit einem Acetatpuffer nicht oder erst später der Fall war. Sie folgerten hieraus, dass sich sowohl mit dem Laktatpuffer als auch mit dem Bikarbonatpuffer die metabolische Azidose effektiv ausgleichen lasse, was bei der Substitution mit einem Acetatpuffer nur eingeschränkt möglich sei [21]. Citrat wirkt in folgender Weise als Puffer (physiologische Reaktion im menschlichen Körper):



Natriumcitrat reagiert mit Kohlensäure zu Zitronensäure und Natriumbikarbonat. Die auf diese Weise entstehende Zitronensäure wird über

den Citratzyklus entweder zur Energiegewinnung zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut oder in verschiedene Stoffwechselwege (Gluconeogenese, Aminosäuresynthese, Fettsäuresynthese) eingeschleust, während NaHCO_3 im Körper des Patienten als Puffer wirken kann [22].

2.3 Antikoagulation

Der Kontakt des Blutes mit künstlichen Oberflächen sowie mit Luft führt zur Aktivierung des Gerinnungssystems. Zudem fehlen im extrakorporalen System die antikoagulatorischen Eigenschaften des Gefäßendothels. Alle Bestandteile des extrakorporalen Dialysekreislaufs sind thrombogen, nicht nur der Dialysator, sondern auch die Nadeln, die Schläuche und besonders die Luftfallen mit ihren Blut-Luft-Grenzflächen. Beim Blutkontakt kommt es zur Thrombozytenadhäsion und –aggregation an den mit Plasmaproteinen beschichteten künstlichen Oberflächen und zur Freisetzung von Thromboxan-A₂, Serotonin und ADP. Die intrinsische Gerinnungskaskade wird bis zur Ablagerung von Fibrin aktiviert. Man kann die verschiedenen Antikoagulationsmöglichkeiten folgendermaßen einteilen:

1. Systemische Antikoagulation
 - 1.1. Heparine/Heparinoide
 - 1.1.1. Unfraktioniertes Heparin
 - 1.1.2. Niedermolekulares Heparin
 - 1.1.3. Danaparoid
 - 1.2. Prostazykline
 - 1.3. Direkte Thrombininhibitoren
 - 1.3.1. Hirudin
 - 1.3.2. Argatroban
 - 1.4. Nafamostat

2. Regionale Antikoagulation
 - 2.1.1. Heparin-Protamin
 - 2.1.2. Citrat

2.3.1 Systemische Antikoagulation

2.3.1.1 Unfraktioniertes Heparin

Heparin ist ein Mucopolysaccharid, das aus sulfatiertem D-Glucosamin und D-Glucuronsäure besteht (Molekulargewicht 3000-30000 Dalton) [23]. Es wird aus Schweinemukosa oder Rinderlunge gewonnen. Die Wirkung von Heparin entsteht durch die Bindung an Antithrombin (und Heparin-Kofaktor II), welches durch eine Konformationsänderung am katalytischen Zentrum die Aktivität um den Faktor 1000 steigert. Antithrombin selbst wirkt antikoagulierend durch die Bindung von Thrombin und Faktor Xa sowie anderer Gerinnungsfaktoren wie Faktor IXa, XIa, XIIa, Plasmin, Kallikrein und Trypsin [24].

Die Heparinwirkung hängt von verschiedenen Faktoren wie Körpergewicht, Plättchenzahl und –aktivität, Antithrombinkonzentration, Aktivität der Akutphaseproteine, Leber- und Nierenfunktion ab. Die Bioverfügbarkeit von Heparin liegt bei ca. 60% bei Erstinjektion. Als Therapiekontrolle dient die ACT (activated clotting time) und die aPTT (aktivierete partielle Thromboplastinzeit) [25].

Neben der erwünschten antikoagulierenden Wirkung hat Heparin auch mögliche Nebenwirkungen wie ein erhöhtes Blutungsrisiko, eine Lipolyse, eine Heparinallergie, Hypotension, Hypoaldosteronismus mit Hyperkaliämie und Azidose sowie eine Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT).

Die HIT tritt bei 0,5 - 5% der Patienten nach mehr als 5-tägiger Therapie auf, ist Antikörper-vermittelt (meist IgG, aber auch IgM oder IgA) und fällt durch einen Thrombozytenabfall um über 50% des Ausgangswertes auf. Der oben genannte Thrombozytenabfall ist durch eine Thrombozytenaktivierung und –vernetzung zu erklären und birgt die Gefahr arterieller und venöser Thrombembolien. Die Mortalität der HIT liegt bei ca. 20% und sollte daher bei Heparinabgabe mit einem Thrombozytenabfall immer in Betracht gezogen werden. Der Nachweis von einer HIT erfolgt durch funktionelle Tests oder durch direkten Nachweis mit ELISA.

2.3.1.2 Niedermolekulares Heparin

Niedermolekulares Heparin wird aus unfraktioniertem Heparin chemisch oder chromatographisch isoliert und hat ein geringeres Molekulargewicht von 4000 - 8000 Dalton.

Die Wirkung von niedermolekularem Heparin beruht auf der selektiven Hemmung von Faktor Xa. Die direkte Thrombinhemmung hingegen ist stark vermindert, da hierfür längere Monosaccharidketten notwendig sind. Die Therapie wird über die Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität kontrolliert. Die Nebenwirkungen von niedermolekularem Heparin ähneln denen des unfraktionierten Heparins mit der Ausnahme, daß die Ausbildung einer HIT seltener ist. Ein Nachteil des niedermolekularen Heparins sind die um ca. 10% höheren Kosten im Vergleich zum unfraktionierten Heparin.

Reeves et al. verglichen 1999 in einer prospektiv randomisierten Studie unfraktioniertes Heparin mit niedermolekularem Heparin in Hinblick auf die Filterlaufzeiten, die Blutungskomplikationen und die Entwicklung einer HIT. Sie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin in diesem Anwendungsgebiet zeigen, so dass aufgrund der höheren Kosten sowie der Gefahr der Kumulation und des erschwerten Monitorings niedermolekularer Heparine der primäre Einsatz seltener erfolgt [25].

Als Sonderform dieser Gruppe gilt Fondaparinux, welches nur aus den wirksamen 5 Saccharidketten besteht und somit keine Heparin induzierte Thrombozytopenie auslösen kann.

2.3.1.3 Danaparoid (Orgaran)

Danaparoid ist ein Gemisch aus Glykosaminoglykanen, überwiegend Heparansulfat. Es gehört in die Gruppe der niedermolekularen Heparine und hat ein Molekulargewicht von 5600 - 6400 Dalton [24].

Danaparoid wirkt durch die Bindung an Antithrombin III und durch einen Anti-Faktor-Xa-Effekt. Die Nebenwirkungen von Danaparoid sind vergleichbar mit denen der anderen Heparine. Ein Vorteil des Danaparoids ist die lange Halbwertszeit von ca. 25 Stunden, ein Nachteil wiederum ist die fehlende Antagonisierbarkeit.

Die Dosierung sollte nicht nach einem Anti-Faktor-Xa Zielbereich sondern nach der Klinik angepasst werden.

2.3.1.4 Prostazyklin

Prostazyklin oder Prostaglandin-E1 werden in Kombination mit unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularem Heparin angewendet.

In der oben genannten Kombination kommt es zu verminderter Plättchenaktivierung, vermindertem Blutungsrisiko und auch verlängerten Filterlaufzeiten. Mögliche Nebewirkungen sind Hypotension, Flush und Erhöhung des intrazerebralen Druckes. Zu erwähnen ist auch der hohe Kostenfaktor.

2.3.1.5 Direkte Thrombininhibitoren

2.3.1.5.1 Hirudin

Hirudin ist ein Polypeptid bestehend aus 65 Aminosäuren. Es wirkt als direkter Thrombin-Antagonist und ist in zwei verschiedenen Formen erhältlich (Lepirudin/Refludan und Desirudin/Revasc).

Lepirudin wird renal eliminiert und hat bei einer normalen Nierenfunktion eine Halbwertszeit von 60 - 100 Minuten. Bei einer terminalen Niereninsuffizienz kann diese Halbwertszeit auf bis zu 50 Stunden ansteigen, was eine Dosisanpassung erfordert. Dieser Zusammenhang ist besonders hervorzuheben, da es kein Antidot zur Antagonisierung von Lepirudin gibt. Lepirudin wird kontinuierlich appliziert. Zur Therapiekontrolle dienen bei Lepirudin die aPTT und die ECT (Ecarin Clotting Time), wobei die ECT besser zur Therapiekontrolle geeignet ist [26].

2.3.1.5.2 Argatroban

Argatroban ist ein direkter Thrombininhibitor und wirkt auf diese Weise antikoagulierend. Da Argatroban in der Leber metabolisiert wird, muss auch bei einer Niereninsuffizienz die Dosis nicht angepasst werden.

Bislang gibt es zu Argatroban wenig klinische Erfahrungen im Bereich der extrakorporalen Therapien. Es hat sich jedoch in einer klinischen Studie mit Argatroban gezeigt, dass es keine Blutungskomplikationen unter Therapie mit Argatroban gegeben hat, während die ACT zwischen 180-250 Sekunden lag [27].

Auch Murray et al. beschrieben 2004 die Wirkung von Argatroban zur Antikoagulation während Hämodialysetherapie. In einer randomisierten Studie verglichen sie verschiedene Dosierungen von Argatroban. Sie stellten fest, dass unabhängig von der Dosierung eine effektive Filterlaufzeit erreicht werden konnte. Bei hoher Dosierung des Argatrobans stieg auch gleichzeitig die Argatroban-Clearance, womit sich die höhere Dosierung ausglich. Komplikationen wie Thrombosen,

Blutungen oder ernstzunehmende Änderungen der Vitalparameter gab es unter der Therapie mit Argatroban nicht [28].

2.3.1.6 Nafamostat

Nafamostat ist ein synthetisch hergestellter Serin-Protease Inhibitor und wird seit 1993 bei intermittierender Hämodialyse eingesetzt [29]. Seine Wirkung beruht auf der Inhibition von Gerinnung, Thrombozytenaggregation sowie Inhibition der Fibrinolyse. Nafamostat wirkt aufgrund der nur sehr kurzen Halbwertszeit von ca. 8 Minuten regional im extrakorporalen Kreislauf gerinnungshemmend sowie geringfügig gerinnungsaktivierend. Nafamostat wird unter ACT-Kontrolle kontinuierlich vor der arteriellen Pumpe appliziert.

Bekannte Nebenwirkungen sind neben Eosinophilie und Agranulozytose auch Anaphylaxie.

2.3.2 Regionale Antikoagulation

Die regionale Antikoagulation hat gegenüber der systemischen Antikoagulation den Vorteil, dass außerhalb des Körpers des Patienten, also im Schlauchsystem des Dialysators, eine effektive Antikoagulation gewährleistet werden kann, während man gleichzeitig im Körper des Patienten die Koagulation weitgehend unbeeinflusst lässt.

2.3.2.1 Heparin/Protamin

Bei dieser Form der Antikoagulation nutzt man die gegensätzlichen Wirkungen der beiden Substanzen Heparin und Protamin aus. Das aus Fischsperma hergestellte Protamin wird als Antidot eingesetzt, da es bei der Applikation durch Bildung eines inaktiven Komplexes mit Heparin dieses neutralisiert [23].

Gordon et al. konnten 1956 als erste die in vivo Wirkung von Heparin und Protamin im Tierversuch mit Hunden zeigen. Sie applizierten hierzu das Heparin über eine zuvor punktierte Femoralarterie und zeitgleich über die korrespondierende Femoralvene das Protamin. Um den Infusionsfluss konstant zu halten, wurde die Infusion mit Hilfe einer Sigmamotor-Infusionspumpe infundiert. Sie konnten mit diesem Aufbau zeigen, dass im Stromgebiet der Femoralarterie eine effektive Antikoagulation stattfand, während das infundierte Heparin systemisch nicht antikoagulierend wirken konnte, da es durch das infundierte Protamin neutralisiert wurde [30].

Um eine effektive und ausreichende Antikoagulation bei einem Nierenersatzverfahren zu gewährleisten, appliziert man Heparin in ausreichender Dosierung vor dem Filter in das Schlauchsystem. Damit diese Antikoagulation im Gegensatz zur systemischen Heparinisierung regional beschränkt bleibt, appliziert man direkt nach Filterpassage Protamin, welches pro 1 mg Protamin 80 - 100 I.E. Heparin neutralisiert. Aufgrund der geringeren Halbwertszeit von Protamin und aufgrund der antikoagulatorischen Eigenwirkung von Protamin (bei Überdosierung) ist eine Titrationsantagonisierung unter Kontrolle der aPTT sowohl vor als auch nach dem Filter empfohlen [23].

Mögliche Nebenwirkungen von Protamin sind Anaphylaxie, Hypotension, Leukopenie, Thrombozytopenie sowie pulmonale Hypertonie [31].

Im klinischen Alltag jedoch findet die Kombination aus Heparin und Protamin aufgrund der schlechten Steuerbarkeit bei unterschiedlichen Halbwertszeiten wenig Anwendung zur regionalen Antikoagulation.

2.3.2.2 Citrat

Citrat hat eine besondere Wirkung auf die Gerinnungskaskade, die auf der Komplexbildung mit Kalzium beruht. Ionisiertes Kalzium spielt in der Gerinnung des Menschen sowohl im intrinsischen als auch extrinsischen System eine wichtige Rolle. Sowohl zur Aktivierung der Faktoren VIII und IX (Tenase-Komplex) als auch zur Aktivierung der Faktoren V und X (Prothrombinase-Komplex) wird ionisiertes Kalzium benötigt [32]. Auch die Umwandlung von Fibrinmonomeren in Fibrin sowie die Synthese von Thrombin aus Prothrombin ist kalziumabhängig [32]. Betrachtet man nun die Eigenschaft von Citrat, ionisiertes Kalzium zu komplexieren, so wird schnell deutlich, dass Citrat ein potentes Antikoagulans ist. Messbare Effekte beginnen ab einer Serum-Citrat-Konzentration von 2 mmol/l [32]. Um jedoch eine effektive Antikoagulation während einer Nierenersatztherapie zu erreichen, sollte das ionisierte Kalzium im Serum in einen Bereich unter 0,4 mmol/l gesenkt werden, was durch eine Citrat-Konzentration von 4 mmol/l bezogen auf das Plasmavolumen (ca. 6 mmol/l Vollblut) erreicht werden kann [33]. Um die Konzentration des systemischen ionisierten Kalziums konstant zu halten, ist aufgrund der sich bildenden Citrat-Kalzium-Komplexe, die auch zu einem Teil während der Behandlung über den Hämofilter entfernt werden, eine Substitution von Kalzium, die sich an dem in regelmäßigen Abständen zu messenden systemischen ionisierten Serum-Kalzium orientiert, notwendig. Die regionale Beschränkung der Antikoagulation hat den besonderen Vorteil, dass auch bei besonders blutungsgefährdeten Patienten eine effektive Antikoagulation des Extrakorporalkreislaufes ohne Beeinflussung der systemischen Gerinnung erreicht werden kann.

Mögliche metabolische Komplikationen der regionalen Antikoagulation mit Citrat reichen von einer metabolischen Azidose bis hin zur metabolischen Alkalose. Citrat kann akkumulieren, wenn die Leber oder die Skelettmuskeln in der Citratmetabolisierung eingeschränkt sind, wie es bei dekompensierter Leberzirrhose oder einem Schock mit hämodynamischer Relevanz der Fall sein kann. In diesem Fall akkumuliert Citrat, es entwickelt sich aufgrund der fehlenden Bikarbonatgenerierung eine metabolische Azidose. Durch die steigende Citratkonzentration steigt auch die Anionenlücke.

Eine metabolische Alkalose kann auf dem Boden einer erhöhten Citratzufuhr oder einer Erholung der Leberfunktion entstehen. Sinkt die Ultrafiltration aufgrund von schlechterer Durchlässigkeit des Filters (Clotting bei längerem Gebrauch des Filters) bei gleich bleibender Citratzufuhr, so steigt proportional dazu der Anteil des nicht filtrierte Citrats und somit auch der Anteil des in den Körper gelangenden Citrats. Bei normaler oder erholter Leberfunktion wird nun vermehrt Citrat metabolisiert, was bis zu einer metabolischen Alkalose führen kann [22]. Auch Hypernatriämie und Hyper- sowie Hypokalzämie sind mögliche relevante Komplikationen. Dem entgegen sind die möglichen Vorteile einer regionalen Citratantikoagulation zu stellen, die neben der fehlenden Beeinflussung der systemischen Gerinnung eine mögliche Verbesserung der Biokompatibilität umfasst. Es wurde sowohl eine geringere Gerinnungsaktivierung [34] als geringere Degranulierung von polymorphkernigen Granulozyten [35] beschrieben.

Citrat kann in der Hämodialyse und in allen kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CVVHD, CVVHDF, CVVH) eingesetzt werden, gehört jedoch in keinem dieser Verfahren zum Standard und ist Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko vorbehalten.

Eine Citrat-Hämodialyse wurde erstmals 1987 von Hocken et al. beschrieben. Sie reduzierten die Heparindosis auf 20 IU/kg/h und infundierten anstatt dessen eine 23,35%ige Trisodium-Citrat-Dihydratlösung bei einem Fluss von 60 - 65 ml/h. Alle anderen Parameter entsprachen denen der konventionellen Hämodialyse. Sie erreichten

mit dieser Methode eine signifikant erniedrigte ACT im afferenten Schenkel des Hämodialysezugangs und somit eine effektive Antikoagulation [4].

Mehta et al. beschrieben 1990 erstmals die Citratantikoagulation bei einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (Kontinuierliche arteriovenöse Hämodialyse, CAVHD). Sie infundierten in den arteriellen Schenkel die 4% Trisodium-Citrat-Lösung bei einem Fluss von 100 - 210 ml/h (angepasst an den Blutfluss) und zusätzlich 0,9%ige NaCl-Lösung je nach Bedarf. Das Dialysat (Na, 117;K, 4;Mg, 1,5;Cl, 122,5 mEq/l;Dextrose 2,5%) wurde bei einem Fluss von 1000 ml/h in den Filter gegeben. Die Kalziumsubstitution (1 mEq/10 ml) wurde über einen vom System unabhängigen zentralen Venekatheter bei einem Fluss von 40 ml/h gewährleistet. Sie beschrieben 11 Patienten, die komplikationslos zusammen ca. 2000 Stunden mit CAVH behandelt wurden [36].

Citratantikoagulation bei kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse (CVVHD) wurde erstmals 1995 von Macdonald et al. beschrieben. Sie benutzten Citrat als Antikoagulans bei Kindern. Bei einem Blutfluss von 35 - 45 ml/min und einer durchschnittlichen Ultrafiltration von 300 ml/min infundierten sie eine Natriumcitratlösung in den extrakorporalen Kreislauf zur regionalen Antikoagulation. Zum Ausgleich des über den Filter verlorengegangenen Kalziums substituierten sie Kalzium. Sie erreichten eine effektive und regional begrenzte Antikoagulation ohne Blutungskomplikationen [37].

