

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. Pannen

**Sicherheit und Effektivität der hochvolumigen Citrat-
antikoagulierten kontinuierlichen veno-venösen
Hämodialyse**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Robert Kalb

2012

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

Gez.:

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

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

Korreferent: Herr PD Dr. med. T. Lögters

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Das akute Nierenversagen	1
1.2 Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin.....	3
1.3 Prinzip der Citrat-Antikoagulation	5
1.4 Fragestellung.....	7
2. Material und Methode	9
2.1 Patienten	9
2.2 Nierenersatztherapie (CVVHD)	9
2.3 Steuerung der Citrat-Antikoagulation	10
2.4 Datensatz	13
2.5 Statistik.....	14
3. Ergebnisse	15
3.1 Patienten	15
3.2 Dialyседosis	17
3.3 Filterstandzeit.....	19
3.4 Retentionswerte	20
3.5 Extrakorporale Citrat-Antikoagulation	21
3.6 Säure-Basen-Haushalt	23
3.7 Blutungskomplikationen	26
4. Diskussion	27
4.1 Patienten	27
4.2 Dialyседosis	27
4.3 Filterstandzeit.....	29
4.4 Retentionswerte	29
4.5 Extrakorporale Citrat-Antikoagulation	30
4.6 Säure-Basen-Haushalt	31
4.7 Blutungskomplikationen	32
5. Zusammenfassung	33
6. Literaturverzeichnis	34

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACVB	Aorto-coronarer Venen-Bypass
ANV	Akutes Nierenversagen
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BE	Base-Excess
Ci-Ca	Citrat-Kalzium
CVVHD	Kontinuierlich veno-venöse Hämodialyse
HIT II	Heparininduzierte Thrombozytopenie II
MW	Mittelwert
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pH	negativer dekadischer Logarithmus der H ⁺ -Ionenkonzentration
SD	Standardabweichung
SIRS	systemic inflammatory response syndrom

1. Einleitung

1.1 Das akute Nierenversagen

Das akute Nierenversagen bezeichnet die plötzlich einsetzende Verschlechterung der Nierenfunktion mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, der Akkumulation harnpflichtiger Substanzen wie Kreatinin und Harnstoff sowie, abhängig von Dauer und Schweregrad der Funktionseinschränkung, der Störung von Säure-Basen-Haushalt, Elektrolythaushalt und Wasserhaushalt [1].

Betrachtet man kritisch kranke Patienten auf der Intensivstation, so entwickeln bis zu 25 % ein akutes Nierenversagen (ANV). Die Letalität innerhalb dieser Gruppe liegt bei 15 – 60 % [2]. Das akute Nierenversagen kann man pathophysiologisch in das prä-, intra- und postrenale ANV unterteilen. Die Entstehung eines ANV wird durch eine Reihe von Begleiterkrankungen begünstigt. Hierzu zählen neben dem Alter eine bereits vorbestehende chronische Nierenfunktionseinschränkung, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Arteriosklerose und eine Leberfunktionsstörung [3].

Das prärenale Nierenversagen stellt im intensivmedizinischen Kollektiv mit etwa 50 % die Hauptentität dar. Ursächlich ist ein absoluter oder relativer intravasaler Volumenmangel, ein Abfall des Herzzeitvolumens oder eine Stenose der Nierenarterien. Dies führt zu einer Absenkung des renalen Perfusionsdruckes. Die Hauptursachen für den absoluten Volumenmangel sind eine Hämorrhagie oder eine inadäquate Volumentherapie, darüber hinaus kann jede Form des distributiven Schocks wie die Sepsis, die Anaphylaxie, der neurogene Schock, aber auch die dekompensierte Leberzirrhose einen relativen Volumenmangel auszulösen. Weitere Ursachen können eine medikamentös bedingte oder eine auf dem Boden eines kardiogenen Schocks auftretende Hypotension sein [4].

Das intrarenale Nierenversagen stellt die zweithäufigste Ursache für eine Nierenfunktionsstörung auf der Intensivstation dar. Die Ursachen der akuten interstitiellen Nephritis und der akuten Tubulusnekrose können Sepsis, Ischämie und toxisch-medikamentöse Interaktionen sein [4]. Besonders Röntgen-Kontrastmittel [5], Aminoglycosid-Antibiotika [6] und nichtsteroidale

antiinflammatorische Schmerzmittel sind bekannte Auslöser eines Nierenversagens.

Das postrenale Nierenversagen ist gerade im tumorchirurgischen und traumatischen Patientengut eine Ursache, welche durch geeignete bildgebende Diagnostik wie Sonographie oder Computertomographie auszuschließen ist. Auch der akzidentielle Verschluss eines liegenden Dauerkatheters zur Harnableitung stellt eine potenzielle Ursache für ein postrenales Nierenversagen dar, sofern das Problem nicht erkannt wird.

Die Einteilung des akuten Nierenversagens im Bezug auf seine Schwere und die Prognose erfolgt in der klinischen Praxis nach dem RIFLE – Score [7]. Die Einordnung erfolgt in drei Schweregrade, „Risk“, „Injury“ und „Failure“. Zusätzlich gibt es zwei prognostische Verlaufskategorien, „loss „ und „end-stage kidney disease“ (siehe Abbildung 1).

Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney (RIFLE) classification

Class	Glomerular filtration rate criteria	Urine output criteria
Risk	Serum creatinine $\times 1.5$	$< 0.5 \text{ ml/kg/hour} \times 6 \text{ hours}$
Injury	Serum creatinine $\times 2$	$< 0.5 \text{ ml/kg/hour} \times 12 \text{ hours}$
Failure	Serum creatinine $\times 3$, or serum creatinine $\geq 4 \text{ mg/dl}$ with an acute rise $> 0.5 \text{ mg/dl}$	$< 0.3 \text{ ml/kg/hour} \times 24 \text{ hours}$, or anuria $\times 12 \text{ hours}$
Loss	Persistent acute renal failure = complete loss of kidney function $> 4 \text{ weeks}$	
End-stage kidney disease	End-stage kidney disease $> 3 \text{ months}$	

Abbildung 1 zeigt den RIFLE- Score zur Klassifizierung des akuten Nierenversagens [gem. 7].

Dieser klinische Score korreliert dabei mit der Krankenhaussterblichkeit und der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. Die Letalität in Gruppe R ist 8,8 %, in Gruppe I 11,4 % und in Gruppe F 26,3 % [7]. Für das Kollektiv der kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation liegt die Sterblichkeit in Gruppe F allerdings mit über 60 % deutlich höher [16]. Diese Daten konnten in weiteren Evaluationsstudien bestätigt werden [8,9,16,17,18]. Mit der RIFLE Klassifikation liegt zum ersten Mal eine standardisierte Einteilung des akuten Nierenversagens vor, wodurch eine bessere Vergleichbarkeit von Interventionen im Rahmen von klinischen Studien gegeben ist.

1.2 Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin

Die Therapie des akuten Nierenversagens in der Intensivmedizin erfolgt heutzutage nach zwei grundsätzlichen Prinzipien. Die erste Option ist die klassische, in der chronischen Nierenersatztherapie angewandte, intermittierende Hämodialyse. Dabei wird über einen Zeitraum von 3 – 5 Stunden pro Behandlungssitzung das Blut des Patienten durch einen Hämofilter geleitet, in dem auf der Wasserseite der Kapillaren Dialysierflüssigkeit im Gegenstrom vorbeifließt. Der Stoffaustausch erfolgt dabei über die semipermeable Membran mittels Diffusion vom Ort der höheren Konzentration zum Ort der niedrigeren Konzentration. Bei Blutflussraten von > 300 ml/min und Frisch-Dialysatflüssen von bis zu 50 l/Stunde ist eine theoretische Clearance von > 200 ml/min für niedermolekulare Substanzen möglich. Damit handelt es sich bei der intermittierenden Hämodialyse um ein effektives Blutreinigungsverfahren, mit dem in kurzer Zeit niedermolekulare Substanzen eliminiert werden können. Voraussetzung ist ein guter vaskulärer Zugang sowie die nötige hämodynamische Stabilität zum Erreichen der hohen Blutflüsse.

Die zweite Option ist die kontinuierliche Nierenersatztherapie, bei der die Behandlung über einen Zeitraum von 24 Stunden pro Tag durchgeführt wird. Die Blutreinigung ist dabei sowohl nach dem Prinzip der Diffusion, also der Hämodialyse, als auch nach dem Prinzip der Konvektion als Hämofiltration oder als Kombination beider Techniken möglich. Die hierfür notwendigen Blutflüsse liegen mit 100–200 ml/min deutlich unter denen der intermittierenden Hämodialyse. Die Frisch-Dialysatflüsse liegen bei 2-4 l/h. Daraus ergibt sich eine maximale Clearance von 30-50 ml/min. Die tatsächliche Dialyседosis pro Tag hängt bei diesem Verfahren ganz wesentlich von der tatsächlichen Laufzeit des Systems in 24 Stunden ab.

Vergleicht man die intermittierende mit der kontinuierlichen Therapie in Studien, dann ergeben sich bei Patienten auf der Intensivstation keine Unterschiede hinsichtlich der Letalität [10-13] und der Entwicklung eines chronischen Nierenversagens als Folge des akuten Nierenversagens [10-13]. Die kontinuierliche Therapie geht aber mit höheren mittleren arteriellen Blutdrücken einher und führt deutlich seltener zu relevanten Blutdruckabfällen während der Behandlung [10]. Aus diesen Gründen wird bei kreislaufinstabilen

Intensivpatienten, wie wir sie im Rahmen der Sepsis, des kardiogenen Schocks oder des Multiorganversagens sehen, die kontinuierliche Nierenersatztherapie im klinischen Alltag favorisiert. Die niedrigeren Blutflüsse und die Möglichkeit einer kontinuierlichen, schonenden Volumenbilanzierung bei stabilerer Hämodynamik sind klare Vorteile gegenüber der intermittierenden Therapie.