Kutsogiannis et al. beschrieben 2000 erstmals Citrat als regionales Antikoagulans in der Therapie mit CVVHDF. Bei einem Blutfluss von 125 ml/h und einer festen Ultrafiltration von 0 - 100 ml/h wurden Standarddialysat und getrennt davon Substitutionslösung im Prädilutionsmodus jeweils bei einem Fluss von 1000 ml/h infundiert. Zur regionalen Antikoagulation applizierten sie eine 3,9%ige Trisodium-Citrat-Lösung bei einem Fluss von 190 ml/h. Zur Substitution des verlorengegangenen Kalziums infundierten sie über einen weiteren zentralvenösen Zugang Kalziumchlorid bei einem Fluss von 60 ml/h [38].

Palsson et al. beschrieben 1999 erstmals die CVVH mit regionaler Citrat-Antikoagulation. Sie wählten einen konstanten Blutfluss von 180 ml/min und eine Ultrafiltrationsrate von 2 l/h. Die Substitutionslösung beinhaltete das zur Antikoagulation notwendige Citrat und war wie folgt zusammengesetzt: Na, 140 mmol/l; Mg, 1,5 mmol/l; Cl, 101,5 mmol/l; Citrat, 13,3 mmol/l; Dextrose 0,2%.

Diese Substitutionslösung wurde in Prädilution (vor dem Filter) appliziert, während das Calciumgluconat bei einer Flussrate von 60 ml/h (2,8 mmol/h) nach dem Filter als gesonderte Infusion gegeben wurde. Weitere Infusionen wurden nicht benötigt, da die Substitutionslösung sowohl als Antikoagulans als auch als Puffer wirkt.

Mit diesem einfachen Aufbau erreichten Palsson et al. sowohl eine effektive Antikoagulation als auch einen stabilen Säure-Base-Haushalt. Jedoch waren die erreichten Filterlaufzeiten ($29,5 \pm 17,9$ Stunden) nicht optimal, so dass im Diskussionsteil der Arbeit der Einsatz höherer Substituatmengen bzw. ein niedrigerer Blutfluß geplant wurden. Auch gibt es in der Arbeit keine Daten zum ionisierten Kalzium nach Filterpassage, welches in dem beschriebenen Verfahren kalkulatorisch bei über 0,4 mmol/l liegen müsste [5]. Zudem war bei diesem System die Ultrafiltration fix, die Negativbilanz wurde durch eine variable Substituatgeschwindigkeit erreicht, welche zwangsläufig zu Schwankungen der extrakorporalen Kalziumkonzentration führen musste.

Folgendes Flusschema soll den einfachen Aufbau des Systems von Palsson et al. veranschaulichen:

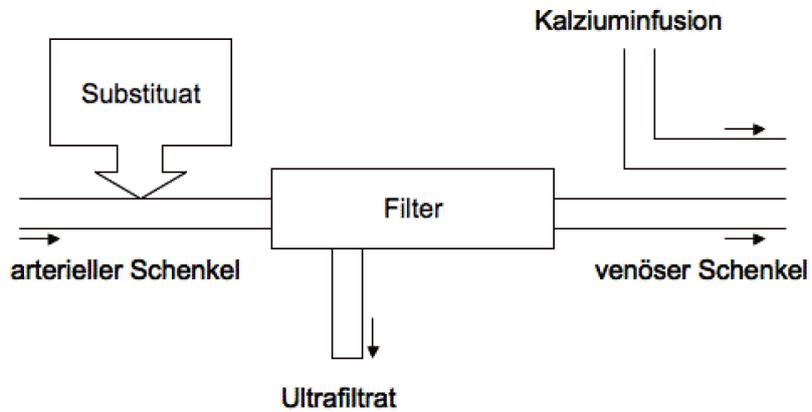


Abbildung 6: Flusschema der Citrat-CVVH nach Palsson et al.; Substitut (NaCl, 100 mmol/l; MgCl, 0,75 mmol/l; Citrat, 13,3 mmol/l; Dextrose, 0,2%); Kalziuminfusion getrennt vom System bei einer mittleren Flussrate von 2,8 mmol/h

3 Kontinuierliche venovenöse Hämo- filtration mit Citrat als Puffer und Antikoagulans (Citrat-CVVH)

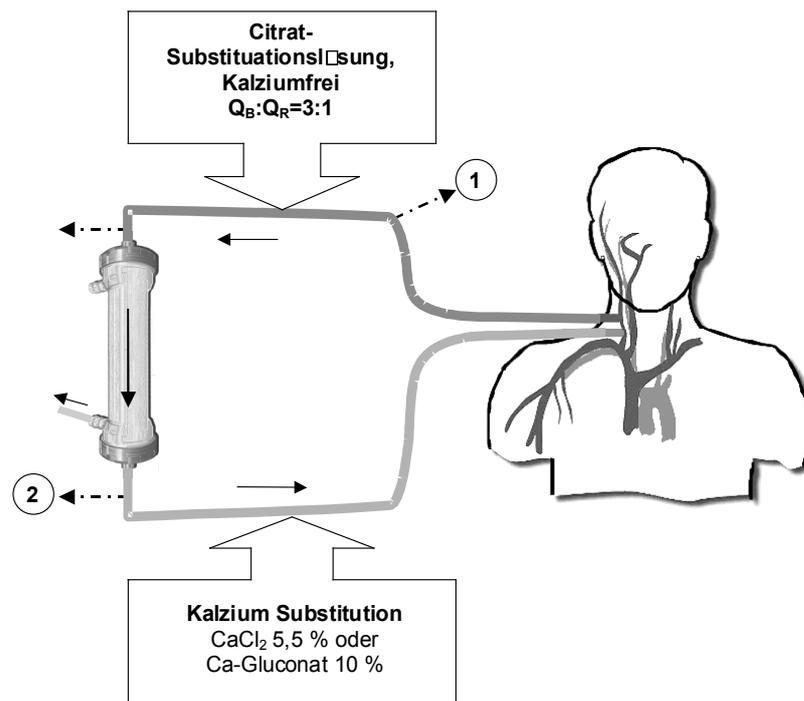


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Citrat-CVVH. ① Zugang zur Probenentnahme für die Bestimmung von systemischer ACT, Säure-Basen-Haushalt und Elektrolyten. ② Zugang zur Probenentnahme für die Bestimmung des ionisierten Kalziums und der ACT (Activated clotting time) des extrakorporalen Kreislaufes. Q_B : Substitutfluss, Q_R : Blutfluss.

Die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration mit Citrat als Puffer und Antikoagulans (im folgenden kurz als Citrat-CVVH bezeichnet) wurde mit einem Hämofiltrationsgerät im Prädilutionsmodus (Infusion der Substitutionslösung vor der Hämofilterpassage) durchgeführt. Als Gefäßzugang diente hierzu ein doppellumiger zentraler Venenkatheter, der in die Vena femoralis, die Vena jugularis interna oder die Vena subclavia gelegt wurde. Bei gegebener klinischer Indikation wurde der Katheter gewechselt.

Über den zentralen Venenkatheter gelangt das Patientenblut in das extrakorporale System der CVVH. Als erstes wird nun dem Blut im extrakorporalen Schlauchsystem vor Filterpassage (Prädilution) und vor der arteriellen Luftfalle die Citrat-Substitutionslösung hinzugefügt, womit eine effektive Antikoagulation und eine Verdünnung des Blutes erreicht werden. Das Verhältnis zwischen Substitutfluss und Blutfluss liegt dabei konstant bei 3 : 1, was zu einer Citratkonzentration von 6 mmol/l Vollblut führt. Nach Zugabe der Substitutionslösung gelangt das Blut-Substitut-Gemisch in den Hämofilter, in dem die eigentliche Hämofiltration stattfindet. Da das Verhältnis von Substitutfluss und Blutfluss konstant gehalten wird, muss die Ultrafiltrationsrate (Flüssigkeitsentzug durch das Hämofiltrationsgerät) der Flüssigkeitsbilanz des Patienten angepasst werden, wobei die Kreislaufstabilität des Patienten (Puls, Blutdruck, Zentraler Venendruck) im Vordergrund steht.

Nach Hämofilterpassage gelangt das Blut über das abführende Schlauchsystem in den Patientenkreislauf zurück. Vor dem Eintritt wird dem Blut über eine Infusionspumpe Kalzium zugeführt, um die Kalziumverluste durch den Hämofilter auszugleichen.

Der Calciumchlorid- bzw. Calciumgluconatperfusor wird hierbei den Bedürfnissen des Patienten angepasst, wobei als Zielwerte ein systemisches ionisiertes Calcium von 0,9 – 1,2 mmol/l und ein ionisiertes Calcium im extrakorporalen System, gemessen hinter der Filterpassage, von < 0,3 mmol/l gilt.

4 Fragestellung

Für die kontinuierliche Nierenersatztherapie bei Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen, die ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen haben, gibt es verschiedene Möglichkeiten der Behandlung. Es gibt allerdings noch keinen allgemein anerkannten Standard in der Nierenersatztherapie mit einer Citrat-Antikoagulation für oben genannte Patienten, obwohl, wie oben beschrieben, bereits verschiedene Verfahren erprobt wurden.

Ziel dieser Studie war es, ein neues Verfahren zur kontinuierlichen Nierenersatztherapie zu entwickeln, welches angelehnt an das Verfahren von Palsson und Niles [5] dessen Nachteile verbessern soll. Hierzu gehören vor allem die variable und ungenügende Antikoagulation und die modernen Ansprüchen nicht genügende Effektivität des Verfahrens.

Auf der Basis der gerade dargestellten Grundlagen haben wir uns folgende Fragen gestellt:

1. Erreicht man eine effektive regionale Antikoagulation mit Citrat?
2. Sind die Filterlaufzeiten ausreichend lang?
3. Erreicht man mit unserem CVVH-System eine effektive Nierenersatztherapie?
4. Hat eine eingeschränkte Leberfunktion einen Einfluss auf eine mögliche Citratakkumulation unter der Therapie mit der Citrat-CVVH?
5. Lässt sich der Säure-Basen-Haushalt der Patienten während der Therapie mit der Citrat-CVVH stabil halten?
6. Lässt sich der Elektrolythaushalt der Patienten während der Therapie mit der Citrat-CVVH stabil halten?
7. In welchem Bereich liegen die gemessenen Citratspiegel unserer Patienten?
8. Lässt sich eine mögliche Citratakkumulation unter der Citrat-CVVH-Therapie mit einfachen Routinelaborparametern frühzeitig erkennen?

5 Patienten und Methoden

5.1 Patienten

Wir behandelten im Zeitraum vom 07.11.2002 bis zum 14.12.2006 insgesamt 18 Patienten mit akutem Nierenversagen auf der Intensivpflegestation mit der weiter unten beschriebenen Citrat-CVVH. Das gesamte Patientenkollektiv, welches mit Citrat-CVVH auf den Intensivstationen der MNR-Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurde, stellt sich wie folgt dar:

Anzahl gesamt (n)	18
Männer (n)	12
Frauen (n)	6
Alter (Jahren)	59,7 ± 13,0
Komorbidität bei Aufnahme (%)	
Diabetes	0
Leberfunktionsstörung	23,1
Herzerkrankung	38,5
APACHE II	26,2 ± 3,9
Grund für akutes Nierenversagen (%)	
Sepsis	42,3
Kardiogene Ursache	26,9
Postoperativ	11,5
Postrenal	0
andere Ursache	15,4
Ursache unbekannt	3,8
Patienten, die primär mit Citrat-CVVH behandelt wurden (n)	9
Patienten, die von konventioneller CVVH auf Citrat-CVVH umgestellt wurden (n)	9
Vorbehandlung mit konventioneller CVVH	2,20 ± 4,23
Behandlungsdauer mit Citrat-CVVH (Tage)	13,3 ± 11,1
Behandlungsdauer (Minimum)	4 Tage
Behandlungsdauer (Maximum)	40 Tage
Harnstoff-N (mg/dl) bei Beginn der Citrat-CVVH	43,1 ± 22,6
Kreatinin (mg/dl) bei Beginn der Citrat-CVVH	1,7 ± 1,18

Tabelle 1: Patientenkollektiv aller mit CVVH behandelten Patienten im Studienzeitraum

Die Dokumentation umfasste neben den Stammdaten des Patienten und der Anamnese mit besonderem Blick auf den Grund des akuten Nierenversagens die Routine-Labor-Parameter sowie spezielle Clearancebestimmungen (Harnstoffclearance, β_2 -Mikroglobulin-Clearance, Citratclearance) und die Bestimmung des Serumcitrats. Weiterhin wurden Nebenerkrankungen sowie der klinische Verlauf erfasst. Zur Beurteilung des Allgemeinzustandes des Patienten vor Behandlung mit der Citrat-CVVH (zum Zeitpunkt des akuten Nierenversagens) wurde der APACHE II-Score erhoben. Das Routinelabor, arterielle Blutgasanalysen und die Serumcitratbestimmung wurden in der ersten Woche der Behandlung täglich vorgenommen, spezielle Clearancebestimmung und ACT wurden alle zwei Tage durchgeführt. Das Routinelabor wurde jeden Tag morgens zwischen 6 und 8 Uhr abgenommen und vom Zentrallabor der MNR-Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf bestimmt. Das Blut und das Filtrat für die speziellen Clearancebestimmungen wurden im Laufe jeden zweiten Tages abgenommen und dann im Zentrallabor der MNR-Klinik Düsseldorf bestimmt. Für die Citratbestimmungen wurden jeden Tag zwei Natrium-Fluorid-Röhrchen mit Patientenserum abgenommen und im Nephrologischen Labor der MNR-Klinik Düsseldorf bestimmt. Sowohl die Grunderkrankungen als auch der Grund für das Akute Nierenversagen und der Grund für den Abbruch der CVVH-Behandlung waren sehr vielfältig. 8 Patienten verstarben unter CVVH-Behandlung, bei den restlichen Patienten wurde aus unten dargestellten Gründen die Therapie abgebrochen. Der APACHE II-Score wurde bei allen Patienten am Tag des akuten Nierenversagens erhoben und lag im Mittel bei 26 ± 4 Punkten mit einem Maximalwert von 32 und einem Minimalwert von 20 Punkten.

Patienten und Methoden

Patient	Alter	APACHE-II-Score	Akutproblematik bei Einfluß in die Studie	Grund für Abbruch der Citrat-CVVH
1.H.W.(m.)	69	32	Hämorrhagischer Schock nach Nierenbiopsie	Auslassversuch bei Diurese
2.W.B.(m.)	46	21	Akutes Nierenversagen, Hyponatriämie	Auslassversuch bei Diurese
3.G.C.(m.)	57	20	Postoperatives akutes Nierenversagen nach Aortocoronarem Venenbypass	Umstellung auf intermittierende Hämodialyse
4.I.K.(m.)	63	20	Sepsis bei Pneumonie	Abbruch bei erforderlicher Liqueminsierung
5.S.A.(w.)	43	29	Sepsis bei Zustand nach Stammzelltransplantation	Umstellung auf Bikarbonat
6.K.-H.R.(m.)	71	31	Hämorrhagischer Schock bei gastrointestinaler Blutung mit Kardiopulmonaler Reanimation	Patient unter Behandlung verstorben
7.E.C.(m.)	77	29	Kardiogener Schock bei Myokardinfarkt	Patient unter Behandlung verstorben
8.P.K.(w.)	61	27	Sepsis bei Pneumonie bei Zustand nach Chemotherapie bei Akuter myeloischer Leukämie	Patient unter Behandlung verstorben
9.H.H.(m.)	67	27	Dekompensierte Leberzirrhose mit hepatorenalem Syndrom	Patient unter Behandlung verstorben
10.J.B.(m.)	62	20	Sepsis bei Handphlegmone, chronische Niereninsuffizienz bei Alport-Syndrom	Patient unter Behandlung verstorben
11.P.B.(m.)	24	24	Sepsis bei Pneumonie bei Zustand nach Stammzelltransplantation	Patient unter Behandlung verstorben
12.G.H.(w.)	68	27	Postoperatives akutes Nierenversagen nach Aortocoronarem Venenbypass	elektive Umstellung auf Bikarbonat
13.C.B.(w.)	65	31	Leberzirrhose bei Nichtalkoholischer Steatohepatitis, Zustand nach Varizenblutung, Zustand nach transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stentanlage	Verdacht auf Citratakkumulation bei Leberversagen
14.D.H.(w.)	56	24	Akute myeloische Leukämie, Zustand nach allogener Stammzelltransplantation, respiratorische Insuffizienz	Patient unter Behandlung verstorben
15.U.-M-A.(m.)	57	29	Aplasie nach Chemotherapie, Sepsis	Umstellung auf Bikarbonat
16.K.W.(m.)	79	28	Zustand nach Reanimation, Koronare Herzerkrankung	Patient unter Behandlung verstorben
17.E.S.(m.)	52	27	Nierentransplantation 1990, respiratorische Insuffizienz, Urosepsis	Patient unter Behandlung verstorben
18.J.K.(w.)	57	26	Koronare Herzerkrankung, respiratorische Insuffizienz, Tobramycin-Therapie	elektive Umstellung auf Laktat nach 30 Tagen Behandlung

Tabelle 2: Patientenkollektiv aller Patienten, die mit Citrat-CVVH im Studienzeitraum behandelt wurden

9 Patienten wurden vor Citrat-CVVH-Behandlung mit einer anderen Behandlungsmodalität (Laktat gepufferte CVVH, Bikarbonat gepufferte CVVH, Intermittierende Hämodialyse) vorbehandelt, alle weiteren Patienten wurden ohne Vorbehandlung in die Citrat-CVVH-Therapiegruppe eingeschleust.