Im Rahmen der kontinuierlichen Therapie lag die empfohlene Ziel-Dialyседosis bis vor kurzem bei ca. 35 - 40 ml/kg/h. In frühen Studien zeigte sich darunter im Vergleich zu einer Dosis von 20 ml/kg/h eine signifikant niedrigere Letalität [14,15]. Aktuelle Untersuchungen an großen Patientenkollektiven konnten diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigen [16-19]. Es zeigte sich lediglich eine reduzierte Liegedauer auf der Intensivstation und eine reduzierte Zahl an Beatmungstagen in der Gruppe mit intensiver Nierenersatztherapie. Diese war definiert als eine Dialyседosis \geq 35 ml/kg/h [16]. In allen Untersuchungen gab es eine deutliche Differenz zwischen der verordneten und der tatsächlich verabreichten Dialyседosis. Bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie ist die tatsächlich verabreichte Dialyседosis direkt von der realen Laufzeit des Systems abhängig. Während der Behandlung wirken zahlreiche Störfaktoren auf das System ein und können zu Unterbrechungen der Therapie führen, z.B. ein niedriger, inkonstanter Blutfluss über den Dialysekatheter, der durch die anatomische Lage und Liegedauer bedingt sein kann [20], instabile Kreislagsituationen mit inkonstanter intravasculärer Füllung oder die Aktivierung der Gerinnungskaskade an der großen Fremdoberfläche, die Notwendigkeit zum Verlassen der Intensivstation für diagnostische Prozeduren wie Computertomographie oder Angiographie und die zeitweise Verlegung des Patienten in den Operationssaal für geplante oder notfallmäßige Sekundäreingriffe. Mit Ausnahme der Antikoagulation sind diese Faktoren aber kaum beeinflussbar.

Um die Aktivierung der Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf zu unterdrücken und damit ein Clotten des Hämofilters zu verhindern, werden die meisten Patienten, die über ein intaktes Gerinnungssystem verfügen, antikoaguliert. Standard ist das unfraktionierte Heparin [21,59], eine alternative systemische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin [22,53], Hirudin oder

Argatroban bei heparininduzierter Thrombozytopenie (Hit II) [23,24] ist möglich. Das durch diese Antikoagulation bedingte Blutungsrisiko führt, gerade bei chirurgischen Patienten, zu Komplikationen unterschiedlichen Schweregrades [21,25,26,53]. Nasenbluten, gastrointestinale, rektale oder vaginale Blutungen, Blutungen im Operationsgebiet bis hin zu intrakraniellen Blutungen sind beschrieben. Dieses Risiko ist für unfraktioniertes Heparin mit einer Ziel-aPTT von 40-50 Sek. um 50 % gesteigert, verglichen mit einer normalen aPTT [21]. Eine Option zur Vermeidung der systemischen Antikoagulation ist die regionale extrakorporale Citrat-Antikoagulation.

1.3 Prinzip der Citrat-Antikoagulation

Citrat, ein körpereigener Energiestoffwechsel-Metabolit, wird im Krebs-Zyklus der Mitochondrien verstoffwechselt. Aus einem Mol Citrat entstehen dabei 3 Mol Bikarbonat [32]. Dies geschieht hauptsächlich in Leber, Skelettmuskel und Nierenkortex [30]. Schwere Leberfunktionseinschränkungen oder eine anhepatische Phase im Rahmen einer Lebertransplantation korrelieren mit erhöhten Citrat-Plasma-Werten [33]. Im Blut bildet Citrat mit ionisiertem Kalzium stabile Komplexe und senkt so den Spiegel des freien ionisierten Kalziums im Blut ab. Ionisiertes Kalzium ist ein essentieller Ko-Faktor der Gerinnung. Senkt man die Konzentration des ionisierten Kalziums durch Bindung an Citrat-Moleküle unter 0,4 mmol/l, wird Blut ungerinnbar [27-31,39].

Diese Citrat-induzierte Hypokalziämie hat man sich in der Transfusionsmedizin seit 1900 zum Lagern von Blutkonserven zunutze gemacht [34]. Die Erstbeschreibung der Citrat-Antikoagulation für die Hämodialyse stammt aus dem Jahr 1961 [35]. Im Jahr 1990 wurde das Verfahren erstmals für die kontinuierliche Nierenersatztherapie in Form einer arterio-venösen Hämodialyse eingesetzt [36].

Das Citrat wird als Infusion direkt nach Entnahme des Blutes aus dem Dialysekatheter zugegeben. Ziel ist ein ionisierter Blut-Kalziumwert im extrakorporalen Kreislauf von 0,25-0,4 mmol/l [27-31,38,39]. Das Blut durchläuft dann den Dialysefilter. Der Siebkoeffizient für Citrat liegt bei 1,0 [27]. Abhängig von applizierter Menge, Konzentration im Filter und gewählten Dialyse- und Filtrationseinstellungen werden deshalb bis zu 50 % der Kalzium-Citrat-Komplexe

mit dem Dialysat entfernt. Die verbliebenen Komplexe gelangen in den Patienten und werden dort, vorwiegend hepatisch, zu Bikarbonat verstoffwechselt [32]. Unmittelbar vor Rückgabe des Blutes wird, per Dauerinfusion, Kalziumchlorid zugeführt um das ionisierte Kalzium in den physiologischen Bereich von 1,12-1,3 mmol/l zu heben [27-31,38] (siehe Abbildung 2). Dabei entspricht die Menge an substituiertem Kalzium der Menge des via Dialysat entfernten Kalziums.

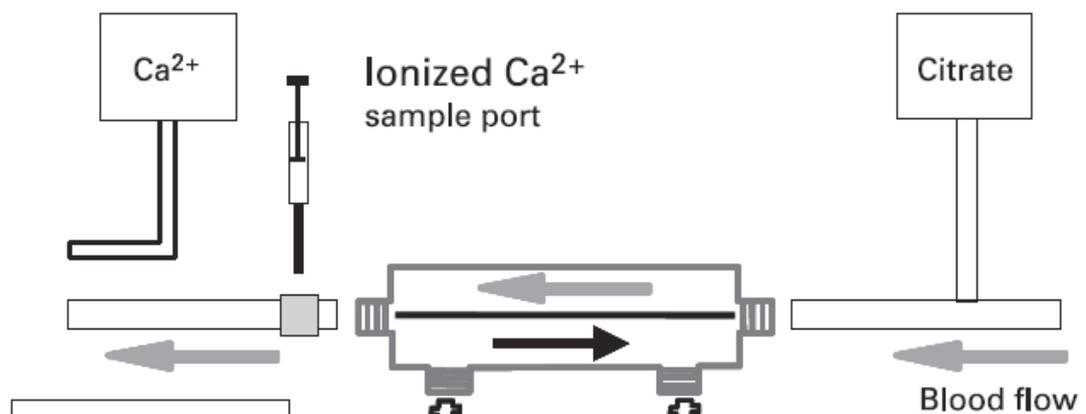


Abbildung 2 zeigt die Position der Citrat- und Kalziumsubstitution im Dialysatkreislauf [gem. 38]. Citrat wird direkt nach Entnahme des Blutes vor dem Dialysefilter infundiert. Das Kalzium wird vor Rückgabe des Blutes in den Patienten nach dem Filter substituiert. Die Spritze kennzeichnet die Entnahmestelle zur Bestimmung des post-Filter Kalziums als Maß der Antikoagulation im System.

Da Citrat in diesem System sowohl das Antikoagulum als auch ein Puffer ist, muss der metabolische Status, auch im Hinblick auf eine Citrat-Stoffwechselstörung, streng überwacht werden. Eine Citratstoffwechselstörung mit Kumulation von Citrat würde primär zu einer ionisierten Hypokalziämie führen [30,40]. Andere Ursachen für die Hypokalziämie wie eine Masstranfusion mit entsprechender externer Citratbelastung oder eine insuffiziente Substitution von Kalzium müssen ausgeschlossen sein. Im Verlauf würde durch die Akkumulation von Kalzium-Citrat-Komplexen der Gesamtkalzium-Spiegel des Patienten steigen. Das Verhältnis von Gesamtkalzium zu ionisiertem Kalzium ist ein spezifischer Parameter für eine Citrat-Stoffwechselstörung, dessen Sensitivität leicht über der des ionisierten Kalziums alleine liegt [40]. Unter physiologischen Bedingungen sollte das Verhältnis $< 2,5$ betragen [30,37].

Da Citrat im Fall einer Stoffwechselstörung nicht mehr zu Bikarbonat umgesetzt wird, entwickeln diese Patienten neben der Hypokalziämie auch eine metabolische Azidose [30]. Bei Citratakkumulation sollte primär die Citratzufuhr reduziert werden. Sofern dies nicht reicht, muss die Citrat-Antikoagulation beendet werden. Besondere Vorsicht ist bei Einsatz der Citrat-Antikoagulation bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Leberfunktionseinschränkung gegeben. Aufgrund der potentiell eingeschränkten Fähigkeit, Citrat zu metabolisieren, ist das Risiko eine Citrat-Akkumulation zu entwickeln erhöht [41-43]. Mit engmaschigem Monitoring des Kalziumhaushaltes ist aber auch bei gerade dieser blutungsgefährdeten Gruppe eine Citrat-Antikoagulation eine mögliche Alternative [42,43].

Vergleicht man das Blutungsrisiko zwischen Citrat- und Heparin-antikoagulierten Patientengruppen, dann ist die regionale Citrat-Antikoagulation klar überlegen [21,30,31,44,45]. Neben einer signifikant niedrigeren Zahl von Blutungskomplikationen [31,44] konnten auch deutlich bessere Filterlaufzeiten erreicht werden [31,38]. Einzelne Studien zeigen sogar eine reduzierte Letalität in der Citrat-Gruppe, besonders in den Subgruppen mit Sepsis, nach Operationen und mit Mehrorganversagen [30,53].