Patient	Nierenersatztherapie vor Beginn der Citrat-CVVH	Citrat-CVVH (Dauer)	Filter (Anzahl)
1.H.W.(m.)	Keine	7 Tage	4
2.W.B.(m.)	4 Tage Laktat	6 Tage	4
3.G.C.(m.)	Intermittierende Hämodialyse	5 Tage	2
4.I.K.(m.)	1 Tag Laktat	10 Tage	7
5.S.A.(w.)	Keine	21 Tage	9
6.K.-H.R.(m.)	1 Tag Laktat	17 Tage	7
7.E.C.(m.)	1 Tag Bicarbonat	4 Tage	2
8.P.K.(w.)	Keine	8 Tage	3
9.H.H.(m.)	16 Tage Laktat	21 Tage	7
10.J.B.(m.)	Intermittierende Hämodialyse	5 Tage	3
11.P.B.(m.)	Laktat und Bicarbonat	40 Tage	12
12.G.H.(w.)	6 Tage Laktat	32 Tage	4
13.C.B.(w.)	Keine	4 Tage	3
14.D.H.(w.)	Keine	6 Tage	2
15.U.-M-A.(m.)	Keine	4 Tage	2
16.K.W.(m.)	Keine	7 Tage	4
17.E.S.(m.)	Keine	12 Tage	7
18.J.K.(w.)	Keine	30 Tage	14

Tabelle 3: Übersicht der Behandlungszeiträume des Patientenkollektivs

5.2 Das CVVH-System

Die CVVH wurde mit einem Hämofiltrationsgerät der Firma Fresenius Medical Care im Prädilutionsmodus durchgeführt (Multifiltrate, Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg). Als Gefäßzugang diente ein doppelumiger zentraler Venenkatheter (Shaldonkatheter, Medex GmbH, Klein-Winterheim, Deutschland), der in die Vena femoralis, die Vena jugularis interna oder die Vena subclavia gelegt wurde. Bei gegebener klinischer Indikation wurde der Katheter gewechselt. Als Filter diente eine Highflux HF Membran, AV600S, mit einer Oberfläche von 1,4 m² und einer Abscheidegrenze von 30 kD (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg). Das benutzte Schlauchsystem bestand aus einem Kassettensystem der Firma Fresenius (Basic Line AVF Fresenius, Schlauchinnendurchmesser: 6,4 mm, Luftfalle: 22 mm, Ethylenoxid-sterilisiert) und einem zusätzlichen Substituatschlauchsystem ebenfalls von Fresenius (Basic Line S, Schlauchinnendurchmesser: 6,4 mm, Ethylenoxid-sterilisiert). Das gesamte extrakorporale System (Schlauchsystem und Filter) wurde den Richtlinien entsprechend nach ca. 72 Stunden elektiv ausgewechselt, wenn nicht schon zu früherem Zeitpunkt eine andere klinische Indikation (z. B. TMP-Alarm, Clotting) zum Systemwechsel bestand. Vor Gebrauch der CVVH wurde das extrakorporale System zur Entlüftung und zur Entfernung von Membranbeschichtungen mit 1500 ml NaCl-Lösung gespült. Als Substitutions- und Pufferlösung verwendeten wir zwei verschiedene Citratlösungen der Firma Fresenius (siehe Tabelle 4, Seite 46).

Die CVVH wurde nun an den Zentralvenenkatheter des Patienten angeschlossen. Der Substruatfluss lag zwischen 2000 ml/h und 3400 ml/h, wobei dementsprechend der Blutfluss zwischen 100 ml/min und 170 ml/min lag, um ein Verhältnis von 3:1 zu erreichen (Blutfluss : Substruatfluss).

Die Ultrafiltration wurde der Flüssigkeitsbilanz des Patienten angepasst, wobei Kreislaufstabilität (Puls, Blutdruck, Zentraler Venendruck) im Vordergrund stand. Die Calciumchlorid- bzw. Calciumgluconat-

Infusionspumpe wurde den Bedürfnissen des Patienten angepasst, wobei als Zielwerte ein ionisiertes Calcium von 0,9 – 1,2 mmol/l vor Filterpassage (= vor Citratzugabe) und ein ionisiertes Calcium von < 0,3 mmol/l nach Filterpassage (= nach Citratzugabe) galten. Nachdem die ersten 8 Patienten mit einer Calciumgluconat-Infusionspumpe versorgt wurden, was durch mehrfaches Wechseln der Spritze der Infusionspumpe pro Tag die Arbeit am Patientenbett erschwerte, wurden alle weiteren Patienten mit einer höher konzentrierten Calciumchlorid-Infusionspumpe substituiert. Dies erforderte allerdings auch, dass die Substituatzusammensetzung geändert werden musste, was somit zeitgleich geschah (siehe Tabelle 4, Lösung Citrat 39-210 T). Hierbei wurde die Chloridkonzentration in der Substitutionslösung aufgrund der nun zusätzlichen Chloridzufuhr gesenkt und die Citratkonzentration angehoben, da das nun nicht mehr zugeführte Gluconat selbst eine Pufferwirkung besitzt. Zusätzlich wurde die Kaliumkonzentration aus Sicherheitsgründen angehoben, womit weniger Kaliumsubstitution nötig wurde.

Das von uns für die oben beschriebene Behandlung verwendete Material stellte sich wie folgt zusammen:

a. CVVH-System



Abbildung 8: CVVH-System in der Anwendung am Krankenbett

b. Schlauchsystem

- I. Hauptkassette: Basic Line AVF Fresenius, Schlauchinnendurchmesser: 6,4 mm, Luftfalle: 22 mm, Ethylenoxid-sterilisiert (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg)
- II. Substituatschlauchsystem: Basic Line S, Schlauchinnendurchmesser: 6,4 mm, Ethylenoxid-sterilisiert (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg)
- III. Filtratbeutel, 10 L (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg)

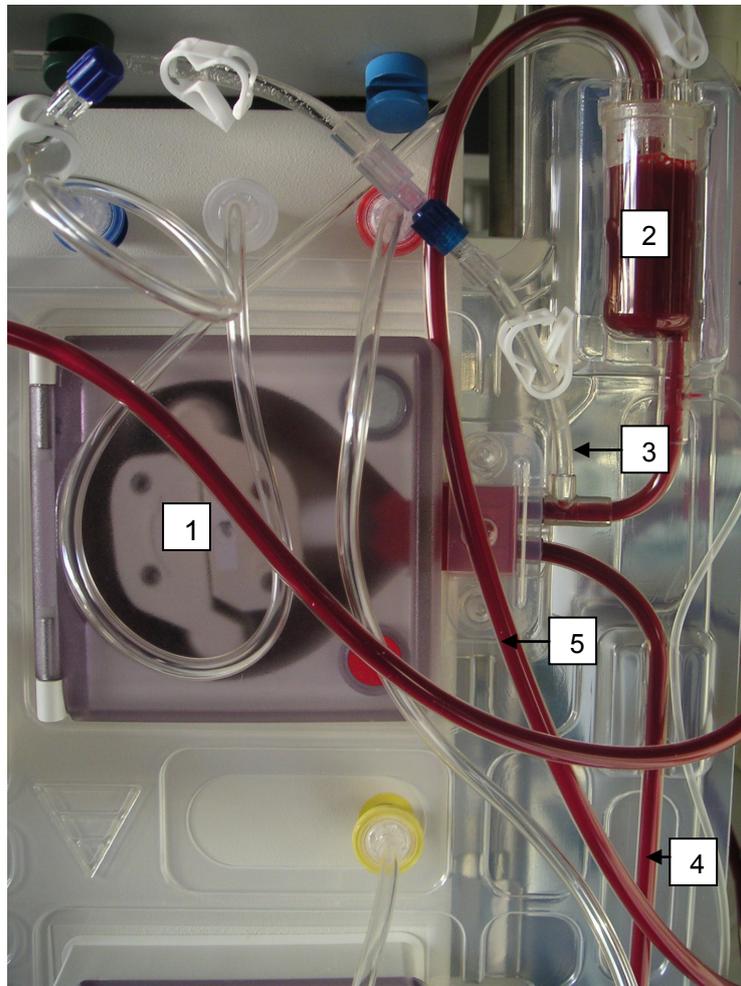


Abbildung 9: Schlauchsystem, Zuführung der Citratlösung vor der arteriellen Luftfalle ((1) Blutpumpe, (2) arterielle Luftfalle, (3) Zufuhr der Citratlösung, (4) Blut vom Patienten, (5) Blut zum Hämofilter)

- c. Highflux HF Membran, AV600S, Oberfläche 1,4 m², cut off 30 kD (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg)

- d. Zentraler Venenkatheter, PU Katheter, 12 FR, 16 – 24 cm, 2 Lumen zur Hämodialyse (Medex GmbH, Klein-Winternheim, Deutschland)

HF-Citrat-Lösungen

- a. HF-Citrate 36-010T (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)
- b. HF-Citrate 39-210T (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)

	HF Citrate 36-010T	HF Citrate 39-210T
Natrium	140 mmol/L	140 mmol/L
Kalium	0 mmol/L	2 mmol/L
Magnesium	0.75 mmol/L	0.75 mmol/L
Citrat	12 mmol/L	13 mmol/L
Chlorid	105.7 mmol/L	104.7 mmol/L
Glucose	1 g/L	1 g/L

Tabelle 4: HF-Citrat-Lösungen, Fresenius Medical Care, Bad Homburg

5.3 Laborparameter

Zur Beurteilung des Säure-Basen-Haushaltes wurden täglich pH, BE, Bicarbonat und Anionenlücke im Routinelabor bestimmt.

Das ionisierte Kalzium im Serum wurde in der Routine der Intensivstation alle zwei bis vier Stunden gemessen, ionisiertes Kalzium nach Dialysefilterpassage wurde einmal am Tag, das Gesamt-Kalzium einmal am Tag mit dem Routinelabor bestimmt.

Zusätzlich wurde aus den gemessenen Kalziumwerten die Kalzium-Ratio (Gesamtkalzium / ionisiertes Kalzium) errechnet, um einen weiteren möglichen indirekten Parameter für eine Citratakkumulation zu erheben.

Um die Gerinnung der Patienten zu überwachen, wurden täglich im Routinelabor die aPTT bestimmt und zusätzlich die systemische sowie die extrakorporale ACT zunächst täglich (1.Woche) und dann alle 2 Tage gemessen.

Die Magnesiumwerte wurden in der ersten Behandlungswoche jeden zweiten Tag und im weiteren Verlauf einmal in jeder darauf folgenden Woche gemessen.

Zur Kontrolle der Leberfunktion wurden in der täglichen Routine die GOT, CHE, Bilirubin und der Thromboplastinzeit gemessen. Da an Tag 3 der Behandlung ein „steady state“ im Hinblick auf den Citratmetabolismus angenommen wird, nahmen wir zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Citratspiegeln und der Leberfunktion der Patienten die Laborbefunde dieses Tages.

5.4 Citratbestimmung

Ein zentraler Bestandteil unserer Beobachtungen war die Bestimmung der Serumcitrat Spiegel der Patienten. Der in Literatur angegebene Normbereich des Serumcitrats beim Gesunden liegt zwischen 0,066 mmol/l und 0,13 mmol/l. Um nun eine zuverlässige Aussage über die Citratbelastung der CVVH-Patienten machen zu können und um die Eichung des Messgerätes vorzunehmen, wurde einer Kontrollgruppe, bestehend aus 10 gesunden Probanden, Blut zur Citratbestimmung abgenommen und jeweils doppelt bestimmt. Zusätzlich hierzu wurde eine zweite Versuchsreihe in gleicher Vorgehensweise mit Peritonealdialyse-Patienten aus der CAPD-Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt.

Das Prinzip der Citratbestimmung beruht auf der photometrischen Bestimmung von Extinktionsunterschieden von Lösungen ohne Citrat im Vergleich zu Lösungen mit Citrat. Die hierbei entscheidende Wellenlänge liegt bei 334 nm. Folgende Apparatur und Versuchsdurchführung werden dabei benötigt:

Es gibt drei vorbereitete Testflaschen (UV-Test der Firma Boehringer Mannheim) mit folgendem Inhalt:

- Flasche 1: 1,4 g Lyophilisat, Glycylglycinpuffer, pH ca. 7,8 , L-Malat-Dehydrogenase (ca. 136 U), L-Lactat-Dehydrogenase (ca. 280 U), ca. 5 mg NADH
- Flasche 2: 50 mg Lyophilisat, Citrat-lyase (ca. 12 U)
- Flasche 3: Citronensäure-Testkontroll-Lösung zur Testkontrolle

5.4.1 Vorbereitung

5.4.1.1 Venöse Blutentnahme in Natrium-Fluorid-Röhrchen (Patient)

- 10 min zentrifugieren bei 10.000 Um/min und 18°C
- Überstand (Plasma) umpipettieren
- Die Plasmaprobe nun einfrieren oder direkt in den Testansatz einschleusen

5.4.1.2 Patientenplasma enteiweißen

- 500 µl Plasma in Epi-Röhrchen mit 25 µl Perchlorsäure (3,5 M)
- das Ganze bei 18°C und 8000 Um/min zentrifugieren/enteiweißen
- Überstand in 5 ml-Reagenzröhrchen mit NaOH (5 M) auf pH 8 einstellen, zur Kontrolle immer wieder mit pH-Testpapier kontrollieren

5.4.1.3 Herstellung der Testlösung

- Inhalt Flasche 1 mit 12 ml Aqua dest. Lösen
- Inhalt Flasche 2 mit 0,3 ml Aqua dest. Lösen
- Beide Testlösungen sollen Raumtemperatur haben

5.4.2 Testansatz

5.4.2.1 Messung 1 (Leerwertmessung)

- Testlösung 1 (0,5 ml) mit 1 ml aqua dest. in eine Halbmikroküvette pipettieren und mischen
- Nach fünf Minuten bei λ 334 nm die Extinktion messen = Ext_{L1}
- in die gleiche Halbmikroküvette 10 µl Testlösung 2 pipettieren, um die Reaktion zu starten
- nach fünf Minuten wieder die Extinktion bei λ 334 nm messen = Ext_{L2}

5.4.2.2 Messung 2 (Serumprobenmessung)

- Testlösung 1 (0,5 ml) mit 0,9 ml aqua dest. und zusätzlich 0,1 ml Patientenserum in eine Halbmikroküvette pipettieren und mischen
- Nach fünf Minuten bei λ 334 nm die Extinktion messen = Ext_{p1}
- in die gleiche Halbmikroküvette 10 µl Testlösung 2 pipettieren, um die Reaktion zu starten

- nach fünf Minuten wieder die Extinktion bei λ 334 nm messen=
 Ext_{p2}

5.4.3 Berechnung der Werte

$$\Delta E = (Ext_{p1} - Ext_{p2}) \text{ Serumprobe} - (Ext_{L1} - Ext_{L2}) \text{ Leerwert}$$
$$\times 0,469 = \text{g Citronensäure / L}$$

oder $\times 469 = \text{mg Citronensäure / L}$

Für die Citratbestimmung verwendeten wir folgendes Material:

a. Photometer

Eppendorf Photometer 6118 (Eppendorf Gerätebau
Netheler+Heinz GmbH, Hamburg, Deutschland)

b. Testflaschen

Flasche 1: 1,4 g Lyophilisat, Glycylglycinpuffer, pH ca.7,8 , L-
Malat-Dehydrogenase (ca. 136 U), L-Lactat-Dehydrogenase
(ca. 280 U), ca. 5 mg NADH

Flasche 2: 50 mg Lyophilisat, Citrat-lyase (ca. 12 U)

Flasche 3: Citronensäure-Testkontroll-Lösung zur Testkontrolle

5.5 ACT-Bestimmung

Die ACT (activated clotting time) wurde in der ersten Therapiewoche täglich und ab der zweiten Woche alle 2 Tage zur Überwachung der Effektivität der Antikoagulation bestimmt. Hierzu wurden sowohl die ACT aus Patientenblut sowie die ACT direkt aus dem Schlauchsystem der CVVH unmittelbar hinter dem Hämofilter bestimmt, um zu überwachen, ob bei effektiver Antikoagulation im CVVH-System (lange ACT) gleichzeitig eine funktionierende Gerinnung des Patienten (kurze ACT) besteht. Die in der Literatur angegebenen Normwerte liegen bei 110 ± 15 Sekunden.

Zur Bestimmung der ACT benutzen wir folgendes Gerät:

- a. ACTester (Quest Medical Inc., Allen, Texas)
- b. Teströhrchen (Quest Medical Inc., Allen, Texas)



Abbildung 10: ACTester, Quest Medical Inc., Allen, Texas

5.6 APACHE II-Score

Der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score (APACHE II) wurde 1985 von William A. Knaus veröffentlicht und stellte eine weiterentwickelte Version des APACHE I-Scores dar, der vom gleichen Autor 1981 publiziert worden ist [39].

Verlangte der APACHE I noch die Dokumentation und Berechnung von 34 Parametern, so reduzierte Knaus im APACHE II die Datenmenge auf 12 Meßwerte zuzüglich der Punkte für Alter und Anamnese, was die klinische Anwendung dieses Klassifizierungssystems deutlich vereinfachte. Die Ermittlung der Gesamtpunktzahl des APACHE II erfolgt in drei Schritten:

Teil 1: Bewertung von physiologischen Meßgrößen (Laborwerte, Temperatur, Kreislauf- und Atmungsparameter, neurologischer Status)

Teil 2: Bewertung des Patientenalters

Teil 3: Bewertung der anamnestischen Vorgeschichte

In Teil 1 werden 12 physiologische Parameter entsprechend ihrer Abweichung von der Norm mit 0 bis 4 Punkten bewertet. Dabei werden dem Normwert 0 Punkte zugeordnet, während die größte Abweichung vom Normwert mit 4 Punkten bewertet wird.

Zur Erläuterung die folgende Aufstellung am Beispiel „Herzfrequenz“:

Herzfrequenz (Schläge/min.)	Gewichtungsfaktor
≤ 39	+4
40-54	+3
55-69	+2
-	+1
70-109	0
-	+1
110-139	+2
140-179	+3
≥ 180	+4

Tabelle 5: APACHE II, Herzfrequenz und ihre Gewichtung

Ein weiterer wichtiger Punkt des ersten Teils des APACHE II ist die Bewertung des neurologischen Status. Hierzu bezieht man sich auf die Kodierung des „Glasgow Coma Scale“. Die Punkteverteilung ist den folgenden Abbildungen zu entnehmen.

In Teil 2 des APACHE II wird das Alter des Patienten in verschiedenen Altersklassen bewertet und somit der Tatsache Rechnung getragen, dass die im Alter verminderten physiologischen Reserven die Überlebenschancen einschränken.

Alter	Gewichtungsfaktor
≤ 44	+0
45-54	+2
55-64	+3
65-74	+5
≥ 75	+6

Tabelle 6: APACHE II, Altersgruppen und ihre Gewichtung

Der Teil 3 des APACHE II bezieht sich auf die Grunderkrankungen sowie auf den operativen Status des Patienten.

Operativer Status	Gesundheitsstatus	Punkte
Nicht operiert	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz oder Immunschwäche	+5
	Keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz und immunkompetent	+0
Postoperativer Patient nach Notfall-OP	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz oder Immunschwäche	+5
	Keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz und immunkompetent	+0
Postoperativer Patient nach Elektiv-OP	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz oder Immunschwäche	+2
	Keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz und immunkompetent	+0

Tabelle 7: APACHE II, zusätzliche Punkteverteilung auf der Grundlage des operativen und des gesundheitlichen Status

Die Summe der aus allen drei Teilen erhobenen Punkte ergibt die Gesamtpunktzahl des APACHE II und ermöglicht die objektive Einschätzung des allgemeinen Zustandes des Patienten sowie die Berechnung der Sterbewahrscheinlichkeit

5.7 Clearance-Berechnungen

Die Effektivität, gemessen an der Clearance des Dialysefilters, ist ein wichtiger Faktor in der CVVH-Behandlung. Um die Clearance zu kontrollieren, wurden in unserer Studie ab Tag 1 alle drei Tage Kreatinin, Harnstoff und β_2 -Mikroglobulin sowohl im Serum wie auch im Filtrat gemessen, um daraus die jeweilige Clearance des Stoffes zu errechnen. Zusätzlich hierzu wurde bei allen Patienten eine Citratbestimmung des Filtrats durchgeführt, um die Citratclearance zu beurteilen.