Zusammenfassend stellt die regionale Citrat-Antikoagulation eine sichere und effektive Alternative zur systemischen Antikoagulation für die kontinuierliche Nierenersatztherapie dar [29,30,46]. Besonderes Augenmerk muss der Kontrolle des Kalziumhaushaltes und des Säure-Basen-Haushaltes gelten, um eine mögliche Citrat-Stoffwechselstörung frühzeitig zu detektieren.

1.4 Fragestellung

Ziel dieser Studie war die Überprüfung der Hypothese, dass eine Citrat-Antikoagulation auch beim Einsatz hoher Blut- und Dialysatflüsse unter kontinuierlicher Hämodialyse ein sicheres und effektives Verfahren zur extrakorporalen Antikoagulation darstellt.

Wir untersuchten im Einzelnen, ob lange Filterstandzeiten mit einer hochvolumigen Citrat-antikoagulierten CVVHD realisierbar waren, und ob die existierenden Steueralgorithmen für die Kalzium- und Citrat-Dosis unter diesen Bedingungen valide sind, speziell im Hinblick auf die Kalziumhomöostase in vi-

vo. Der Säure-Basen-Haushalt unter Behandlung wurde bezüglich der Effektivität der Azidosekompensation und des Auftretens einer metabolischen Alkalose als Folge des Citrateinsatzes kontrolliert. Mögliche Nebenwirkungen unter der hochvolumigen Citrat-antikoagulierten CVVHD wurden protokolliert.

2. Material und Methode

2.1 Patienten

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission (Studennummer 3032) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurde diese Beobachtungsstudie im Zeitraum von Januar 2006 bis Oktober 2007 durchgeführt.

Nach Eintreten eines Nierenversagens des RIFLE-Stadiums F [7] und der damit verbundenen Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie wurden die Patienten mittels Citrat-antikoagulierter kontinuierlicher veno-venöser Hämodialyse über maximal 96 Stunden behandelt. Bei Behandlungsbeginn waren alle Patienten analgosediert und kontrolliert beatmet.

2.2 Nierenersatztherapie (CVVHD)

Die Nierenersatztherapie wurde als kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD) mit einem Akutdialysegerät (Multifiltrate®, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) unter Verwendung eines AV 1000® – Hämofilters (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) mit einer Oberfläche von 1,8 m² durchgeführt.

Als Gefäßzugang diente ein Shaldon-Dialyse-Katheter (13,5 F, 20 cm Länge, Modell Niagara, BARD Acess Systems, Salt Lake City, USA), der in der Vena jugularis interna oder der Vena subclavia platziert wurde.

Zieldosis für die Therapie war eine konstante Dialysatmenge von 45 ml pro kg Körpergewicht pro Stunde. Zur Kompensation von Stillstandszeiten wurde diese verschriebene Dosis um 10 % erhöht. Um Blutdruckabfälle zu Beginn der Behandlung zu minimieren, wurde initial ein Blutfluss von 100 ml/min und ein Dialysatfluss von 2000 ml/Stunde gewählt. Nach 60 Minuten wurde die errechnete Zieldialysedosis mit dem dazu notwendigen Blutfluss eingestellt.

Die verwendete Dialysat-Lösung (Ci-Ca Dialysat K2 / K4, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) war an die eingesetzte Citrat-Antikoagulation angepasst. Abb. 3 zeigt die genaue Zusammensetzung.

Abbildung 3. Ci-Ca® Dialysat K2

Natrium (mmol/l)	133
Kalium (mmol/l)	2
Kalzium (mmol/l)	0
Magnesium (mmol/l)	0,75
Chlorid (mmol/l)	116,5
Bicarbonat (mmol/l)	20
Glucose (g/l)	1

Abbildung 3 zeigt die Zusammensetzung der verwendeten Dialysatlösung. Zur besseren Regulation des Kaliumspiegels gibt es Lösungen mit 2 mmol/l (hier dargestellt) und 4 mmol/l Kalium.

Im Vergleich zu Standardlösungen weist dieses Dialysat einen geringeren Gehalt von Bicarbonat und Natrium auf. Dies ist notwendig im Rahmen der Kalzium-Citrat-Antikoagulation, da die nicht vom Dialysefilter eliminierten Citrat-Kalzium-Komplexe hepatisch zu Bikarbonat verstoffwechselt werden und sonst zur metabolischen Alkalose führen würden.

Die Lösung enthält eine höhere Magnesium-Konzentration, weil das applizierte Citrat nicht nur Kalzium bindet, sondern ebenfalls das zweiwertig geladene Ion Magnesium. Diese Anpassung verhindert also eine Hypomagnesiämie. Die Lösung ist komplett kalziumfrei, um das Risiko einer Gerinnungsaktivierung im Dialysefilter zu minimieren.

2.3 Steuerung der Citrat-Antikoagulation

Die zu applizierende Menge an Citrat korreliert direkt mit dem Blutfluss. Die Menge an im Dialysefilter eliminierten Citrat-Kalzium-Komplexen ist abhängig vom Dialysatfluss.

Das Patientenblut wurde nach Entnahme am Beginn des extrakorporalen Kreislaufs durch Zugabe von Natrium-Citrat-Lösung 4% (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) antikoaguliert. Ziel der Citratzugabe ist eine ionisierte Blut-Kalzium-Konzentration im extrakorporalen System von 0,25-0,4 mmol/l, was eine sichere Ungerinnbarkeit gewährleistet. Die Startdosis an Citrat zum Erreichen dieses Bereichs lag bei 4 mmol/l, was einer Infusionsrate von 176 ml/h entsprach. Bei Abweichungen des Postfilter-

Kalziumwertes außerhalb des Zielbereiches wurde die Dosis in 0,1 mmol/l – Schritten erhöht oder reduziert.

Die entstandenen Citrat-Kalzium-Komplexe werden bei Passage des Hämo-filters zu etwa 50 % eliminiert. Die im Blut verbleibenden 50 % werden später im Patienten hepatisch zu Bikarbonat und freiem Kalzium metabolisiert. Diese Bikarbonat-Substitution über die Citrat-Zufuhr bedingt den reduzierten Bi-karbonat-Gehalt in der verwendeten Dialysat-Lösung (siehe Abbildung 3).

Um vor Rückgabe des Blutes in den Patienten einen physiologischen Blut-Kalzium-Spiegel von 1,12-1,2 mmol/l zu gewährleisten, wurde am Ende des extrakorporalen Kreislaufs Kalzium substituiert (Kalziumchlorid-Lösung 1 normal, 500 mmol/l, Serumwerk Bernburg AG, Deutschland). Wir begannen mit einer Dosis von 1,7 mmol/l Dialysat. Bei Abweichungen vom Zielbereich wurde die applizierte Dosis in 0,2 mmol/l – Schritten angepasst. Das Vorgehen der Dosisanpassung ergibt sich aus den Arbeiten der Gruppe um Morgera et al. [29].

Da die zugeführte Menge an Citrat abhängig ist vom Blutfluss und der Dialy-satfluss die Menge an eliminierten Citrat-Kalzium-Komplexen definiert, be-steht in diesem System die Option, die Citrat-Antikoagulation zusätzlich als Puffer-System einzusetzen.

Über die Veränderung des Blut- oder Dialysatflusses können dem Patienten so mehr oder weniger Citrat-Kalzium-Komplexe zugeführt werden, welche dann hepatisch zu Bikarbonat eliminiert werden. Eine Änderung des Blutflus-ses und des Dialysatflusses um 20 % bedingen eine theoretische Änderung der Bikarbonat-Konzentration um 4 mmol/l. Zur Azidose-therapie kann man also den Blutfluss erhöhen oder den Dialysatfluss reduzieren. Beides führt zu einer erhöhten Citratzufuhr zum Patienten, was die Azidose puffert. Zur Kompensation einer Alkalose verhält es sich entsprechend umgekehrt.

Essentieller Bestandteil dieses Antikoagulations-Regimes ist also die Ver-stoffwechsellung von Kalzium-Citrat-Komplexen in der Leber. Sollte dies, z.B. im Rahmen von schweren Leberfunktionsstörungen, nicht mehr gewährleistet sein, so kommt es zu einer systemischen Citrat-Akkumulation. Die Kalzium-ionen werden nicht mehr aus den Komplexen freigesetzt, was zu einem

überproportionalen Kalzium-Substitutionsbedarf führt, um die systemisch-ionisierten Kalziumspiegel im therapeutischen Bereich zu halten. Gleichzeitig steigt aber der Gesamtkalziumspiegel des Patienten deutlich an.

Ein steigender Kalzium-Substitutionsbedarf, der anders nicht erklärbar war (z.B. Substitution von Blutprodukten), sowie ein Verhältnis von Gesamtkalzium zu frei ionisiertem Kalzium von > 3 , waren Marker der Citrat-Akkumulation. Dies bedingte einen Abbruch der Citrat-Antikoagulation. Das Gesamtkalzium wurde 1x täglich bei Einsatz von Citrat bestimmt.

2.4 Datensatz

Folgende Daten wurden erhoben (siehe Abbildung 4):

Abbildung 4. Basisdaten

Alter (Jahren)
Geschlecht (w/m)
Größe (cm)
Körpergewicht (kg)
Aufnahmediagnose

Filterstandzeit (h)
Grund für Dialyseende
Gesamtcalcium / ion. Calcium > 3
Akutes oder akut auf chronisches ANV

Tod
Verweildauer Intensivstation

Abbildung 4 zeigt die demographischen und verfahrenassoziierten Parameter, die im Rahmen der Untersuchung erhoben wurden.

Darüber hinaus wurden Verlaufsparemeter alle 4 Stunden während der gesamten Nierenersatztherapie erhoben (siehe Abbildung 5). Dieser Zeitraum erstreckte sich über 96 Stunden.