Für die Berechnung nutzen wir folgende Formeln:

$$K = \frac{C_{Filtrat}}{C_{Serum}} * (Q_{sub} + Q_{uf})$$

wobei:

K = Clearance (ml/min)

Qsub = Substitutfluss (ml/min)

Quf = netto Ultrafiltrationsrate (ml/min)

C_{Filtrat} = Konzentration im Filtrat

C_{Serum} = Konzentration im Serum

5.8 Statistische Auswertung

5.8.1 Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient

Aus einer Reihe von Einzelmesswerten x_i wird das arithmetische Mittel \bar{x} nach folgender Formel berechnet:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Zur Beschreibung des Ausmaßes der Streuung der Messwerte um diesen Mittelwert dient die Standardabweichung s .

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Der Variationskoeffizient v , auch als relative Standardabweichung s_{rel} bezeichnet, gibt das Verhältnis von s in Prozent vom Mittelwert \bar{x} an.

$$v = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100\%$$

5.8.2 Korrelationskoeffizient nach Pearson

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ist ein dimensionsloser Index mit Werten zwischen -1 und $+1$ und liefert ein Maß dafür, inwieweit zwischen zwei Datensätzen eine lineare Abhängigkeit besteht. Er errechnet sich nach:

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

5.8.3 T-Test

Der T-Test dient zur Überprüfung der Wahrscheinlichkeit, mit der zwei Mittelwerte mit gegebener Standardabweichung sich signifikant unterscheiden. Voraussetzung ist, dass die Messwerte normalverteilt sind.

Die Testgröße t errechnet sich nach:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_m} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

$$s_m = \sqrt{\frac{\sum (x_{i,1} - \bar{x}_1)^2 + \sum (x_{i,2} - \bar{x}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

6 Ergebnisse

6.1 Antikoagulation

Zur Überprüfung der Gerinnungssituation der Patienten während der CVVH-Therapie wurden täglich die partielle Thromboplastinzeit (aPTT) sowie die Activated Clotting Time (ACT) intra- sowie extrakorporal gemessen. Die erste Überprüfung fand dabei in der Regel in den ersten 4 Stunden nach CVVH-Therapiestart statt. Im weiteren Verlauf der Behandlung wurden dann in der täglichen Routine die aPTT sowie die ACT bestimmt.

Patient	aPTT		ACT systemisch		ACT post Filter	
	1. Wert	Mittelwert	1. Wert	Mittelwert	1. Wert	Mittelwert
1 (7 Tage)	61	55 ± 6	134	142 ± 30	272	294 ± 66
2 (6 Tage)	29	34 ± 4	85	74 ± 8	110	124 ± 28
3 (5 Tage)	60	50 ± 11	174	123 ± 36	302	219 ± 83
4 (10 Tage)	41	41 ± 1	91	107 ± 27	119	174 ± 68
5 (21 Tage)	36	41 ± 3	108	138 ± 30	155	193 ± 74
6 (17 Tage)	46	48 ± 9	109	124 ± 24	275	449 ± 243
7 (4 Tage)	33	31 ± 1	88	88 ± 0	309	309 ± 0
8 (8 Tage)	39	41 ± 4	97	129 ± 41	512	338 ± 175
9 (21 Tage)	47	47 ± 2	80	91 ± 14	98	193 ± 58
10 (5 Tage)	39	38 ± 2	99	99 ± 0	114	114 ± 0
11 (40 Tage)	47	42 ± 3	101	103 ± 6	199	232 ± 105
12 (32 Tage)	94	47 ± 24	83	83 ± 0	167	302 ± 135
13 (4 Tage)	59	57 ± 4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
14 (6 Tage)	54	49 ± 5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
15 (4 Tage)	57	61 ± 3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
16 (7 Tage)	79	59 ± 14	138	141 ± 5	267	339 ± 88
17 (12 Tage)	45	33 ± 5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
18 (30 Tage)	41	55 ± 15	99	182 ± 71	189	634 ± 350

Tabelle 8: Gerinnung, 1.Wert (1-4 Stunden nach Beginn der Citrat CVVH) und Mittelwert (gesamter Behandlungszeitraum), aPTT, ACT systemisch, ACT nach Filterpassage im Vergleich (n.d. = nicht durchgeführt)

Die aPTT aller Patienten während der CVVH-Behandlung lag dabei im Mittel bei 46 ± 9 Sekunden gering über dem Normwert (28 - 40 Sekunden). Die systemische ACT lag im Mittel bei $116 \pm 29,38$ Sekunden. Zur Therapiekontrolle der Gerinnung des extrakorporalen Systems nutzten wir die Bestimmung der extrakorporalen ACT. Diese lag im Mittel bei $280 \pm 137,7$ Sekunden.

6.2 Filterlaufzeiten

Die Filterlaufzeit ist neben ökonomischen Gesichtspunkten auch für die Behandlungsqualität entscheidend. In unserer Studie wurden die Filter elektiv nach 72 Stunden oder bei gegebener Indikation (Clotting, TMP-Alarm) auch schon früher gewechselt. Im gesamten Behandlungszeitraum von 206 Tagen wurden 96 Filter mit einer Gesamtlaufzeit von 4947 Stunden verwendet. Im Mittel lag dabei die Behandlungszeit bei $11 \pm 9,26$ Tagen, die Filteranzahl bei $5 \pm 3,53$ und die Laufzeit eines Filters bei $52 \pm 17,58$ Stunden.

	Gesamtkollektiv	pro Patient (im Mittel)
Behandlungszeit (Tage)	206	$11 \pm 9,26$
Filteranzahl (n)	96	$5 \pm 3,53$
Filterlaufzeit (h)	4947	$52 \pm 17,58$
Gründe für den Filterwechsel		
Clotting	48	
Elektiver Filterwechsel	21	
Grund unbekannt	27	

Tabelle 9: Behandlungszeitraum, Filteranzahl und –laufzeit aller behandelten Patienten

Es stellte sich heraus, dass mit steigendem Substratfluss auch ein Trend zu steigenden Filterlaufzeiten zu verzeichnen war. Während die Filterlaufzeit bei einem Substratfluss von 2400 ml/h noch im Mittel

Ergebnisse

42,73 ± 9,41 Stunden betrug, so erreichte sie bei einem Substitutfluss von 3000 ml/h eine höhere Filterlaufzeit von im Mittel 51,24 ± 10,14 Stunden. Jedoch steigerte sich die Filterlaufzeit bei noch höherem Substitutfluss (3400 ml/h) nicht weiter.

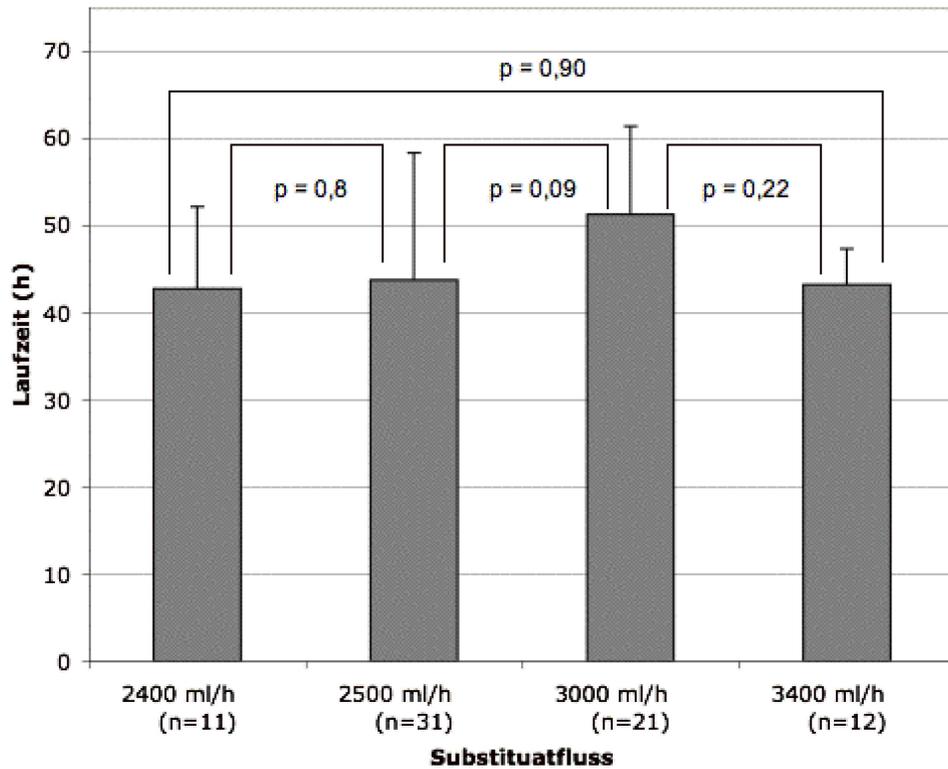


Abbildung 11: Filterlaufzeiten in Bezug auf den Substitutfluss ohne elektive Filterwechsel

6.3 Effektivität

Von den mit Citrat-CVVH behandelten Patienten wurden 8 Patienten mit einem Substitufluss von 2500 ml/h bei einem Blutfluss von 120 ml/min, 5 Patienten mit einem Substitufluss von 3000 ml/h bei einem Blutfluss von 150 ml/min, 3 Patienten mit einem Substitufluss von 2400 ml/h bei einem Blutfluss von 120 ml/h und 2 Patienten mit einem Substitufluss von 3400 ml/h bei einem Blutfluss von 170 ml/min behandelt. Das Verhältnis von Blutfluss zu Substitufluss betrug in allen Gruppen 3:1. Bei Vergleich dieser vier Gruppen in Bezug auf Kreatinin-Clearance, Harnstoff-Clearance und Citrat-Clearance fiel auf, dass mit steigendem Substitufluss bzw. Blutfluss auch die jeweils errechneten Clearances ansteigen. Im Gegensatz hierzu steigerte sich bei dem mittelgroßen Molekül β_2 -Mikroglobulin (11.800 Dalton) die errechnete Clearance mit steigendem Substitufluss jedoch nicht (siehe Abb.).

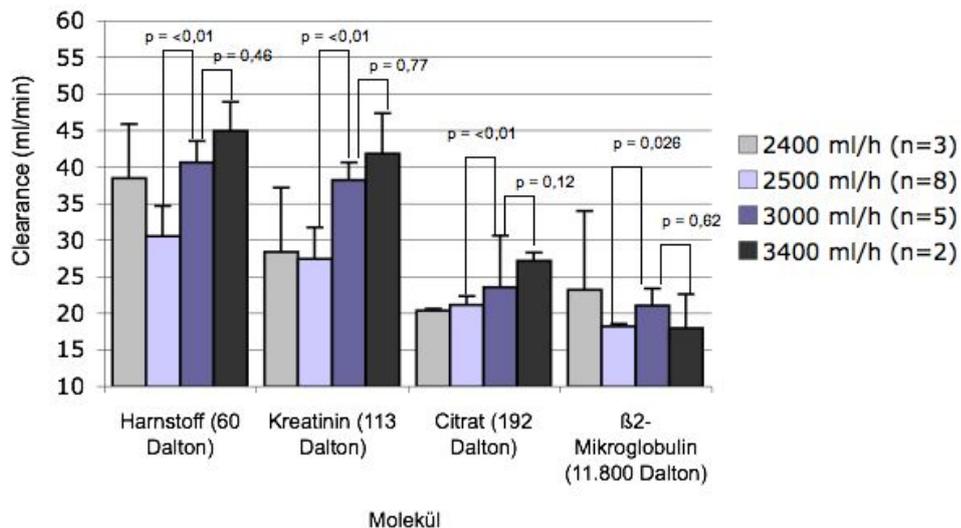


Abbildung 12: Harnstoff-, Kreatinin-, β_2 -Mikroglobulin- und Citrat-Clearance in Bezug auf verschiedene Substitutionsflüsse

Ergebnisse

Patient	Substituataffluß	Blutfluß	Verhältnis	Kreatinin-	Harnstoff-	ß2-Mikroglobulin-
	(ml/h)	(ml/min)		Clearance	Clearance	Clearance
	Mittelwert	Mittelwert		Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
1	2500	120	2,9 : 1	35,71	38,46	15,21
2	2500	120	2,9 : 1	27,18	29,02	15,59
3	2500	120	2,9 : 1	23,96	25,27	17,93
4	2500	120	2,9 : 1	23,22	29,26	17,62
5	3000	150	3 : 1	42,03	45,51	22,43
6	3000	150	3 : 1	35,78	41,90	18,40
7	3000	150	3 : 1	36,46	37,29	19,30
8	3000	150	3 : 1	40,08	38,14	24,03
9	2500	120	2,9 : 1	23,42	32,83	18,35
10	2500	120	2,9 : 1	n.d.	n.d.	n.d.
11	2500	120	2,9 : 1	31,30	32,42	18,49
12	2500	120	2,9 : 1	27,05	26,14	9,26
13	3000	150	3 : 1	36,67	40,00	n.d.
14	2400	120	3 : 1	37,14	32,08	n.d.
15	2400	120	3 : 1	32,31	34,49	9,29
16	3400	170	3 : 1	n.d.	n.d.	n.d.
17	2400	120	3 : 1	19,66	34,31	12,94
18	3400	170	3 : 1	34,80	40,89	22,62

Tabelle 10: Behandlungsparameter und Clearances (n.d.: nicht durchgeführt)

6.4 Leberfunktion

Die Betrachtung der gemessenen Leberwerte im Vergleich zu den Serumcitratspiegeln der Patienten ließ einen Zusammenhang zwischen schlechter Leberfunktion und Citratakkumulation vermuten. Hatten Patienten hohe Bilirubinspiegel (z.B. Patient 8: 4,39 mg/dl), so hatten sie auch einen erhöhten Citrat Spiegel (1,48 mmol/l).

Patient	GOT (U/L)	CHE (U/L)	Bilirubin (mg/dl)	Thromboplastinzeit (%)	Citrat (mmol/L)	Ca post Filter (mmol/L)
1	20	3984	0,78	95	0,76	0,34
2	15	2962	1,18	93	0,43	0,24
3	173	2126	3,21	48	0,98	0,25
4	23	2463	1	100	0,45	0,21
5	41	4131	0,47	88	0,36	0,27
6	975	2678	1,13	30	0,77	0,23
7	91	5101	0,44	74	1,39	0,20
8	77	4313	4,39	59	1,48	0,25
9	99	3045	5,53	54	0,70	0,21
10	30	3179	0,55	74	n.d.	0,25
11	58	4019	2,71	88	0,53	0,23
12	81	2797	13,94	81	1,06	0,16
13	898	3827	14,43	31	1,98	n.d.
14	135	2575	7,18	74	0,51	0,27
15	3230	4152	7,17	18	1,14	n.d.
16	63	5122	1,89	97	0,33	n.d.
17	46	2521	1,22	81	0,52	0,27
18	97	2110	1,05	102	0,44	0,27

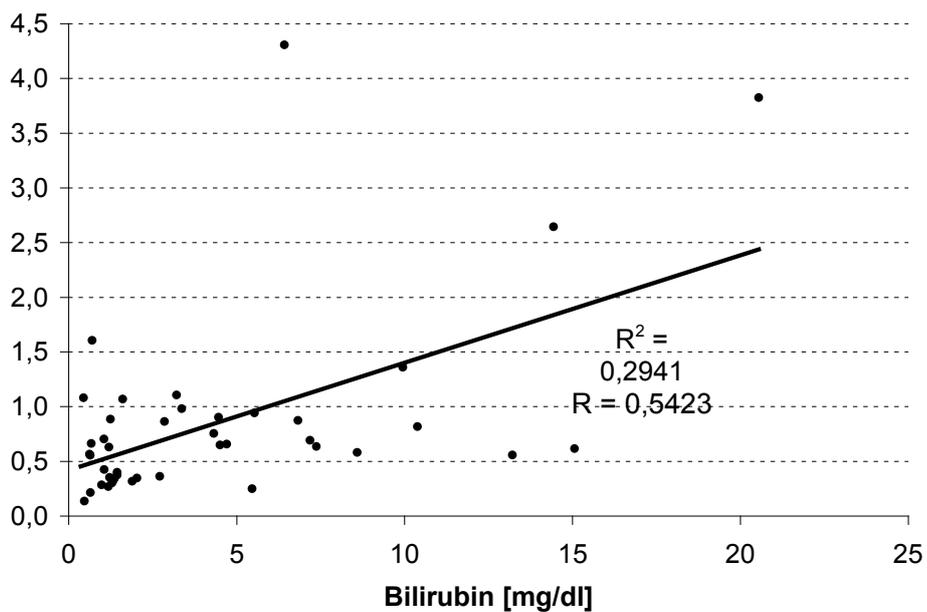
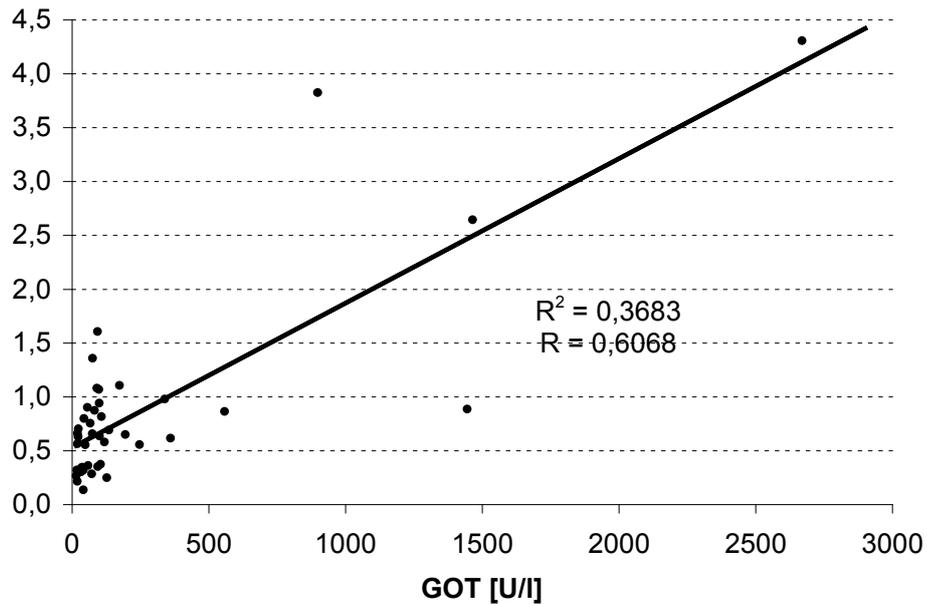
Tabelle 11: Tag 3: Leberwerte im Vergleich zum Serumcitrat Spiegel

Die Serumcitrat Spiegel wurden mit GOT, Bilirubin, Cholinesterase sowie der Thromboplastinzeit korreliert, um zu identifizieren, inwiefern

Ergebnisse

eine eingeschränkte Leberfunktion zu einer Citratakkumulation führen kann.

Hierbei stellte sich heraus, dass die GOT mit der Höhe des Serumcitratspiegels korreliert ($R = 0,61$). Auch Bilirubin ($R = 0,54$) und Thromboplastinzeit ($R = 0,49$) korrelieren mit der Höhe des Citratspiegels, wohingegen die Cholinesterase nicht mit den Serumcitratspiegeln korreliert ($R = 0,12$).