Abbildung 5. kontinuierliche Parameter (alle 4 Stunden)

Behandlungszeit (Stunden)
Blutfluss (ml/min)
Dialysatfluss (ml/h)
Citrat-Dosis (mmol/l)
Calcium-Dosis (mmol/l)
Netto-Ultrafiltrat (ml/h)
Postfilter ion. Calcium (mmol/l)
Systemisch ion. Calcium (mmol/l)
Bicarbonat (mmol/l)
BE
pH
pCO₂ (mmHg)
Gesamt-Calcium (alle 24 Stunden)
Kreatinin (mg/dl)
Harnstoff (mg/dl)

Abbildung 5 zeigt die 4-stündlich erhobenen Parameter.

Das Gesamtkalzium wurde als einziger der oben genannten Parameter lediglich alle 24 Stunden erhoben. Eine Ausnahme bildeten die Fälle, in denen aufgrund eines nicht anders erklärbaren gesteigerten Kalziumbedarfs eine Citrat-Akkumulation möglich erschien. Hier wurde das Gesamtkalzium zusätzlich auch nach Aufkommen des klinischen Verdachts erhoben.

2.5 Statistik

Zur statistischen und graphischen Aufarbeitung wurden, bei Normalverteilung, für alle erhobenen Parameter der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

Nach Diagnose eines Nierenversagens im Stadium RIFLE F [7] wurden 75 Patienten mit insgesamt 100 kontinuierlichen veno-venösen Hämodialysen über 96 Stunden behandelt. Die demographischen Daten zeigt Abbildung 6.

Abbildung 6. Demographische Basisdaten der Patienten als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Zahlenwert

Alter (Jahren)	72,6 \pm 9,5
Geschlecht (w/m)	25/50
Körpergewicht (kg)	80,5 \pm 19,1
Primärer Aufnahmegrund auf Intensivstation	
Herzchirurgie	44
Gefäßchirurgie	13
Allgemeinchirurgie	17
Thoraxchirurgie	1
Typ des Nierenversagens	
Akut	59
Akut auf chronisch	16

Abbildung 6 zeigt die demographischen Charakteristika der Patientenpopulation.

Bei 59 der 75 Patienten lag ein akutes Nierenversagen vor (79 %). In 16 der 75 Fälle handelte es sich um ein akutes Nierenversagen auf dem Boden einer vorher bereits bestehenden chronischen Nierenfunktionseinschränkung (21 %).

Abbildung 7. Aufnahmegrund auf die Intensivstation nach Klinik

Diagnose	Anzahl
Herz- & Thoraxchirurgie	
ACVB-Operation	24
ACVB-Operation + Herzklappenersatz	9
Herzklappenersatz	3
Stanford A-Dissektion	6
Myokarditis	1
Sternuminfektion	1
Lungenteilresektion bei Adenocarcinom	1
Gefäßchirurgie	
Bauchaortenaneurysma	1
rupturiertes Bauchaortenaneurysma	1
rupturiertes thorakales Aneurysma	1
thorakales Aneurysma (III°+IV°)	5
akute viszerale Ischämie	4
Nierenarterienstenose bei Tumor	1
Allgemeinchirurgie	
Akutes Abdomen mit Sepsis	1
Papillen-Carcinom	1
Nierenzell-Carcinom mit Cava-Infiltration	1
Gastrektomie	4
Retroperitoneale Blutung	2
Colon-Carcinom	2
Thorakale Gasbrandinfektion	1
Nekrotisierende Fasciitis	1
Colonperforation bei Leberzirrhose	1
Whipple-Op bei Carcinom	2
Akute obere GI-Blutung (Forrest 1A)	1

Abbildung 7 zeigt die einzelnen Einweisungsdiagnosen auf die Intensivstation nach Kliniken geordnet mit der jeweiligen Fallzahl.

Insgesamt 43 der 75 Patienten verstarben im Laufe des Intensivstationsaufenthalts (57 %). 32 Patienten überlebten (43 %) und wurden im Anschluss an die intensivmedizinische Therapie in Rehabilitationseinrichtungen verlegt.

Die Verweildauer auf der Intensivstation betrug im Mittelwert 41 Tage (\pm 34) mit einem Median von 29 Tagen (Range 8-123 Tage).

Abbildung 7 zeigt den Aufnahmegrund bzw. die Operation, die zur Verlegung auf die Intensivstation geführt haben.

3.2 Dialysedosis

Bei allen 75 Patienten konnte die angestrebte Dialysedosis von mindestens 45 ml/kg Körpergewicht/Stunde appliziert werden.

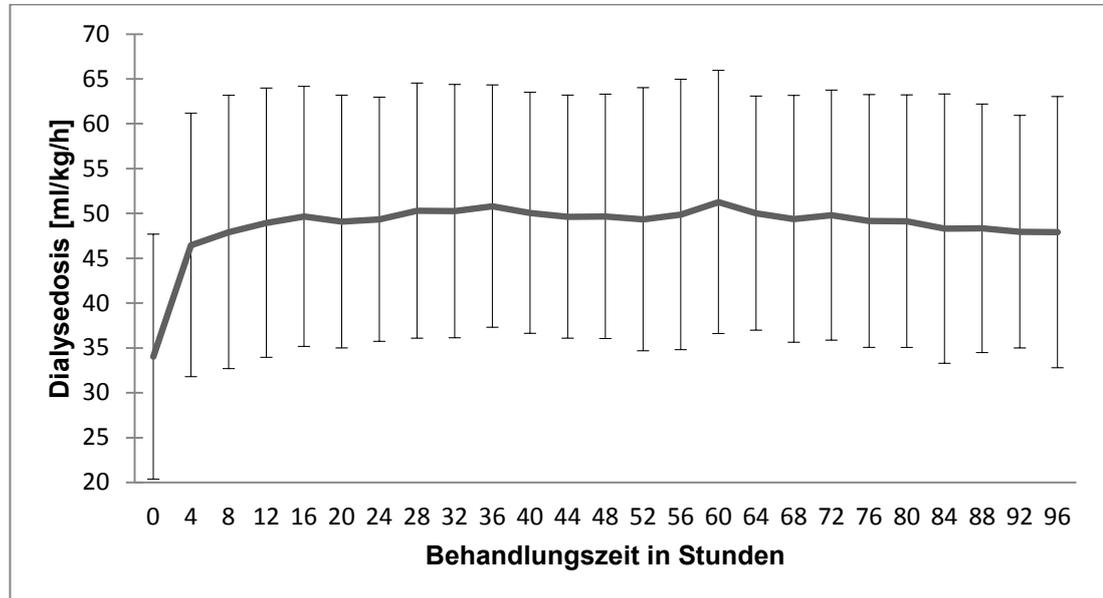


Abbildung 8 zeigt die applizierte Dialysedosis über die 96 Stunden der Behandlung. Die mittlere Dialysedosis lag bei 49 ml/kg/h für die ersten 72 Stunden der Behandlung. MW±SD.

Die niedrigere Dialysedosis zum Messzeitpunkt „0“ ist bedingt durch die Tatsache, dass direkt nach Anschließen des Patienten an das Dialysesystem der Blutfluss für 60 Minuten bei 100 ml/h und der Dialysatfluss bei 2000 ml/h festgelegt wurde. Dies dient der besseren Kreislaufverträglichkeit in der initialen Behandlungsphase. Erst nach diesen 60 Minuten werden die entsprechend des Körpergewichts berechneten Blut- und Dialysatflüsse eingestellt. Die mittlere Dialysedosis lag bei 49 ml/kg/h (± 15) (siehe Abbildung 8).

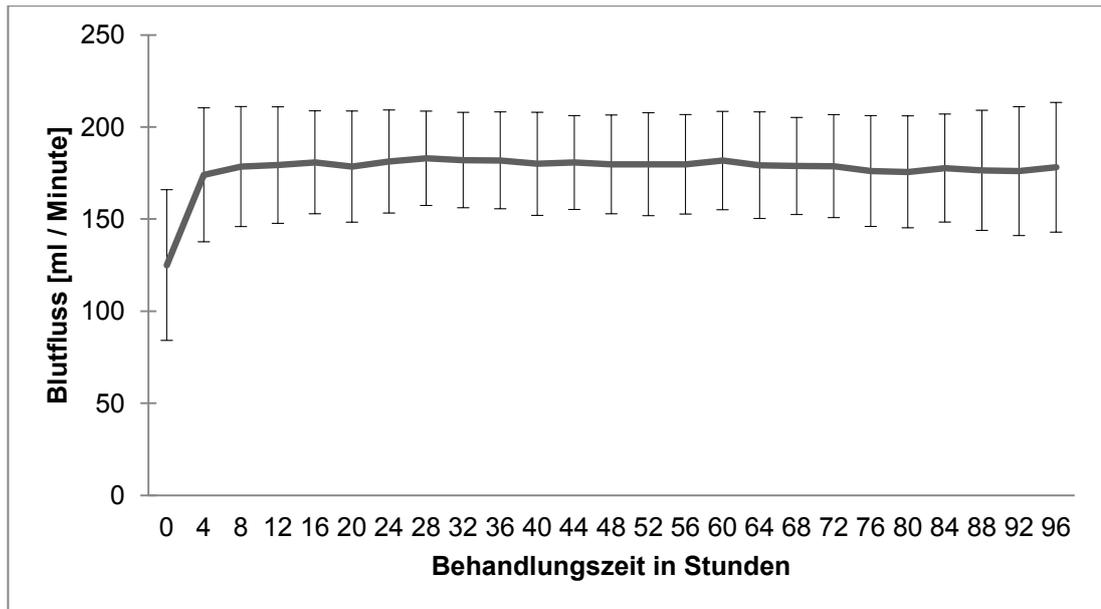


Abbildung 9 zeigt den Verlauf der Blutflüsse über die Behandlungszeit. Der mittlere Blutfluss betrug 177 ml/min (± 32) für die angegebenen 96 Therapiestunden. MW \pm SD.