Ergebnisse

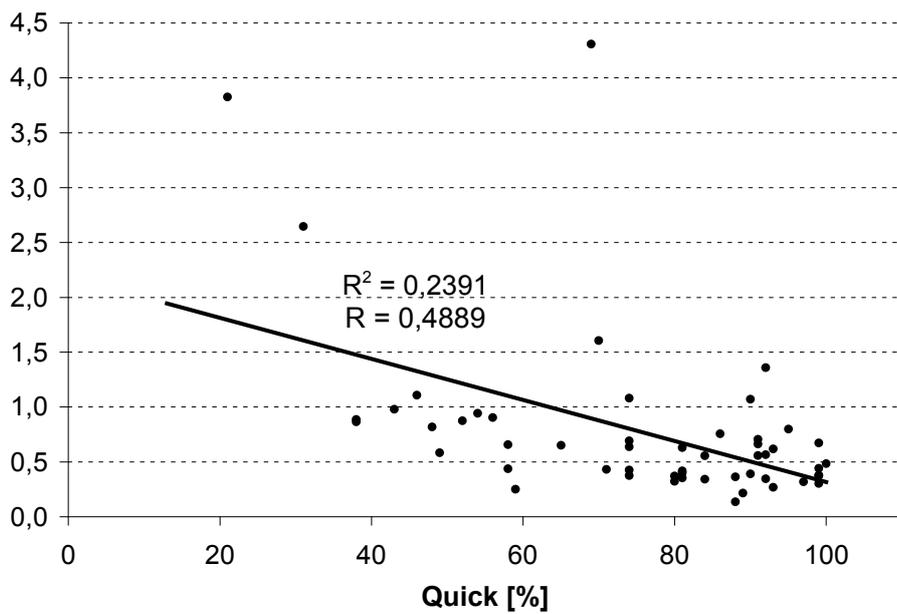
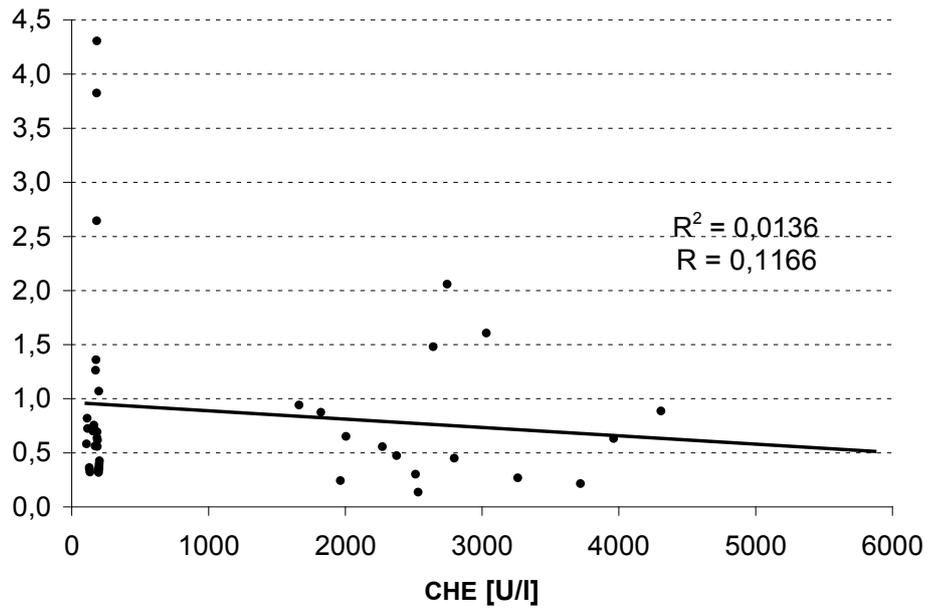


Abbildung 13: Korrelationen von Citrat/GOT, Citrat/Bilirubin, Citrat/Cholinesterase und Citrat/Thromboplastinzeit

6.5 Säure-Basen-Haushalt

Im Verlauf der Citrat-CVVH-Behandlung zeigten alle Patienten gemittelt einen stabilen Säure-Basen-Haushalt, gemessen am pH, Bicarbonat, BE und an der Anionenlücke.

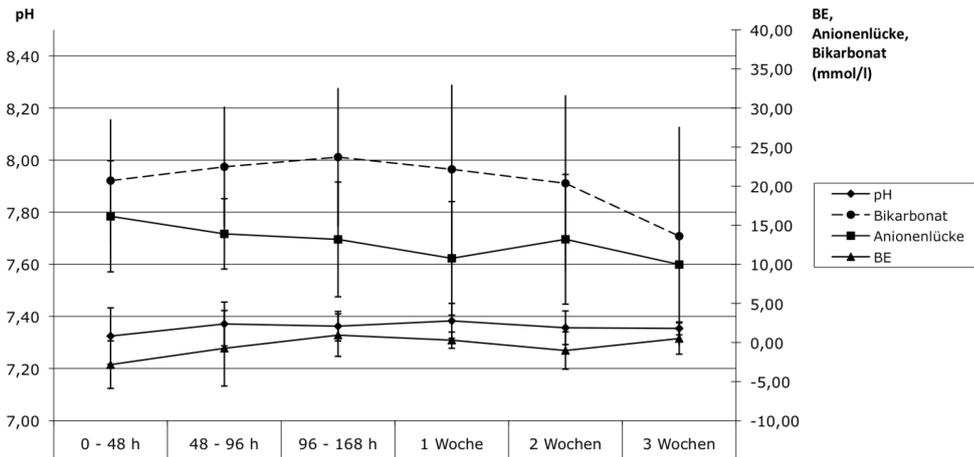


Abbildung 14: Säure-Basen-Haushalt aller Patienten im Mittel im Verlauf der Behandlung

Von den 18 über einen längeren Zeitraum behandelten Patienten zeigten 13 einen im Mittel stabilen pH zwischen 7,37 und 7,49, 5 Patienten stellten sich jedoch im Mittel azidotisch dar mit Werten zwischen 7,20 und 7,32. Bei diesen 5 Patienten handelte es sich bei 3 Patienten um eine respiratorische Azidose bei einem pCO_2 im Mittel von ≥ 60 mmHg. Bei 2 Patienten hingegen besteht ein Hinweis auf metabolische Azidose bei sehr hohen Citratwerten von $\geq 0,85$ mmol/l, was bei diesen Patienten auch mit einem deutlich erniedrigten BE von Werten bis zu $-11,3$ einhergeht.

Ergebnisse

Patient Behandlungs- dauer	pH		BE		Bicarbonat		Anionenlücke	
	1. Wert	Mittelwert	1. Wert	Mittelwert	1. Wert	Mittelwert	1. Wert	Mittelwert
1 (7 Tage)	7,205	7,37 ± 0,08	-7	-0,5 ± 3,6	19,6	24,1 ± 3,14	17	16,1 ± 1,6
2 (6 Tage)	7,415	7,38 ± 0,03	5,8	3,5 ± 1,8	30,3	28,2 ± 1,64	11,7	13,7 ± 3,5
3 (5 Tage)	7,45	7,49 ± 0,05	2,6	2,4 ± 6,3	26,3	23,0 ± 1,48	16,5	10,7 ± 4,8
4 (10 Tage)	7,28	7,42 ± 0,05	0,3	3,0 ± 0,9	26,1	30,9 ± 15,33	7,4	9,1 ± 1,3
5 (21 Tage)	7,4	7,39 ± 0,04	-1,8	0,1 ± 2,1	22,3	24,4 ± 2,02	15	14,8 ± 1,8
6 (17 Tage)	7,33	7,31 ± 0,07	-17	-3,6 ± 3,3	10	21,9 ± 2,97	15,9	17,1 ± 1,6
7 (4 Tage)	7,36	7,44 ± 0,07	-0,4	3,2 ± 1,7	24,5	27,1 ± 1,1	19	19,3 ± 0,2
8 (8 Tage)	7,33	7,39 ± 0,06	-1,7	0,6 ± 2,2	23,5	25,0 ± 1,53	21,1	16,3 ± 2,8
9 (21 Tage)	7,46	7,38 ± 0,04	5,2	1,1 ± 1,4	29	25,8 ± 1,28	13,1	15,4 ± 1,2
10 (5 Tage)	7,32	7,37 ± 0,04	-4,5	-0,2 ± 2,7	20,6	24,4 ± 2,41	23,8	18 ± 3,3
11 (40 Tage)	7,45	7,29 ± 0,07	8,8	1,3 ± 2,2	32	27,7 ± 1,84	9,1	9,8 ± 3,2
12 (32 Tage)	7,39	7,43 ± 0,05	5,4	2,3 ± 2,3	30,2	26,1 ± 2,19	15,6	14,9 ± 1,6
13 (4 Tage)	7,33	7,30 ± 0,04	-6,6	-10,1 ± 1,7	18,2	14,8 ± 1,83	19,2	17,7 ± 5,2
14 (6 Tage)	7,15	7,20 ± 0,06	-7,4	-4,7 ± 2	20,8	22,7 ± 22,7	23,1	23,1 ± 0
15 (4 Tage)	7,24	7,32 ± 0,11	-17	-8,2 ± 6,9	9	16,6 ± 5,51	24	17,4 ± 3,9
16 (7 Tage)	7,38	7,43 ± 0,06	-4,3	-2,3 ± 2,8	18,5	21,0 ± 2,35	7,1	7,1 ± 0
17 (12 Tage)	7,12	7,37 ± 0,08	-11,3	-0,7 ± 3,9	13,5	23,9 ± 3,28	12,9	9,3 ± 3,6
18 (30 Tage)	7,03	7,40 ± 0,07	10,1	0,6 ± 3	14,2	25,0 ± 2,56	10,1	6,7 ± 2,1

Tabelle 12: Säure-Base-Haushalt, 1.Wert (= 1 – 4 Stunden nach Beginn der Citrat CVVH) und Mittelwert (gesamter Behandlungszeitraum), pH, BE, Bicarbonat und Anionenlücke im Vergleich

6.6 Elektrolythaushalt

6.6.1 Kalzium

Das Gesamt-Kalzium im Serum lag im Mittel bei allen Patienten im Normbereich zwischen 2,1 - 2,6 mmol/l mit einer Ausnahme (Patient 13: 3 mmol/l). Ionisiertes Kalzium im Serum (0,87 - 1,28 mmol/l) und ionisiertes Kalzium nach Filterpassage (0,15 - 0,31 mmol/l) lagen bei allen Patienten in oder gering unter den erwarteten Normwertbereichen von ionisiertem Kalzium im Serum von 1,1 – 1,3. mmol/l und dem erwarteten ionisierten Kalzium im extrakorporalen Kreislauf von $\leq 0,4$ mmol/l.

Patient Behandlungs- dauer	iCa im Serum		iCa post Filter		Gesamt-Ca		Ca-Ratio	
	Wert	Mittelwert	1. Wert	Mittelwert	1. Wert	Mittelwert	1. Wert	Mittelwert
1 (7 Tage)	1,23	1,20 ± 0,07	0,21	0,24 ± 0,05	2,04	2,3 ± 0,2	1,66	1,92
2 (6 Tage)	1,33	1,28 ± 0,17	0,38	0,26 ± 0,07	2,28	2,5 ± 0,9	1,71	1,95
3 (5 Tage)	1,03	1,16 ± 0,09	0,23	0,24 ± 0,01	2,14	2,3 ± 0,2	2,08	1,98
4 (10 Tage)	1,26	1,22 ± 0,08	0,28	0,29 ± 0,06	2,17	2,2 ± 0,1	1,72	1,80
5 (21 Tage)	1,21	1,12 ± 0,14	0,23	0,26 ± 0,02	2,15	2,6 ± 0,2	1,78	2,32
6 (17 Tage)	1,01	1,10 ± 0,1	0,17	0,20 ± 0,03	1,90	2,2 ± 0,2	1,88	2,00
7 (4 Tage)	0,72	0,98 ± 0,12	0,15	0,15 ± 0	1,70	2,1 ± 0,2	2,36	2,14
8 (8 Tage)	1,21	1,18 ± 0,16	0,2	0,19 ± 0,06	2,18	2,4 ± 0,1	1,80	2,03
9 (21 Tage)	1,13	1,15 ± 0,07	0,21	0,23 ± 0,02	2,41	2,6 ± 0,1	2,13	2,26
10 (5 Tage)	0,99	1,19 ± 0,12	0,25	0,25 ± 0	2,11	2,3 ± 0,2	2,13	1,93
11 (40 Tage)	1,42	1,22 ± 0,09	0,25	0,22 ± 0,03	2,67	2,3 ± 0,1	1,88	1,89
12 (32 Tage)	0,96	1,13 ± 0,11	0,21	0,19 ± 0,03	2,52	2,3 ± 0,1	2,63	2,04
13 (4 Tage)	1,3	1,05 ± 0,17	n.d.	n.d.	2,02	3,0 ± 1,1	1,55	2,86
14 (6 Tage)	0,96	1,03 ± 0,06	0,26	0,31 ± 0,07	1,91	2,3 ± 0,2	1,99	2,23
15 (4 Tage)	0,71	0,87 ± 0,15	n.d.	n.d.	1,97	2,1 ± 0,3	2,77	2,41
16 (7 Tage)	0,99	1,18 ± 0,13	0,21	0,20 ± 0,06	2,85	2,5 ± 0,2	2,88	2,12
17 (12 Tage)	0,94	1,17 ± 0,09	n.d.	n.d.	1,72	2,3 ± 0,2	1,83	1,97
18 (30 Tage)	0,96	1,11 ± 0,12	0,28	0,27 ± 0,03	1,61	2,2 ± 0,2	1,68	1,98

Tabelle 13: Kalzium, 1.Wert (=1 - 4 Stunden nach Beginn der Citrat CVVH) und Mittelwert (gesamter Behandlungszeitraum), ionisiertes Kalzium im Serum, ionisiertes Kalzium nach Filterpassage, Gesamt-Kalzium und Kalzium-Ratio im Vergleich (n.d. = nicht durchgeführt)

Durch die Bindung von Citrat an ionisiertes Kalzium sank dieses aufgrund der Komplexbildung im extrakorporalen System auf einen Mittelwert von $0,23 \pm 0,043$ mmol/l und somit in den von uns festgelegten Zielbereich von $< 0,40$ mmol/l. Dies führte zur gleichzeitigen Erhöhung der extrakorporalen ACT auf einen mittleren Wert von $280 \pm 137,7$ Sekunden, was auf eine effektive Antikoagulation schließen lässt.

Die Substitution mit Kalziumglukonat bzw. -chlorid führte bei den Patienten zu einem stabilen Kalziumhaushalt mit einem Mittelwert von $1,13 \pm 0,098$ mmol/ (Normwert 1,1 - 1,3 mmol/l). Dies wiederum spiegelt sich auch in der ACT der Patienten mit einem Mittelwert von $116 \pm 29,38$ wider, was auf eine unbeeinflusste Gerinnung deutet (Abb. 15 und 16).

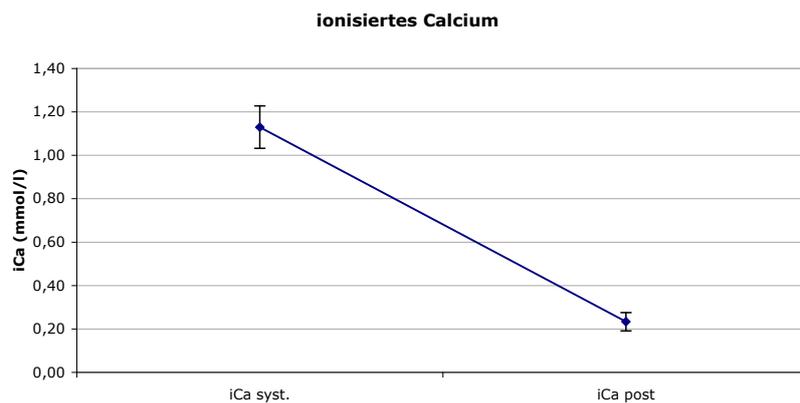
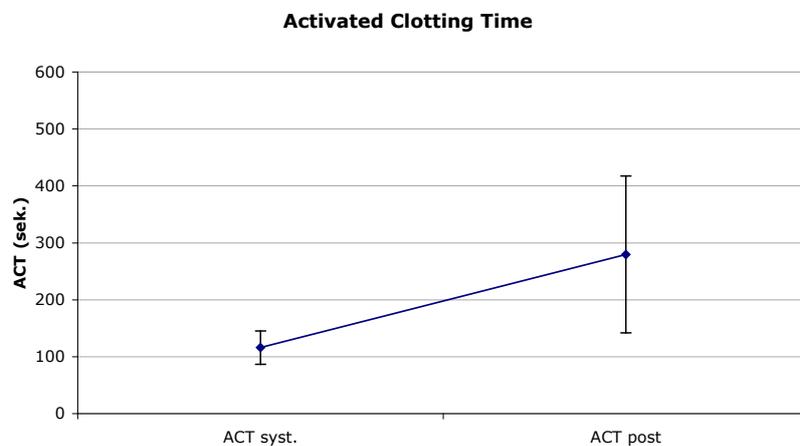


Abbildung 15: Ionisiertes Calcium der Patienten und des extrakorporalen Systems im Mittel



6.7 Citratspiegel

Um die Citratbelastung der behandelten Patienten zu überprüfen, wurden die Citratspiegel im Serum bestimmt. Zur Kontrolle wurden außerdem zwei Versuchsreihen durchgeführt, bei denen jeweils die Serumcitrat Spiegel gesunder Probanden sowie von Peritonealdialysepatienten überprüft wurden.

6.7.1 Kontrollmessungen

6.7.1.1 Gesunde Probanden

Die gemessenen Werte der gesunden Probanden lagen zwischen 0,06 mmol/l und 0,12 mmol/l, was annähernd dem in der Literatur angegebenen Normbereich entspricht. Im Mittel lagen die Serumcitrat Spiegel bei $0,08 \pm 0,02$ mmol/l.

Proband	Citrat im Serum (mmol/l)
1	0,06
2	0,06
3	0,09
4	0,08
5	0,12
6	0,08
7	0,09
8	0,08
9	0,06
10	0,08

Tabelle 14: Citrat-Kontrollgruppe, Gesunde Probanden

6.7.1.2 CAPD-Patienten (Peritonealdialyse)

Als weitere Kontrollpopulation wurde 10 CAPD-Patienten aus der CAPD-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf Blut zur Serumcitratbestimmung abgenommen und jeweils doppelt bestimmt. Auch in dieser Gruppe entsprechen die gemessenen Serumcitratwerte (0,07 – 0,13 mg/l) annähernd dem angegebenen Normbereich. Im Mittel lag die Serumcitratmenge bei $0,11 \pm 0,02$ mmol/l.