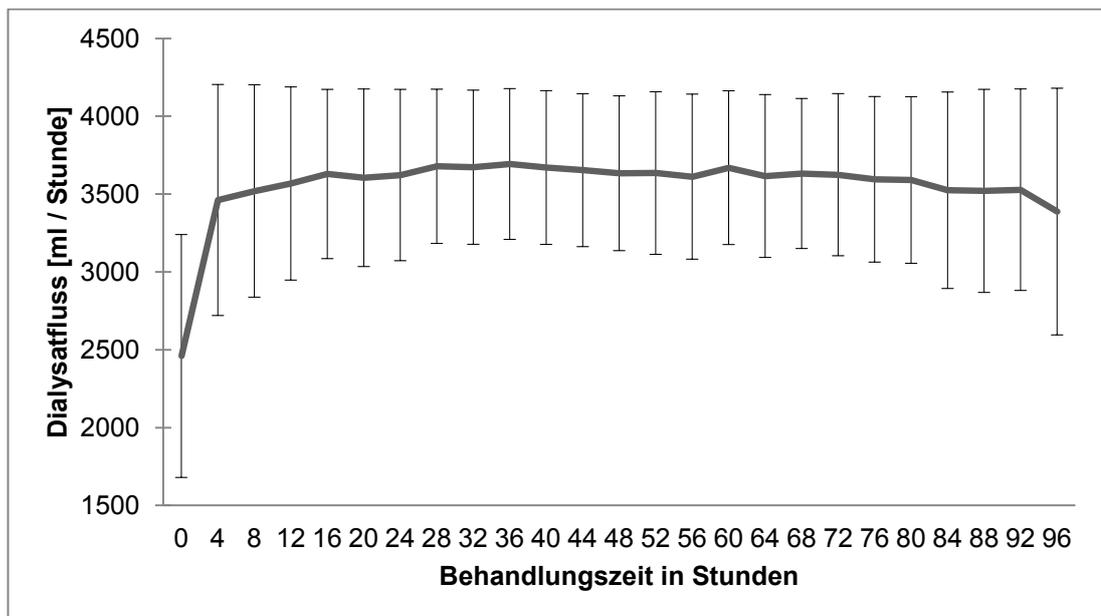


Abbildung 10 zeigt die Dialysatflüsse über die 96-stündige Behandlung. Der Mittelwert für den Dialysatfluss liegt bei 3549 ml/h (± 632). MW \pm SD.

Wie die oben gezeigten Abbildungen 9 und 10 verdeutlichen, war es möglich, einen kontinuierlichen Blutfluss zwischen 150 und 200 ml/Minute zu etablieren. Damit konnte die angestrebte Dialysedosis von 45 ml/kg Körpergewicht/Stunde bei allen Patienten appliziert werden. Der Mittelwert lag bei 49 ml/kg/h (± 15) (siehe auch Abbildung 8).

3.3 Filterstandzeit

Von den 100 Behandlungssitzungen wurden 51 wegen Erreichen der maximalen Behandlungsdauer von 96 Stunden, 13 wegen Clotting im extrakorporalen Kreislauf und 33 aus anderen Gründen, wie Verlegung des Patienten von der Station, Operation, diagnostische Prozeduren oder Tod, beendet.

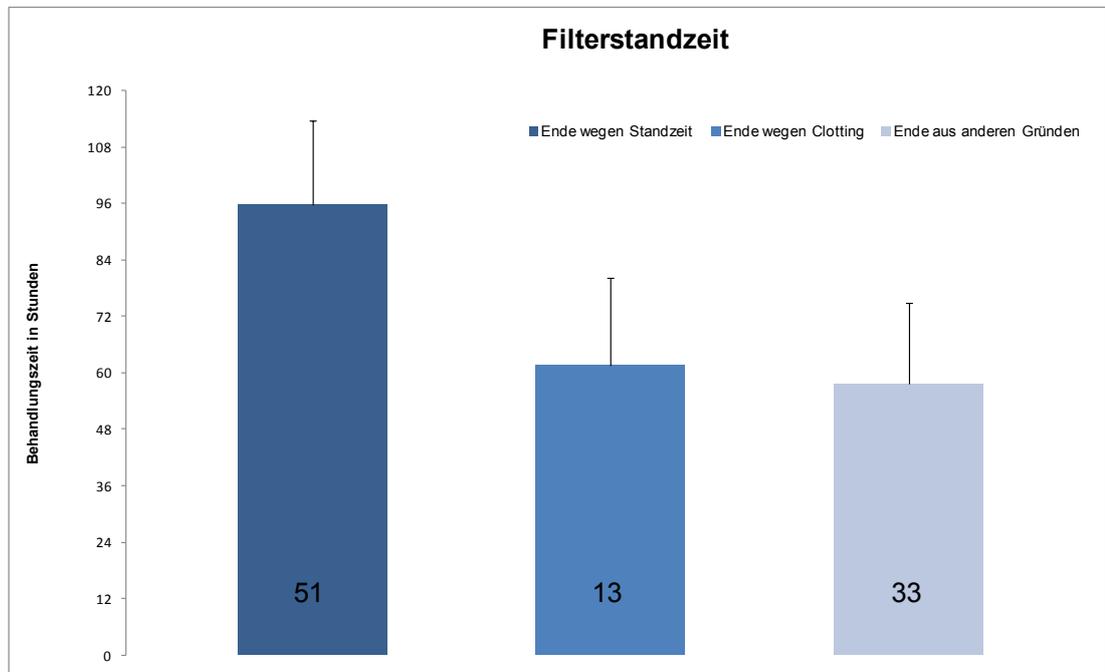


Abbildung 11 zeigt die Filterstandzeit in Stunden aufgeteilt nach dem Grund für das Behandlungsende. MW+SD. (n=97)

Wie in Abbildung 11 ersichtlich, betrug die mittlere Filterstandzeit bei Beendigung der Therapie wegen langer Laufzeit 95,34 Stunden ($\pm 17,53$). Ein Abbau wegen Clotting im extrakorporalen Dialysekreislauf fand im Mittel nach 61,29 Stunden ($\pm 18,35$) statt. Das durchschnittliche Therapieende bei Beendigung aus anderen Gründen lag bei 57,34 ($\pm 17,22$) Stunden. Im Gesamtkollektiv lag die mittlere Filterstandzeit bei 78 Stunden (± 25)

3.4 Retentionswerte

Zur Beurteilung der Qualität der Nierenersatztherapie dienen die gemessenen Kreatinin- und Harnstoffspiegel im Blut.

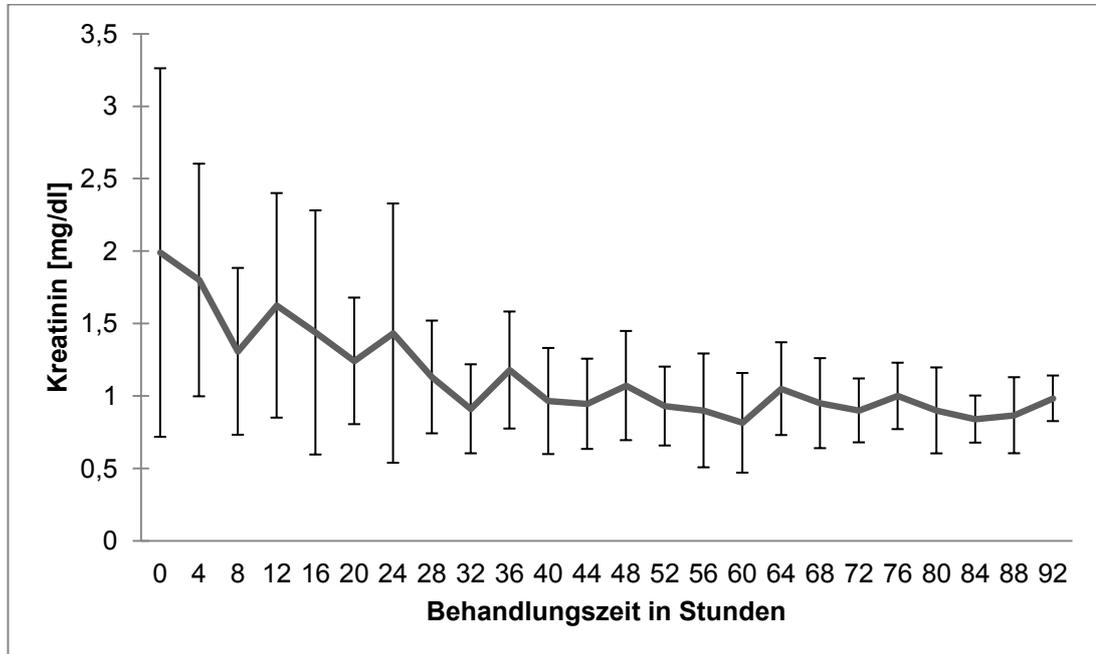


Abbildung 12 stellt den Kreatininverlauf unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie dar. MW±SD.