Patient	Citrat im Serum (mmol/l)
1	0,12
2	0,11
3	0,07
4	0,09
5	0,09
6	0,13
7	0,11
8	0,07
9	0,10
10	0,11
11	0,11
12	0,11

Tabelle 15: Citrat-Kontrollgruppe, CAPD-Patienten

6.7.2 Citrat-CVVH-Patienten

Die mit Citrat-CVVH behandelten Patienten zeigten im Gegensatz zu den Kontrollgruppen ein heterogenes Bild. Der in der Literatur angegebene Normbereich für Gesunde von 0,066 bis 0,13 mmol/l ist bei allen Patienten deutlich überschritten. Im Verlauf zeigten die Citratspiegel der einzelnen Patienten allerdings konstante Werte von im Mittel $0,69 \pm 0,4$ mmol/l mit einer Ausnahme mit im Verlauf steigenden Werten zwischen 2,65 – 4,31 mmol/l bei einer Patientin, die nach 4 Behandlungstagen mit Citrat-CVVH auf eine mit Bikarbonat gepufferte CVVH bei Verdacht auf Citratakkumulation umgestellt wurde (detaillierte Beschreibung siehe Seite 74).

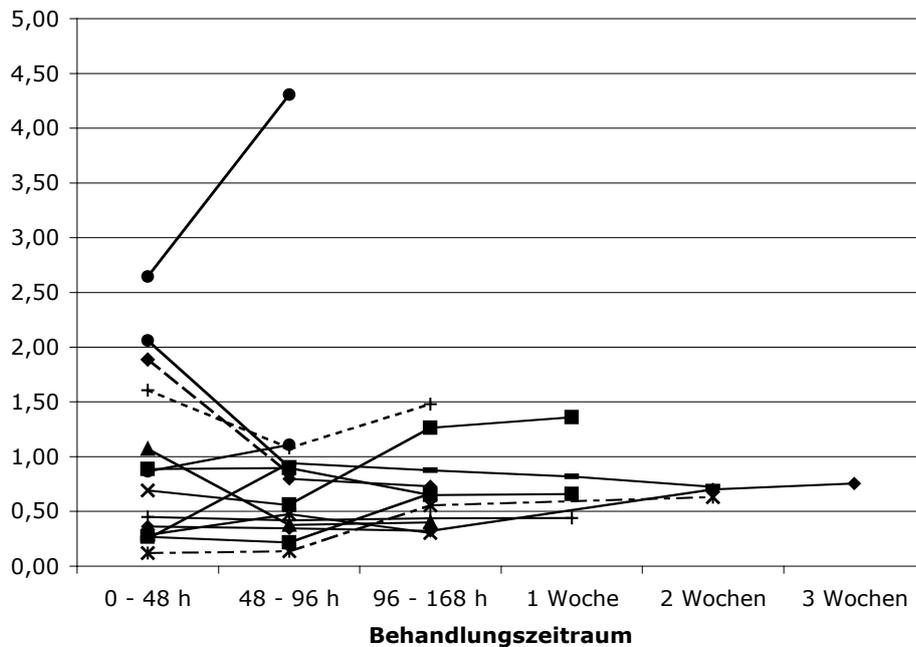


Abbildung 18: Citratspiegel aller Patienten im Verlauf der Citrat-CVVH-Behandlung

6.7.3 Citratspiegel im Vergleich

Im Mittel lagen die Citratspiegel der beiden Kontrollgruppen im in der Literatur angegebenen Normbereich von 0,066 – 0,13 mmol/l. Die Citratspiegel der Citrat-CVVH-Patienten lagen jedoch im Mittel bei $0,69 \pm 0,4$ mmol/l weit über der Norm.

Gruppen	Anzahl (n)	Citrat im Serum (mmol/l)	Standardabweichung
gesunde Probanden	10	0,08	0,02
Peritonealdialyse Patienten	10	0,11	0,02
Citrat-CVVH Patienten	18	0,69	0,40

Tabelle 16: Citratspiegel im Vergleich

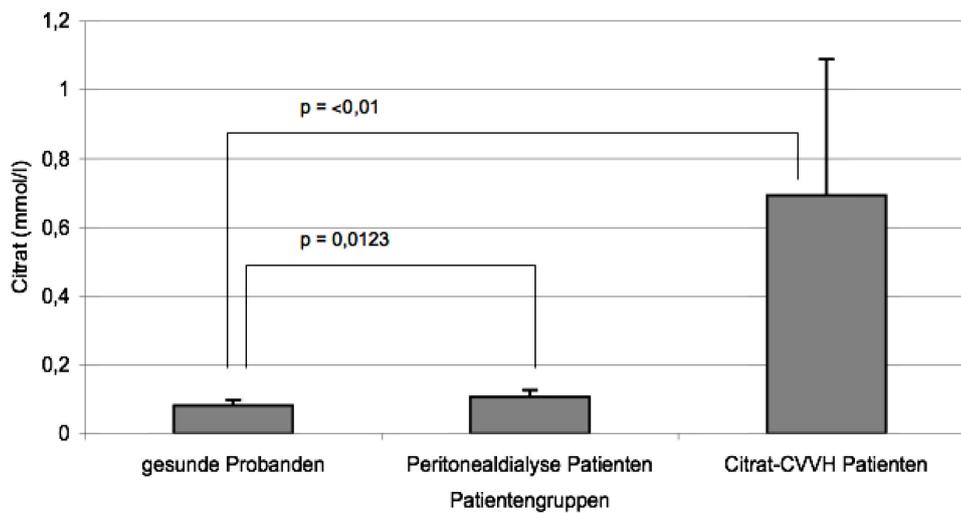


Abbildung 19: Citrat im Serum von gesunden Probanden, CAPD-Patienten (Peritonealdialyse) und Citrat-CVVH Patienten im Vergleich

6.8 Korrelationen

Bei allen Patienten, die mit der HF Citrate 39-210T behandelt wurden, wurden die gemessenen Serumcitrat Spiegel der Anionenlücke, dem pH, dem Gesamt-Kalzium und der Kalzium-Ratio gegenübergestellt, um indirekte Parameter für eine Citratakkumulation zu identifizieren. Hierbei wurden zum einen die Korrelation über alle erhobenen Laborparameter bestimmt, zum anderen nur die an Tag 3 erhobenen Daten, in der Annahme, dass Tag 3 als „steady state“ angesehen werden kann. Dabei kann man sehen, dass der pH-Wert nicht mit der Höhe des Serumcitrat Spiegels korreliert ($R = -0,24$). Anionenlücke und Serumcitrat Spiegel korrelieren in geringem Maße ($R = 0,39$).

Anders stellten sich die Korrelationen zwischen Serumcitrat Spiegel und Gesamtkalzium bzw. Kalzium-Ratio dar. Die höchste Korrelation bestand zwischen Citrat und Kalzium-Ratio ($R = 0,80$), eine geringere Korrelation bestand zwischen Citrat und Gesamtkalzium ($R = 0,61$).

Ergebnisse

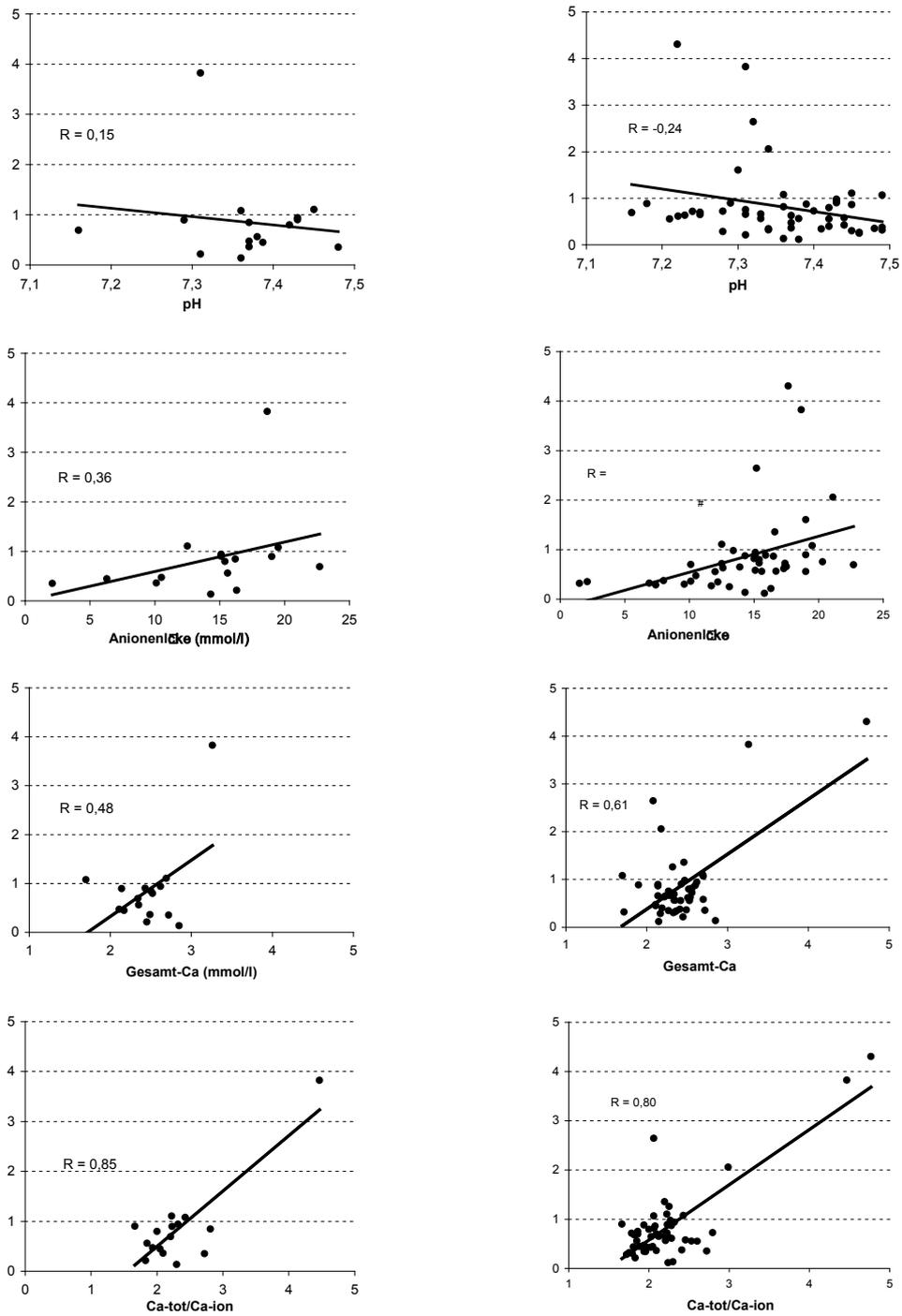


Abbildung 20: Korrelationen von Citrat/pH, Citrat/Anionenlücke, Citrat/Gesamt-Kalzium, Citrat/Kalzium-Ratio; links: 3.Tag, rechts: alle erhobenen Werte

6.9 Kasuistik

Eine der von uns behandelten Patientinnen (65 Jahre, weiblich, APACHE II:31) entwickelte im Rahmen der Behandlung mit der Citrat-CVVH eine schwerwiegende metabolische Azidose, aufgrund derer die Patientin auf eine konventionelle CVVH mit Bicarbonat umgestellt wurde. Allerdings blieb die als schwerwiegende Komplikation zu beurteilende metabolische Azidose auch nach Umstellung bestehen, bis die Patientin dann 6 Tage nach Behandlungsbeginn bzw. 2 Tage nach Umstellung auf Bicarbonat an einer katecholaminrefraktären Kreislaufinsuffizienz verstarb. Um die Situation der Patientin differenzierter beurteilen zu können, sollte man die Anamnese der Patientin genauer betrachten. Diese beinhaltet eine nicht alkoholische Steatosis hepatis, Zustand nach einer Oesophagusvarizenblutung, Zustand nach einer Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stents, ein Hepatorenales Syndrom sowie einen Leberausfall, der sich im Verlauf der Behandlung auf der Intensivstation entwickelte. Die Metabolisierung des infundierten Citrats, welches die effektive Antikoagulation bewirkt, erfolgt zu einem überwiegenden Anteil in der Leber und zu einem geringeren Anteil im Skelettmuskel. Dies erklärt auch die schlechte Situation der beschriebenen Patientin. Im beschriebenen Fall akkumulierte aufgrund des Leberausfalls Citrat mit Anstieg der Anionenlücke. Aufgrund der fehlenden Bereitstellung von Bikarbonat wurde die metabolische Azidose ungenügend ausgeglichen. Durch die steigende Citratkonzentration (ionisiert) steigt auch die Anionenlücke. Während nun Citrat und ionisiertes Kalzium Komplexe bilden, sinkt der Spiegel ionisierten Kalziums. Durch die Kalziumsubstitution und Komplexbildung des Kalziums an Citrat erklärt sich die steigende Gesamt-Kalzium-Konzentration. Dies hat zur Folge, dass auch die Kalzium-Ratio ($\text{Ca}_{\text{gesamt}}/\text{Ca}_{\text{ionisiert}}$) ansteigt [22].

Eine schwere Citratintoxikation gilt eher als Einzelfall bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder Leberausfall. Jedoch behandelten wir auch andere Patienten mit ähnlicher Ausgangssituation bezüg-

Ergebnisse

lich der Leberfunktion, bei denen es nicht zu einer vergleichbaren Citratintoxikation kam, z. B. Patienten Nr. 9, 12, 15.

Es ist allerdings von besonderer Wichtigkeit, diese oben beschriebene Komplikation als solche zu kennen, um reagieren zu können und auf eine Bikarbonat gepufferte CVVH umzustellen.

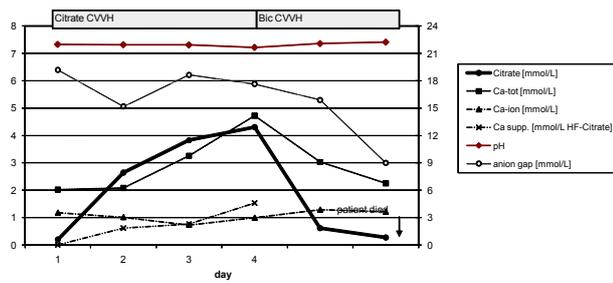


Abbildung 21: Verlauf der Behandlungsparameter während Citrat-CVVH im Vergleich zur Bikarbonat gepufferten CVVH

7 Diskussion

Das akute Nierenversagen ist eine schwere und häufige Komplikation auf der Intensivstation. Schwer kranke Patienten entwickeln im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung als häufige Komplikation ein Multiorganversagen, welches nicht selten mit einem akuten Nierenversagen vergesellschaftet ist (48 % aller an Multiorganversagen erkrankten Patienten zeigten eine Niereninsuffizienz) [40]. Die Behandlung des akuten Nierenversagens auf der Intensivstation besteht heute aufgrund der hämodynamischen Instabilität der Patienten und der Möglichkeit der parenteralen Ernährung häufig in der Anwendung kontinuierlicher Nierenersatzverfahren, wobei sich die venösen gegenüber den arteriellen kontinuierlichen Nierenersatzverfahren in den letzten Jahren aufgrund der besseren Effizienz immer mehr durchgesetzt haben [41].

Die CVVH stellt heute ein etabliertes Verfahren in der Behandlung von Patienten mit akutem Nierenversagen auf der Intensivstation dar [41,42]. Trotz des Einsatzes extrakorporaler Nierenersatzverfahren wie der CVVH ist die Letalität des akuten Nierenversagens auf der Intensivstation hoch und wird in verschiedenen Studien mit bis zu 90% angegeben [1,8,41]. Auch der medizinische Fortschritt der letzten fünfzig Jahre und die Weiterentwicklung der möglichen Therapieverfahren in diesem Bereich hat nicht dazu geführt, dass sich die Mortalität der schwerstkranken Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen wesentlich verbesserte [1,8]. Vielmehr hängt die Mortalität und somit die Prognose des Patienten vor allem von dem Zeitpunkt des Auftretens des akuten Nierenversagens sowie von dem Zeitpunkt des Beginns der Nierenersatztherapie ab [8,43].

Inwieweit extrakorporale Nierenersatzverfahren die Gesamtprognose von Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen beeinflussen können und inwieweit die Behandlungsmodalität des extrakorporalen Verfahrens eine Rolle spielt, ist bis heute nicht hinreichend geklärt und wird Gegenstand weiterer Studien sein. Sehr wohl entscheidend für

die Prognose des behandelten Patientenkollektivs ist jedoch die Qualität des jeweils eingesetzten Verfahrens. Ronco et al. zeigten 2000 den Einfluss verschiedener Ultrafiltrationsraten auf das Überleben kritischer Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen. Steigende Dialyседosis, gemessen als steigende Ultrafiltration, verbesserte die Überlebensrate der Patienten mit akutem Nierenversagen [14]. Im Gegensatz hierzu konnten Bonventre et al. 2008 zeigen, dass eine intensivere Nierenersatztherapie mit höheren Dialyседosen weder die Mortalität senken konnte noch das akute Nierenversagen verbessern konnte. Hierzu verglichen sie in einer groß angelegten randomisierten Studie 1124 Patienten, die in zwei Untersuchungsgruppen eingeteilt wurden und jeweils entweder mit intermittierender Hämodialyse bei hämodynamisch stabilen Kreislaufverhältnissen oder mit kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration bei instabilen Kreislaufverhältnissen therapiert wurden. In der Kontrollgruppe wurden die Patienten entweder intermittierend dreimal pro Woche hämodialysiert oder mit kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration bei einer Flussrate von 20 ml/kg Körpergewicht therapiert. In der Untersuchungsgruppe wurde eine intensivere Dialyседosis gewählt (sechsmal pro Woche Hämodialyse oder eine CVVH bei einer Flussrate von 35 ml/kg Körpergewicht). Die Mortalitätsrate, berechnet an Tag 60 nach Therapiebeginn, lag in der Kontrollgruppe bei 53,6 % und in der Untersuchungsgruppe bei 51,5 %. In Bezug auf das Wiedererlangen der Nierenfunktion oder auf die Länge der Nierenersatztherapie zeigten sich keine Unterschiede in beiden Gruppen, so dass insgesamt in dieser Studie festgestellt werden konnte, dass eine intensivere Nierenersatztherapie keinen Einfluss auf die Mortalität oder auf das Wiedererlangen der Nierenfunktion hat [44].

In der hier dargestellten Studie konzentrierten wir uns auf einen weiteren wichtigen Faktor der kontinuierlichen Nierenersatztherapie bei schwerstkranken Intensivpatienten, die Antikoagulation. Bei der bisher als Standard verwendeten CVVH-Behandlung wird zur Antikoagulation systemisch wirksames Heparin eingesetzt. Dies beinhaltet allerdings verschiedene Risiken, wie etwa die Entstehung einer Heparin induzier-

ten Thrombozytopenie oder die erhöhte Blutungsneigung des behandelten Patienten, der aufgrund von Voroperationen oder Vorerkrankungen (Gastrointestinalblutung, Sepsis mit disseminierter intravasaler Gerinnung, etc.) bei Einsatz von systemisch wirksamen Antikoagulantien einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt ist. Im Gegensatz zu dieser systemischen Antikoagulation mit Heparin benutzten wir Citrat als regionales Antikoagulans, um somit diesen Komplikationen vorzubeugen. Da Citrat bisher nur in einzelnen Studien mit verschiedenen, teilweise komplizierten Behandlungsregimen eingesetzt wurde, war das Ziel unserer Studie, ein möglichst einfach zu etablierendes Verfahren der kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit regionaler Antikoagulation zu erproben, um neben dem bisher bestehenden Standardverfahren mit systemischer Antikoagulation den Intensivpatienten eine Nierenersatztherapie zu ermöglichen, die aufgrund Ihrer besonderen Situation (postoperativ erhöhte Blutungsgefahr, Sepsis mit DIC) nicht mit einer systemischen Antikoagulation behandelt werden können. Hierbei kam es uns besonders darauf an, ein Verfahren zu entwickeln, das sich mit der gegebenen Apparatur mit wenig Modifikation leicht praktikabel durchführen lässt.