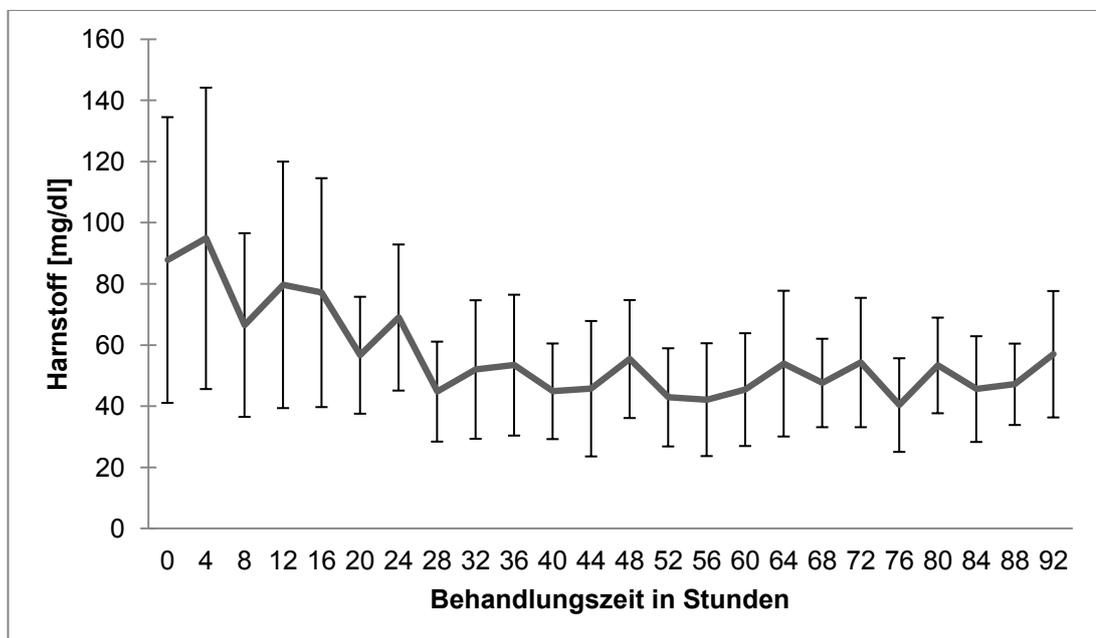


Abbildung 13 zeigt den Verlauf der Harnstoffspiegel unter Behandlung. MW±SD.

Gemäß den Abbildungen 12 und 13 konnte die kontinuierliche Hämodialyse innerhalb von 24 Stunden eine deutliche Reduktion der Kreatinin- und Harn-

stoffspiegel erreichen. Nach 32 Stunden Therapie ergab sich für beide Parameter ein Steady-state im physiologischen Spiegelbereich.

3.5 Extrakorporale Citrat-Antikoagulation

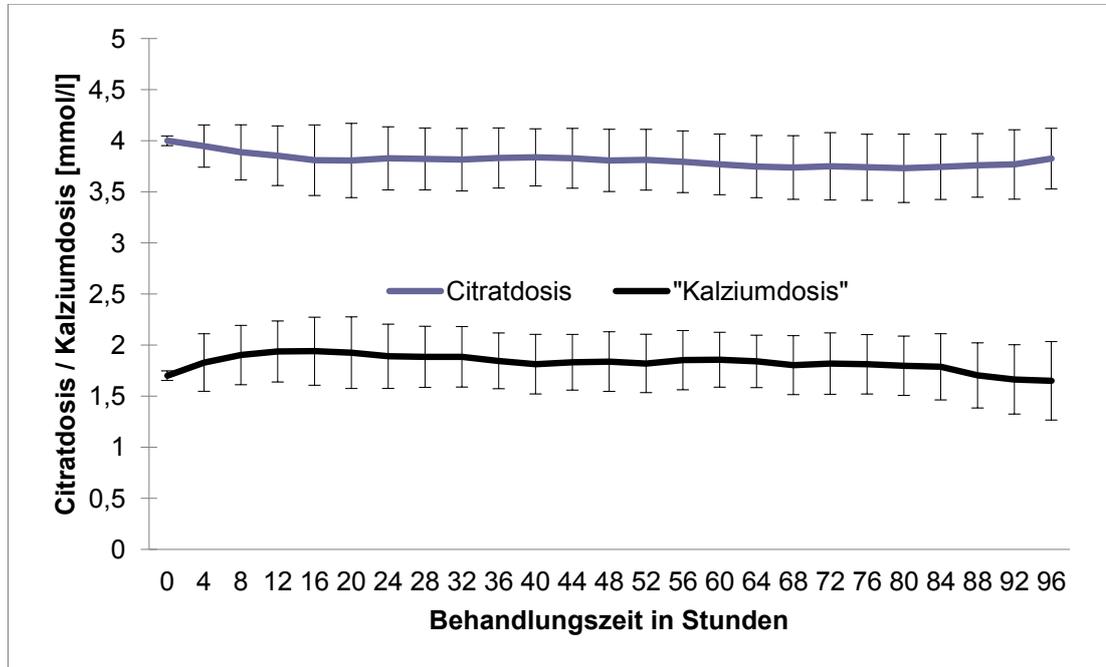


Abbildung 14 zeigt die zur Etablierung der kontinuierlichen Nierenersatztherapie notwendige Dosis von Natriumcitrat und Kalziumchlorid im Zeitverlauf. MW \pm SD.

Der Mittelwert der applizierten Natriumcitratdosis lag bei 3,82 mmol/l (\pm 0,3) für die 96 Therapiestunden, für Kalziumchlorid bei 1,84 mmol/l (\pm 0,3). Der Großteil der erforderlichen Korrekturen war innerhalb der ersten 12 Stunden notwendig. Danach blieb die Dosierung von Citrat und Kalzium stabil (siehe Abbildung 14).

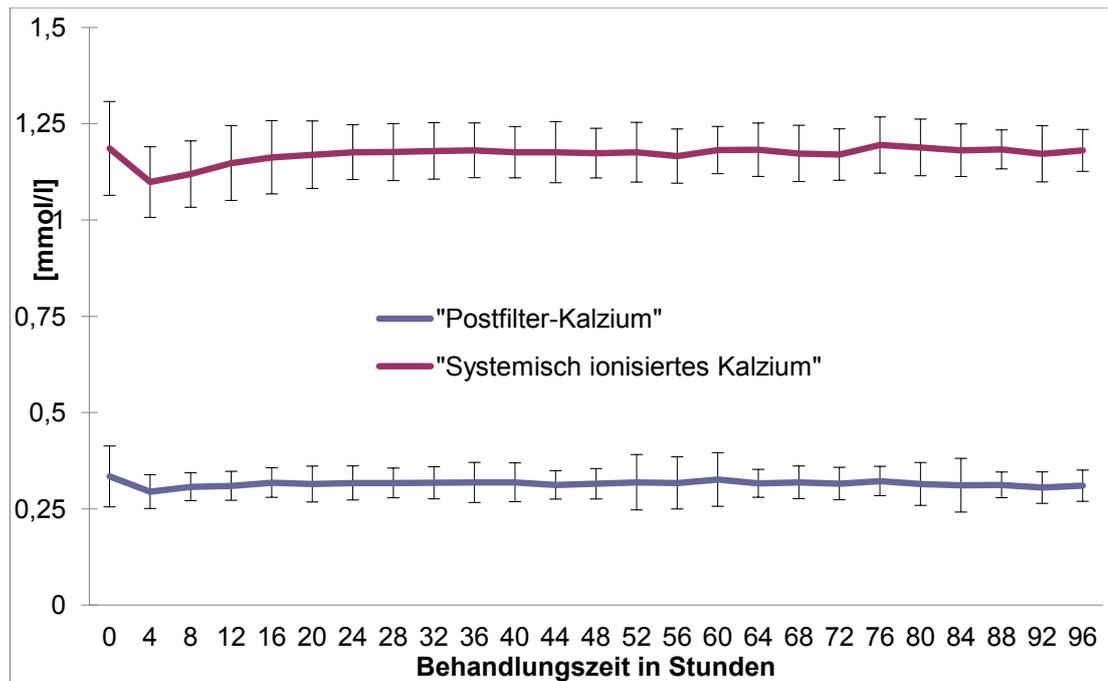


Abbildung 15 illustriert den Verlauf der Blutspiegel für das Postfilter-Kalzium und das systemisch ionisierte Kalzium. MW \pm SD.

Der Zielbereich des systemisch ionisierten Kalziums lag bei 1,12-1,2 mmol/l, der des Postfilter-Kalziums bei 0,25-0,4 mmol/l. Für beide Parameter konnten diese Ziele während der 96-stündigen Therapie stabil erreicht werden (siehe Abbildung 15). Der Mittelwert des Postfilter-Kalziums über die 96-stündige Therapie lag bei 0,32 (\pm 0,05), der Wert für das ionisierte Kalzium bei 1,17 (\pm 0,08). Die dazu notwendigen Natriumcitrat- und Kalziumchlorid-Dosen blieben, wie in Abbildung 14 illustriert, ebenfalls stabil.

Das Verhältnis von Gesamtkalzium zu systemisch ionisiertem Kalzium als Marker für eine systemische Citrat-Akkumulation war bei keiner Behandlung > 3. In einem Fall ergab sich nach 83 Behandlungsstunden der Verdacht auf eine sich entwickelnde Citrat-Stoffwechselstörung, zu diesem Zeitpunkt nur erkennbar an einem anders nicht erkläraren stetig steigenden Kalzium-Substitutionsbedarf trotz vorheriger Reduktion der Citrat-Dosis. Die Therapie wurde daraufhin beendet und in der Folge eine Heparin-antikoagulierte Nierenersatztherapie etabliert.

3.6 Säure-Basen-Haushalt

Da Citrat neben seiner Eigenschaft als Antikoagulant auch ein Puffersystem darstellt, ist die Stabilität des Säure-Basen-Haushaltes ein weiterer Parameter bezüglich der Sicherheit und Effektivität des Verfahrens.

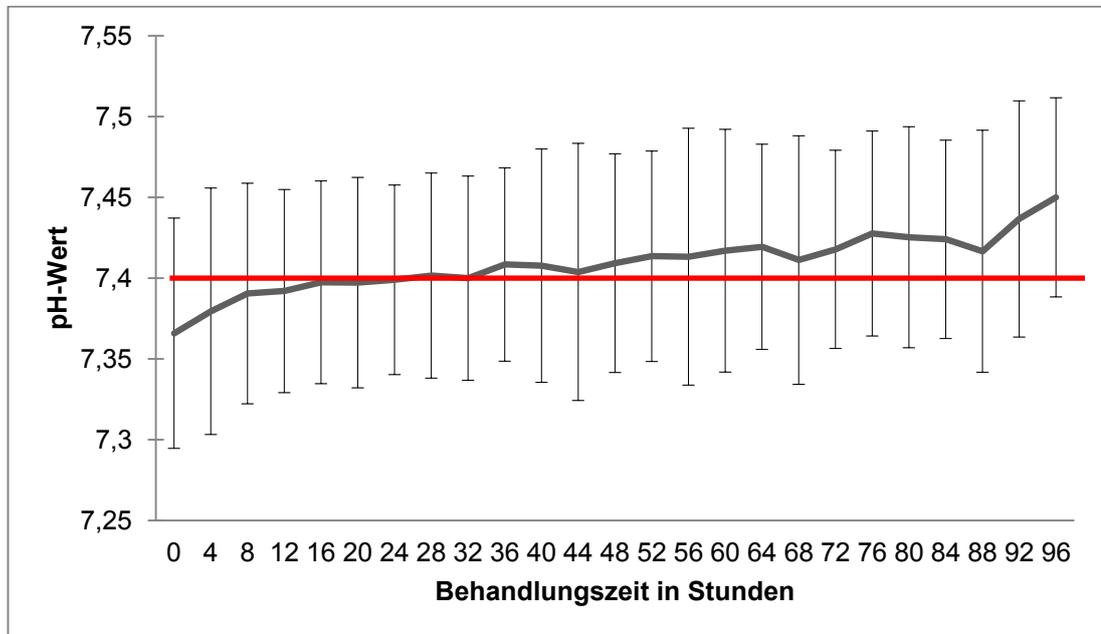


Abbildung 16 zeigt den pH-Verlauf während der 96-stündigen Therapie. Die rote Linie markiert den Normalwert. MW±SD.

Nach initialer Azidose konnte unter Therapie ein physiologischer pH-Wert zwischen 7,35 und 7,45 etabliert werden. Lediglich in den letzten 8 Behandlungsstunden lässt sich ein Trend zu einer zunehmenden Alkalose erkennen (siehe Abbildung 16).

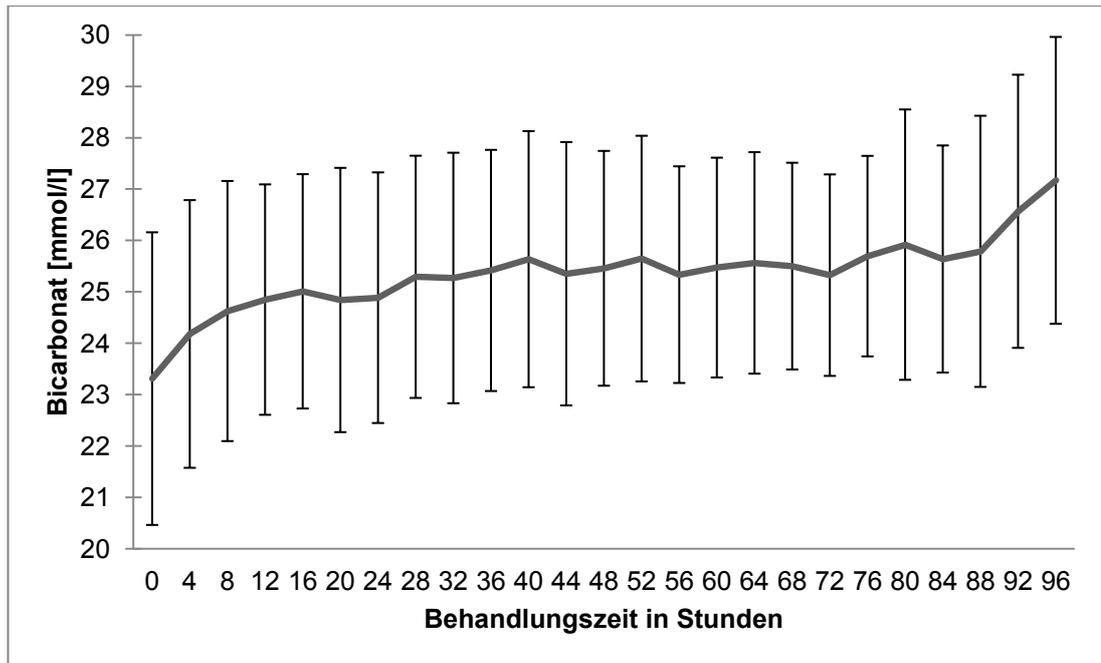


Abbildung 17 zeigt den Serum-Bicarbonat-Verlauf während der Therapie. MW±SD.

Der Bicarbonat-Spiegel (Abbildung 17) konnte unter der Therapie im physiologischen Bereich von 22 – 26 mmol/l stabilisiert werden. Analog zum pH-Verlauf steigt auch der Bicarbonat-Spiegel in den letzten 8 Behandlungsstunden an.

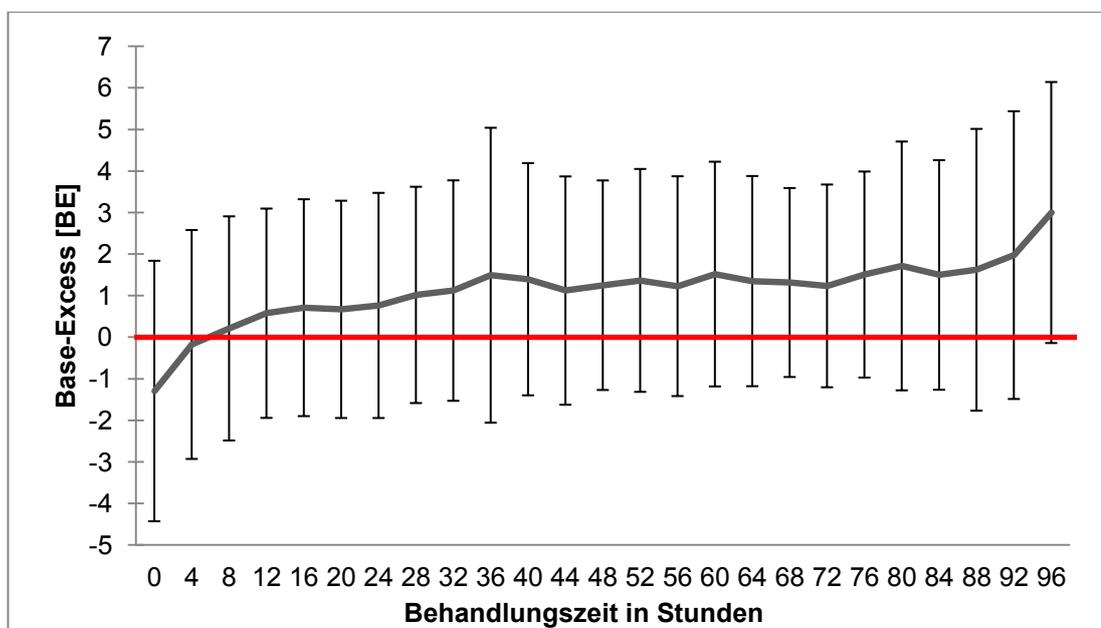


Abbildung 18 stellt den Verlauf des Base-Excess (BE) als Parameter des Säure-Basen-Haushaltes dar. MW±SD.

Während der Behandlung konnte der BE (Abbildung 18) in den physiologischen Bereich gebracht werden und dort auch bei der Mehrzahl der Patienten gehalten werden. Zum Therapieende zeigt sich allerdings eine Tendenz zur Alkalose.

Die Abbildung 19 zeigt den jeweiligen Anteil von Patienten mit Azidose, kompensiertem Säure-Base-Haushalt und Alkalose zu Beginn, im Verlauf und zum Ende der Behandlung. Man erkennt zu Beginn der Therapie einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit Azidose (37%). Der Anteil dieser Patienten nimmt dann kontinuierlich bis auf 9% zum Behandlungsende ab. Etwa ab der 48. Behandlungsstunde entwickelt sich bei einem Teil der Patienten langsam eine metabolische Alkalose, die bis zu 29% der Patienten betrifft.

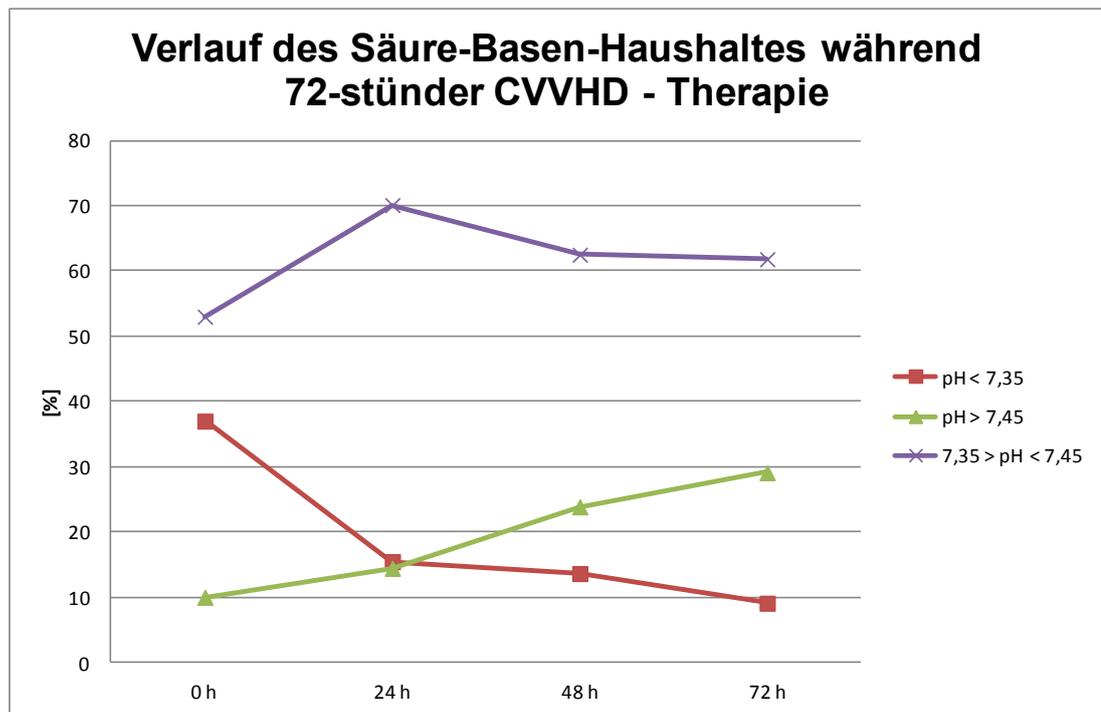


Abbildung 19 zeigt den Anteil von Azidosen, Alkalosen und normalem Säure-Base-Haushalt im Gesamtkollektiv über die Zeit. Während zu Beginn der Therapie in 37 % (37/100) der Messpunkte eine Azidose nachweisbar war, konnte dies nach 72 Stunden auf 9 % (5/55) reduziert werden.