Neben der leichten Durchführbarkeit standen effektive Antikoagulation, stabiler Säure-Base-Haushalt, stabiles ionisiertes Kalzium sowie gute Harnstoffclearance im Vordergrund unserer Betrachtung.

Wir behandelten im Zeitraum vom 07.11.2002 bis zum 14.12.2006 26 Patienten mit akutem Nierenversagen auf der Intensivpflegestation mit einer Citrat-CVVH und konnten bei leichter Durchführung die Behandlung in den Stationsalltag integrieren. Mit einer Ausnahme (siehe weiter unten) stellte sich die Behandlung der Patienten komplikationslos dar.

7.1 Antikoagulation

Um eine effektive Antikoagulation zu erreichen, sollte das ionisierte Kalzium im extrakorporalen Kreislauf unter 0,4 mmol/l liegen [32]. Dies kann mit einer Citrat-Konzentration von 6 mmol/l bezogen auf das Plasmavolumen erreicht werden. Die unten gezeigte graphische Darstellung beschreibt diesen Sachverhalt [33].

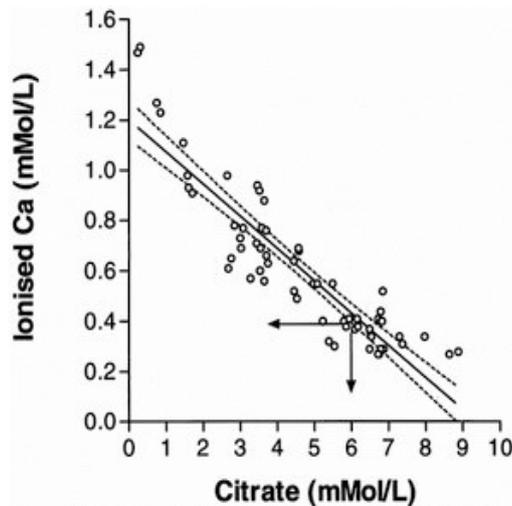


Abbildung 22: Serumcitratkonzentration in Bezug auf die Kalziumkonzentration (ionisiert), Nuthall et al., 2002

Palsson et al. erreichten 1999 mit einem Blutfluss von 180 ml/h und einem Substitutfluss von 2000 ml/h (Citrat: 13 mmol/L) eine theoretisch errechnete Citratkonzentration von 2 mmol/L im Serum des Patienten. In ihrer Studie wurde die Kalziumkonzentration nach Filterpassage nicht bestimmt, müsste jedoch bei 2 mmol Citrat /1 Liter Blut über der anzustrebenden 0,4 mmol/L ionisierten Kalziums im Serum liegen. Die erreichten Filterlaufzeiten ($29,5 \pm 17,9$ Stunden) waren nicht optimal, so dass im Diskussionsteil der Arbeit der Einsatz höherer Substituatmengen bzw. ein niedrigerer Blutfluß geplant wurden, um somit die Citratkonzentration im Serum zu steigern, die Konzentration ionisierten Kalziums zu senken und bessere Filterlaufzeiten erzielen zu können [5].

In unserer Studie setzten wir Citrat (13 mmol/l im Substitut) als Antikoagulans und gleichzeitig als Puffersubstanz ein. Dieses infun-

dierte Citrat bildet mit ionisiertem Kalzium einen Komplex und entzieht dieses somit der Gerinnungskaskade. Mit einem konstanten Blutfluss-Substitutfluss-Verhältnis von 3:1 erreichten wir eine Citratkonzentration von 4,3 mmol/l im Vollblut, woraus sich bei einem angenommenen Hämatokrit von 33% eine erwartete Serumcitratkonzentration von 5,4 mmol/l ergibt.

$$K_{Plasma} = K_{Vollblut} \times 1 + \frac{Hkt}{100} \times 0,94$$

$$\underline{\underline{5,4 \text{ mmol}}} = 4,3 \text{ mmol} \times 1 + \frac{33}{100} \times 0,94$$

Mit $0,23 \pm 0,043$ mmol/l lag das extrakorporale ionisierte Kalzium unserer Patienten im Mittel gering unter dem erwarteten Wert von 0,4 mmol/l und war damit ausreichend für eine effektive Antikoagulation hin. Dies äußerte sich auch in der gemessenen ACT, welche extrakorporal im Mittel bei $280 \pm 137,7$ Sekunden und im Blutkreislauf des Patienten bei $116 \pm 29,38$ Sekunden lag. Die mittlere Filterlaufzeit in unserer Studie lag mit $52 \pm 17,6$ Stunden im Vergleich zu anderen Studien in einem guten Bereich. Palsson et al. erreichten 1999 eine mittlere Filterlaufzeit von $29,5 \pm 17,9$ Stunden, Hofmann et al. $45,4 \pm 24,5$ Stunden, Mitchell et al. $26 \pm 1,6$ Stunden [5].

Das Citrat im Serum der CVVH-Patienten lag im Mittel bei $0,69 \pm 0,39$ mmol/l weit über dem der Kontrollgruppen (gesunde Probanden: $0,08 \pm 0,016$ mmol/l; CAPD Patienten: $0,11 \pm 0,02$ mmol/l), was einerseits auf die kontinuierliche Citratzufuhr und andererseits auch auf die teilweise eingeschränkte Metabolisierungsrate der Patienten zurückzuführen ist. Auch Kramer et al. zeigten stark erhöhte Serumcitratkonzentrationen von $1,60 \pm 0,50$ mmol/L bei Patienten mit Leberzirrhose und $1,01 \pm 0,39$ mmol/L bei Patienten ohne Leberzirrhose unter Therapie mit Citrat [45]. Apsner et al. zeigten 1997 Serumcitrat Spiegel von $1,72 \pm 0,2$ mmol/L unter Citrattherapie [46].

In unserer Studie hatten die erhöhten Citratspiegel der Patienten nach Messungen uns bekannter Parameter des Säure-Basen-Haushaltes (pH, BE, Elektrolyte) sowie der Gerinnung (ACT, aPTT, Kalzium) keine negativen Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf.

7.2 Säure-Basen-Haushalt

Ein wesentliches Ziel der Nierenersatztherapie bei akutem Nierenversagen ist die Stabilität des Säure-Base-Haushaltes, was sich auch in der Tatsache äußert, dass dem Patienten in jeder Form der CVVH-Therapie eine Puffersubstanz verabreicht wird. Heering et al. untersuchten 1999 in einer prospektiven Kohortenstudie vergleichend drei verschiedene Puffer (Laktat, Bikarbonat und Acetat) mit der Fragestellung, welcher dieser Puffer bei Nierenersatztherapie am geeignetesten sei. Sie stellten fest, dass mit Laktat- und mit Bikarbonatpuffer ein schnellerer Ausgleich einer metabolischen Azidose erzielt werden konnte, als es mit Acetat der Fall war [21].

In unserer Studie wirkte das als Antikoagulans eingesetzte Citrat gleichzeitig auch als einzige Puffersubstanz, was eine zusätzliche Applikation von Puffer in anderer Form (Laktat, Acetat, Bicarbonat) überflüssig machte. Auch ohne die Applikation eines zusätzlichen Puffers zeigten unsere Patienten einen stabilen Säure-Basen-Haushalt, womit das Ziel des Azidoseausgleichs bei unseren Patienten mit Citrat als alleinigem Puffer erfüllt wurde.

7.2.1 Citratakkumulation mit metabolischer Azidose

In vorangegangenen Studien beschrieben verschiedene Autoren den Einsatz von Citrat als Antikoagulans in der Nierenersatztherapie (CVVH, CVVHD) als sicheres Verfahren in Bezug auf den Säure-Base-Haushalt [47]. Allerdings berichtete Oberbauer 1998 über einen Patienten, der unter Citratantikoagulation mit einem pH von 7,44 vor Therapiebeginn innerhalb von zwei Stunden Therapie eine schwerwiegende metabolische Azidose mit einem pH von 7,19 entwickelte [48].

Zur Überprüfung des Säure-Base-Haushaltes der mit Citrat behandelten Patienten wurden in unserer Studie regelmäßig pH, BE, Anionenlücke, Bikarbonat sowie die Blutgasanalyse dokumentiert. Im Mittel stellte sich dabei der pH bei 13 der behandelten Patienten mit Werten von 7,37 bis 7,49 stabil im Normbereich dar. 5 Patienten zeigten jedoch im Mittel einen azidotischen pH zwischen 7,20 und 7,32. Zur weiteren Differenzierung der Ursache für die Azidose (respiratorisch, metabolisch) benötigt man weitere Laborparameter (BE, Bikarbonat, Anionenlücke, $p\text{CO}_2$), die in unserer Studie parallel bestimmt wurden. Hierbei stellte sich heraus, dass es sich bei 3 der 5 Patienten um eine respiratorische Azidose handelte, welche sich in einer Erhöhung des $p\text{CO}_2$ äußerte. Bei oben genannten Patienten lag der $p\text{CO}_2$ im Mittel über 60 mmHg. Bei 2 Patienten hingegen besteht ein Hinweis auf eine metabolische Azidose bei sehr hohen Citratwerten von bis zu 1,98 mmol/l, was bei diesen Patienten auch mit einem deutlich erniedrigten BE von Werten bis zu -10,1 einhergeht. Bei diesen beiden Patienten kommt als mögliche Ursache der metabolischen Azidose eine Leberfunktionsstörung in Betracht, da gerade diese beiden Patienten stark erhöhte Bilirubinwerte (14,43 mg/dl; 7,17 mg/dl) und stark erniedrigte Quickwerte (31 %; 18%) zeigten. Auch die GOT dieser Patienten war stark erhöht (898 U/l; 3230 U/l). Apsner et al. verglichen 1997 die Verstoffwechslung des Citrats von Patienten mit akutem Leberversagen mit dem Citrat lebergesunder Patienten. Patienten ohne Leberfunktionsstörung wiesen dabei ein mittleres Serumcitrat von $0,99 \pm 0,1$ mmol/l, Patienten mit akutem Leberversagen hingegen

einen mittleren Serumcitratwert von $1,73 \pm 0,2$ mmol/l auf. Gleichzeitig war die Gesamtkörperclearance auf 50% reduziert [46].

Eine Citratakkumulation, welche zu einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke führen kann, ist in der Nierenersatztherapie mit Citratantikoagulation eine wichtige Komplikation, der bei rechtzeitiger Erkennung mit Änderung der infundierten Citratdosis begegnet werden kann [49].

Hierbei ist jedoch besonders wichtig, diese Komplikation frühzeitig zu erkennen und somit auch entsprechend rechtzeitig reagieren zu können. Die Höhe des Serumcitratspiegels ist bei schwerstkranken Intensivpatienten nicht vorhersagbar. Kramer et al. zeigten 2003, dass Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten ohne Leberzirrhose nach einer zweistündigen Citratinfusion eine schlechtere Citrat-Metabolisierungsrate desselben und somit einen höheren Serumcitrat Spiegel hatten, wobei weder die Nierenfunktion noch der APACHE II-Score der Patienten den Citratmetabolismus beeinflussten. Die hier gemessene Gesamtkörper-Clearance für Citrat lag bei Patienten ohne relevante Leberinsuffizienz in einem Bereich zwischen 481 ml/min und 710 ml/min, die Halbwertszeit zwischen 33 min und 36 min. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion war die Gesamtkörper-Clearance annähernd halbiert (215 ml/min bis 340 ml/min) und die Halbwertszeit auf 50 – 69 min verlängert [45,46].

Als weiteren Faktor einer verminderten Citratclearance mit gleichzeitigem Abfall des ionisierten Serumkalziums und metabolischer Azidose beschrieben Gong et al. 2003 die schwere Hypoxämie (arterieller $pO_2 \leq 60$ mmHg). Auch eine verminderte Muskelperfusion bei Hypotonie wird als Ursache eines verminderten Citratmetabolismus diskutiert [50]. Ob dieser Zusammenhang klinisch relevant ist, wurde jedoch noch in keiner Studie belegt. Als weiterer Faktor, der auf die Citratclearance Einfluss nimmt, ist der Citratverlust über den CVVH-Filter zu nennen.

In unserer Studie zeigte sich, dass die Citratclearance der CVVH mit steigendem Substratfluss anstieg. Insgesamt blieb die Citratclearance der CVVH bei maximal 27,16 ml/min bei einem

Substratfluss von 3400 ml/h. Aufgrund der genannten Faktoren, die den Citratmetabolismus und somit die Gesamtkörper-Citratclearance beeinflussen, ist es besonders wichtig, dass während einer Citrat-CVVH-Therapie ein geeignetes Monitoring der relevanten Parameter zu Verfügung steht, um Komplikationen frühzeitig abwenden zu können.

Meier-Kriesche et al. verglichen 2001 161 Patienten (64% mit normaler Leberfunktion, 36% mit eingeschränkter Leberfunktion) mit und ohne Leberfunktionsstörung unter CVVHD-Therapie mit regionaler Citrat-Antikoagulation bezüglich ihres Kalziumhaushaltes mit besonderem Blick auf die Kalziumratio. Sie konnten zeigen, dass alle Patienten ohne Leberfunktionsstörung eine normale Kalzium-Ratio aufwiesen, während 33% der Patienten mit Leberfunktionsstörung eine signifikante Erhöhung der Kalzium-Ratio zeigten, was auf eine Citratakkumulation zurückzuführen ist [51]. Da allerdings nicht alle Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion auch erhöhte Serumcitratwerte zeigten, stellt sich die Frage, wie die Patienten identifiziert werden können, die tatsächlich eine Citratakkumulation entwickeln. Bislang gibt es in der Literatur keine validen Parameter der Leberfunktion, die eine relevante Citratakkumulation vorhersagen können.

In unserer Studie zeigte sich, dass die Leberfunktion, gemessen an der GOT, dem Bilirubin und der Thromboplastinzeit, im Trend mit der Höhe der Serumcitrat Spiegel korrelierten. Am besten korrelierte hierbei die Höhe des Citrat Spiegels mit der GOT ($R = 0,61$), mit dem Bilirubin ($R = 0,54$) sowie mit der Thromboplastinzeit ($R = 0,49$). Die Cholinesterase ($R = 0,12$) zeigte dagegen keine Korrelation. Eine genaue Vorhersage zur Frage der Citratakkumulation eines individuellen Patienten lässt sich anhand dieser Parameter nach unseren Daten nicht machen. Daraus wird deutlich, dass es zumindest gilt, zeitnah die Citratakkumulation zu erkennen. Da jedoch häufig Citrat Spiegel nicht zeitnah bestimmt werden können, werden häufig indirekte Parameter, wie pH, Anionenlücke, Gesamt-Kalzium oder Kalzium-Ratio als Indikator verwendet.

In unseren Untersuchungen zeigte sich, dass sowohl der pH ($R = -0,24$) als auch die Anionenlücke ($R = 0,39$) nur schlecht mit der Höhe des Serumcitratspiegels korrelierten und sich somit nicht als Indikator für einen gestörten Citratmetabolismus eigneten. Der Grund hierfür liegt möglicherweise in der zu großen Vielfalt der Faktoren, die den pH und die Anionenlücke des Patienten beeinflussen. Die Höhe der errechneten Kalzium-Ratio ($Ca_{\text{gesamt}}/Ca_{\text{ionisiert}}$) korrelierte am besten mit der Höhe des Serumcitratspiegels ($R = 0,81$) und ist somit am besten geeignet, eine Citratakkumulation frühzeitig zu erkennen. Aus diesem Grund und aufgrund der einfachen Bestimmung der Kalzium-Ratio ist es sinnvoll, diese als Verlaufskontrolle während einer Citrat-CVVH-Therapie einzusetzen. Die von uns behandelten Patienten zeigten mit einer Ausnahme kein Anzeichen von Citratakkumulation (siehe gesonderte Betrachtung auf Seite 77).

7.2.2 Metabolische Alkalose

Aufgrund der Tatsache, dass Citrat als Pufferbase fungiert und aufgrund des unterschiedlichen Pufferbasenbedarfs des schwerstkranken Patienten, kann es neben der metabolischen Azidose auch aufgrund zu hoher Menge metabolisierten Citrats zu einer metabolischen Alkalose kommen.

Morgera et al. verglichen 2004 in einer prospektiven Beobachtungsstudie den Einsatz von Citrat als Antikoagulans bei CVVHD mit dem Einsatz von Heparin bei CVVHD. Sie stellten bei 50% der mit Citrat-CVVHD behandelten Patienten im Verlauf der Therapie eine schwere metabolische Alkalose fest [52].

In unserer Studie kam es bei keinem Patienten zu einer relevanten metabolischen Alkalose.

7.3 Clearance (Effektivität)

Das Überleben intensivpflichtiger schwerstkranker Patienten mit akutem Nierenversagen hängt eng mit der Effektivität des Therapieverfahrens zusammen. Ronco et al. zeigten 2000 den Einfluss verschiedener Ultrafiltrationsraten auf das Überleben kritischer Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen. Steigende Dialysedosis, gemessen als steigende Ultrafiltration, verbesserte die Überlebensrate der Patienten mit akutem Nierenversagen [14].

Im Gegensatz hierzu konnten Bonventre et al. 2008 zeigen, dass eine intensivere Nierenersatztherapie mit höheren Dialysedosen weder die Mortalität senken konnte noch das akute Nierenversagen verbessern konnte [44]. Ob die Dialysedosis tatsächlich einen Einfluss auf das Outcome der Patienten hat, wird Gegenstand zukünftiger Studien sein. Wir wählten in unserer Studie einen Umsatz von bis zu 3400ml/h je nach Körpergröße und -gewicht des Patienten, der berücksichtigt, dass im Prädilutionsmodus ca. 30% Ultrafiltrationsverlust (siehe Grafik) auftritt, und lagen mit der errechneten und gemessenen Clearance-Rate im angestrebten Bereich. Mit diesen hohen Umsätzen

in der Behandlung unserer Patienten konnten wir eine effektive Nierenersatztherapie gewährleisten. Die hierdurch erhöhte Citratzufuhr hatte nach unseren Messungen von pH, BE und Anionenlücke keinen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Patienten.

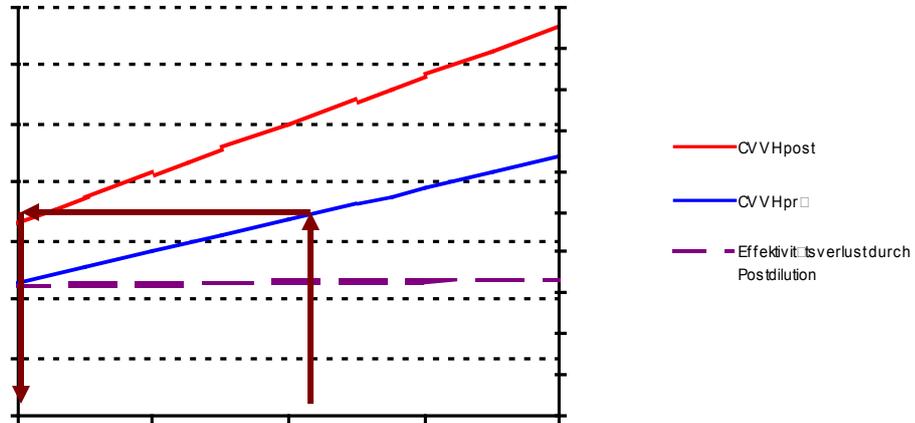


Abbildung 23: Darstellung des Effektivitätsverlustes von CVVH im Prädilutionsmodus im Vergleich zur CVVH im Postdilutionsmodus

7.4 Zusammenfassung

Für die kontinuierliche Nierenersatztherapie bei akutem Nierenversagen von Intensivpatienten mit erhöhtem Risiko für Blutungskomplikationen gibt es verschiedene Möglichkeiten der Behandlung. Es gibt allerdings noch keinen allgemein anerkannten Standard in der Nierenersatztherapie mit regionaler Citrat-Antikoagulation für oben genannte Patienten, obwohl bereits verschiedene Verfahren erprobt wurden. Bei den meisten Verfahren wird dem Patienten bisher Natriumcitrat als Antikoagulans getrennt von der Pufferlösung zugeführt, was sowohl ein Ungleichgewicht im Natriumhaushalt des Patienten als auch eine mangelnde Clearance zur Folge haben kann [37,38,53]. Unser Ziel war es, ein Verfahren zu etablieren, das sowohl einfach in der Durchführung ist als auch eine Stabilität des Säure-Basen-Haushaltes und Elektrolythaushaltes gewährleistet, um eine adäquate Therapie zu ermöglichen. Mit dem hier vorgestellten Verfahren erreichten wir eine effektive Antikoagulation, stabiles Säure-Base-Gleichgewicht und stabiles ionisiertes Calcium sowie Magnesium, gute Clearanceraten im Bereich der aktuellen Empfehlungen (im Durchschnitt 29 ml/min) sowie eine auch in der Praxis leicht Handhabung. Hervorzuheben ist jedoch die Wichtigkeit der Überwachung der Therapie, um einer möglichen Citratakkumulation entgegenzuwirken und somit eine mögliche metabolische Entgleisung zu verhindern. Hierzu eignet sich besonders die errechnete Kalzium-Ratio ($Ca_{\text{gesamt}}/Ca_{\text{ionisiert}}$), da diese in hohem Maße mit der Höhe des Serumcitratpiegels korreliert ($R = 0,80$) und somit eine Citratakkumulation frühzeitig erkennen lässt. Wir können nach unseren Daten diese als Verlaufskontrolle während einer Citrat-CVVH-Therapie empfehlen.

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass das von uns vorgestellte Verfahren für das besondere Patientenkollektiv mit erhöhter Blutungsgefährdung eine sinnvolle und insbesondere leicht zu etablierende Therapieoption darstellt.

8 Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated Clotting Time
ANV	Akutes Nierenversagen
CAPD	Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CAVH	Kontinuierliche arteriovenöse Hämofiltration
CVVH	Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse
CVVHDF	Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration
HVCRRT	Kontinuierliche Nierenersatztherapie mit hohen Volumina

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkollektiv	38
Tabelle 2: Patientenkollektiv	40
Tabelle 3: Behandlungszeiträume des Patientenkollektivs	41
Tabelle 4: HF-Citrat-Lösungen.....	46
Tabelle 5: APACHE II, Herzfrequenz und ihre Gewichtung	52
Tabelle 6: APACHE II, Altersgruppen und ihre Gewichtung.....	53
Tabelle 7: APACHE II, zusätzliche Punkteverteilung	53
Tabelle 8: Gerinnung	58
Tabelle 9: Behandlungszeitraum.....	59
Tabelle 10: Behandlungsparameter und Clearances	62
Tabelle 11: Leberwerte im Vergleich zum Serumcitrat Spiegel	63
Tabelle 12: Säure-Base-Haushalt.....	67
Tabelle 13: Kalzium	68
Tabelle 14: Citrat-Kontrollgruppe, Gesunde Probanden	71
Tabelle 15: Citrat-Kontrollgruppe, CAPD-Patienten	72
Tabelle 16: Citrat Spiegel im Vergleich.....	74

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mortalität von Patienten mit akutem Nierenversagen.....	3
Abbildung 2: RIFLE-Klassifikation, Kellum et al. 2003	4
Abbildung 3: CVVH im Postdilutionsmodus	15
Abbildung 4: CVVH im Prädilutionsmodus	15
Abbildung 5: Schematische Darstellung CVVHD	17
Abbildung 6: Flusschema der Citrat-CVVH	34
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Citrat-CVVH.....	35
Abbildung 8: CVVH-System in der Anwendung am Krankenbett.....	44
Abbildung 9: Schlauchsystem	45
Abbildung 10: ACTester	51
Abbildung 11: Filterlaufzeiten.....	60
Abbildung 12: Harnstoff-, Kreatinin-, β_2 -Mikroglobulin- und Citrat- Clearance in Bezug auf verschiedene Substitutionsflüsse	61
Abbildung 13: Korrelationen von Citrat/GOT, Citrat/Bilirubin, Citrat/Cholinesterase und Citrat/Thromboplastinzeit.....	65
Abbildung 14: Säure-Basen-Haushalt.....	66
Abbildung 15: Ionisiertes Calcium der Patienten und des extrakorporalen Systems im Mittel.....	69
Abbildung 16: ACT der Patienten und ACT des extrakorporalen Systems im Mittel.....	70
Abbildung 17: Magnesiumspiegel aller behandelten Patienten im Verlauf der Behandlung	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 18: Citratspiegel aller Patienten im Verlauf der Citrat-CVVH- Behandlung.....	73
Abbildung 19: Citrat im Serum von gesunden Probanden	74
Abbildung 20: Korrelationen von Citrat/pH, Citrat/Anionelücke, Citrat/Gesamt-Kalzium, Citrat/Kalzium-Ratio; links: 3.Tag, rechts: alle erhobenen Werte.....	76
Abbildung 21: Verlauf der Behandlungsparameter während Citrat- CVVH im Vergleich zur Bikarbonat gepufferten CVVH	78
Abbildung 22: Serumcitratkonzentration in Bezug auf die Kalziumkonzentration.....	82
Abbildung 23: Darstellung des Effektivitätsverlustes von CVVH im Prädilutionsmodus im Vergleich zur CVVH im Postdilutionsmodus	90

11 Literatur

- 1 Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL: Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005;118:827-832.
- 2 Mehta R: Anticoagulation strategies for continuous renal replacement therapies: What works? *American Journal of Kidney Diseases* 1996;28:S8-S14.
- 3 Abramson S, Niles JL: Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8:701-707.
- 4 Hocken AG, Hurst PL: Citrate regional anticoagulation in haemodialysis. *Nephron* 1987;46:7-10.
- 5 Palsson R, Niles JL: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999;55:1991-1997.
- 6 Kellum JA: Defining acute renal failure: The rifle criteria: Acute Dialysis Quality Initiative, 2nd International Consensus Conference 2003.
- 7 Grabensee B: *Nephrologie*. Thieme, 2002.
- 8 Hörl WH: *Wiener Klinische Wochenschrift* 2005.
- 9 Siegenthaler W: *Lehrbuch der inneren medizin*. Thieme, 2001.
- 10 Kuhlmann U, Walb, D., Luft, F. C.: *Nephrologie*. Thieme, 2003.
- 11 Samtleben W, Blumenstein M: [indications for and selection of dialysis methods in acute and chronic renal failure including continuous methods]. *Internist (Berl)* 1999;40:3-12.
- 12 Kleophas W, Haastert B, Backus G, Hilgers P, Westhoff A, van Endert G: Long-term experience with an ultrapure individual dialysis fluid with a batch type machine. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3118-3125.
- 13 Clark WR, Henderson LW: Renal versus continuous versus intermittent therapies for removal of uremic toxins. *Kidney Int Suppl* 2001;78:S298-303.

- 14 Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30.
- 15 Reetze-Bonorden P, Bohler J, Keller E: Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy. Pharmacokinetic and therapeutic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:362-379.
- 16 Kindgen-Milles D: Medikamentendosierung während kontinuierlicher und intermittierender nierenersatztherapie. *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* 2001.
- 17 Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P: High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:978-986.
- 18 Lowrie LH: Renal replacement therapies in pediatric multiorgan dysfunction syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;14:6-12.
- 19 Flynn JT: Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 2002;17:61-69.
- 20 Heering P: Kontinuierliche hämofiltration- mehr als ein therapieverfahren für das akute nierenversagen. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 2001.
- 21 Heering P, Ivens K, Thumer O, Morgera S, Heintzen M, Passlick-Deetjen J, Willers R, Strauer BE, Grabensee B: The use of different buffers during continuous hemofiltration in critically ill patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1999;25:1244-1251.
- 22 Oudemans-van Straaten HM: Review and guidelines for regional anticoagulation with citrate in continuous hemofiltration NVIC Committee Nephrology and Intensive Care, 2003.
- 23 Karow T, Lang-Roth, R.: Allgemeine und spezielle pharmakologie und toxikologie. Thomas Karow, 2003.
- 24 Hetzel GR, Sucker C: The heparins: All a nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2036-2042.
- 25 Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, Santamaria JD: A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 1999;27:2224-2228.

- 26 Muhl E, Siemens H-J, Kujath P, Bruch H-P: Therapy and monitoring of heparin-induced thrombocytopenia type ii in critically ill patients during continuous venovenous hemodiafiltration: Comparison of aptt and ecarin clotting time for monitoring of r-hirudin therapy. *J Intensive Care Med* 2002;17:34-40.
- 27 Akashi K, Masui Y, Soma K, Kawada T, Takahashi Y, Yamanaka I, Inokuchi S, Sugiyama M: Clinical trial of argatroban, a direct thrombin inhibitor, as an anticoagulant in cardiopulmonary support and apheresis in emergency patients: A preliminary report. *Journal of Artificial Organs* 2002;5:223-227.
- 28 Murray PT, Reddy BV, Grossman EJ, Hammes MS, Trevino S, Ferrell J, Tang I, Hursting MJ, Shamp TR, Swan SK: A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004;66:2446-2453.
- 29 Akizawa T, Koshikawa S, Ota K, Kazama M, Mimura N, Hirasawa Y: Nafamostat mesilate: A regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. *Nephron* 1993;64:376-381.
- 30 Gordon LA, Perkins HA, Richards V: Studies in regional heparinization. I. The use of simultaneous neutralization with protamine; preliminary studies. *N Engl J Med* 1956;255:1025-1029.
- 31 Hory B, Cachoux A, Toulemonde F: Continuous arteriovenous hemofiltration with low-molecular-weight heparin. *Nephron* 1985;41:125.
- 32 Calatzis A, Toepfer M, Schramm W, Spannagl M, Schiffel H: Citrate anticoagulation for extracorporeal circuits: Effects on whole blood coagulation activation and clot formation. *Nephron* 2001;89:233-236.
- 33 Nuthall G, Skippen P, Daoust C, Al-Jofan F, Seear M: Citrate anticoagulation in a piglet model of pediatric continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2002;30:900-903.
- 34 Hofbauer R, Moser D, Frass M, Oberbauer R, Kaye AD, Wagner O, Kapiotis S, Druml W: Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int* 1999;56:1578-1583.
- 35 Bos JC, Grooteman MP, van Houte AJ, Schoorl M, van Limbeek J, Nube MJ: Low polymorphonuclear cell degranulation during citrate anticoagulation: A comparison between citrate and heparin dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1387-1393.

- 36 Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM: Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990;38:976-981.
- 37 Macdonald D, Martin R: Use of sodium citrate anticoagulation in a pediatric continuous venovenous hemodialysis patient. *Anna J* 1995;22:327-328.
- 38 Kutsogiannis DJ, Mayers I, Chin WD, Gibney RT: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 2000;35:802-811.
- 39 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: Apache ii: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829.
- 40 Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrere JS: Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985;120:1109-1115.
- 41 Schaefer RM, Barenbrock, M., Teschner, M., Bahner, U.: Extrakorporale therapieverfahren bei akutem nierenversagen. *Medizinische Klinik* 2000;95:273-278.
- 42 Bihorac A, Ross EA: Continuous venovenous hemofiltration with citrate-based replacement fluid is safe and efficacious (poster su-po888). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:730A; Brooks G: Anticoagulation in continuous veno-venous haemofiltration. *Nurs Crit Care* 2000;5:200-204.
- 43 Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T: Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. Late. *Intensive Care Med* 1999;25:805-813.
- 44 Bonventre JV: Dialysis in acute kidney injury--more is not better. *N Engl J Med* 2008;359:82-84.
- 45 Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C, Gangl A: Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:2450-2455.
- 46 Apsner R, Schwarzenhofer M, Derfler K, Zauner C, Ratheiser K, Kranz A: Impairment of citrate metabolism in acute hepatic failure. *Wien Klin Wochenschr* 1997;109:123-127.
- 47 Finkel KW, Foringer JR: Safety of regional citrate anticoagulation for continuous sustained low efficiency dialysis (c-sled) in critically ill patients. *Ren Fail* 2005;27:541-545.

- 48 Oberbauer R, Fabrizii V, Druml W, Mayer G: Acute acid-base disorder during plasma immunoadsorption treatment using citrate anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1581-1582.
- 49 Meier-Kriesche HU, Finkel KW, Gitomer JJ, DuBose TD, Jr.: Unexpected severe hypocalcemia during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:e8.
- 50 Gong D, Ji D, Xu B, Xie H, Liu Y, Li L: Regional citrate anticoagulation in critically ill patients during continuous blood purification. *Chin Med J (Engl)* 2003;116:360-363.
- 51 Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, DuBose T: Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 2001;29:748-752.
- 52 Morgera S, Scholle C, Voss G, Haase M, Vargas-Hein O, Krausch D, Melzer C, Rosseau S, Zuckermann-Becker H, Neumayer HH: Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: Single-center experience. *Nephron Clin Pract* 2004;97:c131-136.
- 53 Thoenen M, Schmid ER, Binswanger U, Schuepbach R, Aerne D, Schmidlin D: Regional citrate anticoagulation using a citrate-based substitution solution for continuous venovenous hemofiltration in cardiac surgery patients. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:108-114.

12 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. B. Grabensee für die Bereitstellung des Themas und die stets gute Betreuung. Außerdem danke ich Herrn Professor Dr. med. L. C. Rump für die Weiterführung der Betreuung meiner Dissertation. Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Betreuern Herrn Dr. med. Michael Schmitz sowie Herrn Dr. med. Gerd Hetzel für die ausgesprochen gute Betreuung und die stete Hilfestellung bei Konzeption, Durchführung und Auswertung der Studie herzlich bedanken. Darüber hinaus danke ich den Mitarbeitern des nephrologischen Labors, ganz besonders Frau H. Schwarz, die mich in die Methoden eingearbeitet haben und mir bei Fragen immer zur Seite stand. Mein Dank gilt ganz besonders den Patientinnen und Patienten und deren Angehörigen, die an dieser Studie teilgenommen haben. Außerdem danke ich den Ärzten, Schwestern und Pflegern der Dialyseabteilung sowie der internistischen Intensivstationen der MNR-Klinik der Universität Düsseldorf für die kollegiale Zusammenarbeit. Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester für die große Unterstützung und das Verständnis bedanken.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Gediz Taskaya

Geburtsdatum 27.3.1981

Geburtsort Krefeld

Schulische Ausbildung

1987 – 1991 Grundschule Buscher-Holzweg,
Krefeld

1991 – 2000 Ricarda-Huch-Gymnasium, Krefeld
Abitur 2000

Zivildienst

2000 – 2001 Rheinische Schule für körperlich
Behinderte, Krefeld

Studium

2001 – 2008 Studium der Humanmedizin an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Ärztliche Prüfung im November
2008
Approbation im Januar 2009

Praktisches Jahr

2007 – 2008

Universitätsklinik Düsseldorf

Wahltertial Pädiatrie (Kinderonkologie, Allgemeine pädiatrische Notfallambulanz)

Innere Medizin (Nephrologie, Gastroenterologie)

Chirurgie (Allgemeine chirurgische Notfallambulanz, Herz-Thoraxchirurgie, Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie)

Veröffentlichungen

Citrate Plasma Levels in Patients Under Regional Anticoagulation in Continuous Venovenous Hemofiltration, *American Journal of Kidney Diseases*, Volume 48, Issue 5, Pages 806-811, G. Hetzel, G. Taskaya, C. Sucker, M. Hennersdorf, B. Grabensee, M. Schmitz, 2006

Continuous venovenous haemofiltration using a citrate buffered substitution fluid, *Anaesthesia and intensive care*, Volume 35, Issue 4, Pages 529-535, M. Schmitz, G. Taskaya, J. Plum, M. Hennersdorf, C. Sucker, B. Grabensee, G. R. Hetzel, 2007

Düsseldorf im Februar 2011

Zusammenfassung

Für die kontinuierliche Nierenersatztherapie bei akutem Nierenversagen von Intensivpatienten mit erhöhtem Risiko für Blutungskomplikationen gibt es verschiedene Möglichkeiten der Behandlung. Allerdings gibt es bisher noch keinen allgemein akzeptierten Standard in der Nierenersatztherapie mit regionaler Antikoagulation für oben genannte Patienten, obwohl verschiedene Verfahren erprobt wurden. Bei vielen dieser Verfahren wurde dem Patienten bisher Natriumcitrat als Antikoagulans getrennt von der Pufferlösung zugeführt, was sowohl ein Ungleichgewicht im Natriumhaushalt des Patienten als auch eine mangelnde Clearance zur Folge hatte [5].

Wir beschreiben ein Verfahren, welches in Anlehnung an das von Palsson und Niles beschriebene weiterentwickelt wurde.

Für die regionale Antikoagulation setzten wir eine Citrat gepufferte Substitutionslösung (Citrat 13 mmol/l, Natrium 140 mmol/l, Kalium 2 mmol/l, Magnesium 0,75 mmol/l, Chlorid 104,7 mmol/l, Glukose 1 g/l) in Prädilution mit konstantem Verhältnis von Blutfluss zu Dialysatfluss von 3 : 1 ein.

Nach einem ersten Vorlauf mit 12 Patienten (4 Patienten behandelt über 4 h, 4 Patienten über 8 h, 4 Patienten über 24 h) wurden 20 Patienten so lange behandelt, wie eine Indikation für eine kontinuierliche Nierenersatztherapie bestand ($13,3 \pm 11,1$ Tage).

Wir erreichten eine effektive Antikoagulation, stabiles Säure-Basen-Gleichgewicht und stabiles ionisiertes Kalzium, sowie Magnesium, gute Harnstoffclearance (im Durchschnitt 29 ml/min) sowie ein auch in der Praxis leicht durchführbares Verfahren.

Unter dieser Therapie kamen mit einer Ausnahme, die besonderer Betrachtung bedarf, weder Blutungskomplikationen noch Citratakkumulation vor.