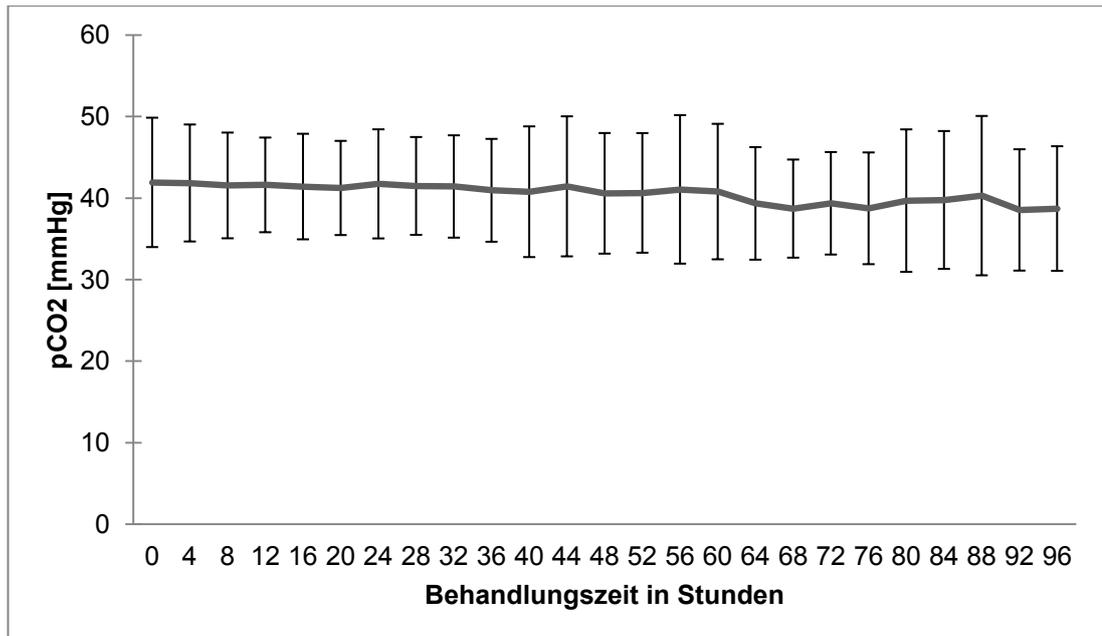


Abbildung 20 zeigt den pCO₂-Wert im Therapieverlauf. Die Beatmungstherapie wurde über die Blutgasanalyse gesteuert. Es wurde eine Normokapnie angestrebt. MW±SD.

Eine Beeinflussung des Säure-Base-Haushaltes durch Veränderungen des Kohlendioxidpartialdrucks wurde ausgeschlossen (siehe Abbildung 20). Die Beatmungstherapie wurde so gesteuert, dass stets eine Normokapnie vorlag. Dies war möglich, da kein Patient ein ARDS bzw. eine restriktive Ventilationsstörung aufwies.

3.7 Blutungskomplikationen

Verfahrensassoziierte Blutungskomplikationen traten unter regionaler Citrat-Antikoagulation nicht auf.

4. Diskussion

Das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist der Nachweis, dass die Citrat-antikoagulierte kontinuierliche Hämodialyse auch bei hohen Blut- und Dialysatflüssen ein effektives und sicheres Verfahren zur Antikoagulation ist. Die Filterstandzeiten waren mit im Mittel 78 Stunden außergewöhnlich lang und erlaubten eine wirklich kontinuierliche Nierenersatztherapie. Die applizierte mittlere Dialyседosis von 49 ml/kg/h war für ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren hoch und entsprach sogar der verordneten Dialyседosis. Die renale Azidose konnte gut kontrolliert werden. Trotz der eingesetzten höheren Citrat- und Kalziumdosen konnten zu jedem Zeitpunkt im Blut des Patienten normale Kalziumwerte aufrechterhalten werden, während im extrakorporalen Kreislauf die angestrebte Absenkung des Kalziums in den Zielbereich gelang. Bei keinem Patienten wurde eine Citratintoxikation beobachtet. Verfahrensassozierte Blutungskomplikationen, wie sie unter einer systemischen Antikoagulation mit z.B. Heparin beschrieben sind, wurden unter Citrat-Antikoagulation nicht beobachtet.

4.1 Patienten

Kritisch kranke Patienten mit einem akuten Nierenversagen, welches oft Teil eines komplexen Mehrorganversagens ist, haben eine Letalität bis über 60 % [2,16,17,18,47]. Bei unseren Patienten betrug die Letalität 57 % (43/75). Damit sind die hier untersuchten Patienten repräsentativ für das heute auf Intensivstationen zu behandelnde Patientengut und die hier gefundenen Ergebnisse können verallgemeinernd für Intensivpatienten als gültig angesehen werden. Es sei allerdings noch einmal darauf hingewiesen, dass das Ziel dieser Studie nicht eine Absenkung oder ein Vergleich der Letalität sondern die prinzipielle Machbarkeit des angewendeten Verfahrens war. Die dargestellte Sterblichkeit ist lediglich eine beschreibende Beobachtung innerhalb eines Patientenkollektivs mit Zustand nach großer Operation und entsprechend hohem Blutungsrisiko.

4.2 Dialyседosis

Die Dialyседosis stellt einen unabhängigen Risikofaktor für das Patientenoutcome dar. Im Fall einer unzureichenden Dialyседosis, z. B. er-

kennbar an einer unkontrollierten Azidose [61], einer persistierenden Urämie oder einer ungenügenden Flüssigkeitsbilanzierung steigt die Letalität [62]. Die minimal notwendige Dialyседosis bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Grund dafür sind die Ergebnisse mehrerer Arbeiten an großen Patientenkollektiven aus den Jahren 2008 [18,48], 2009 [16,17] und 2010 [19]. Sie konnten zeigen, dass eine Erhöhung der Dosis über 25 ml/kg/h im allgemeinen intensivmedizinischen Kollektiv keinen Effekt auf die Sterblichkeit hat. Diese neueren Daten stehen im Gegensatz zur klassischen Arbeit von Ronco [14], der im Jahr 2000 zeigen konnte, dass eine höhere Dialyседosis die Letalität senkt. Patienten die mit einer Dialyседosis von 20 ml/kg/h behandelt wurden zeigten eine Letalität von 59 %. Bei den Patienten, die mit einer Dialyседosis von > 35 ml/kg/h behandelt wurden, lag die Letalität lediglich bei 43 %. Diese signifikante Letalitätsreduktion führte zu der Empfehlung, mit einer Dialyседosis von 30 - 40 ml/kg/h zu behandeln [14,15]. Zum Zeitpunkt unserer Untersuchung war daher das Ziel, die Behandlung mit einer hohen Dialyседosis von 45 - 50 ml/kg/h unter Einsatz der regionalen Citrat-Antikoagulation durchzuführen. Die effektiv erreichte mittlere Dialyседosis lag bei 49 ml/kg/h (\pm 15) und entsprach damit der verordneten Dosis. In der Literatur wird als eine Hauptursache für das nicht-Erreichen der verordneten Dosis Clotting des extrakorporalen Kreislaufs genannt, was wir lediglich in 13 % beobachten konnten. Diese niedrige Inzidenz von Filterverschlüssen hat sicher ganz wesentlich zum Erreichen dieser hohen Dialyседosis beigetragen

Im Hinblick auf die aktuell empfohlene niedrigere Dialyседosis von 25 ml/kg/h zeigen die aktuellen Studien, das selbst erfahrene Zentren diese Forderung im klinischen Alltag oft nicht erreichen. Tolwani erreichte 2008 [48] bei Zieldosen von 20 oder 35 ml/kg/h lediglich Dosen von 17 und 29 ml/kg/h. In der DOREMI-Studie aus dem Jahr 2009 betrug die Dialyседosis der 338 mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie behandelten Patienten lediglich 22 - 27 ml/kg/h [16], obwohl auch an dieser Studie nur erfahrene Zentren mit hohen Fallzahlen teilnahmen. Nur bei 22 % dieser Patienten (n=75) wurde tatsächlich die verordnete Dialyседosis > 35 ml/kg/h erreicht. Grund für ein Nichterreichen der Zieldosis waren höheres Körpergewicht und Behandlungsunterbrechungen, hauptsächlich durch Clotten des Dialysefilters oder aufgrund

von Katheterproblemen. Speziell im Hinblick auf das Problem der über- und schwerstgewichtigen Patienten ist zu beobachten, dass deren Anteil an den zu behandelnden Patienten im klinischen Alltag zunimmt, so dass selbst eine verordnete Dosis von 25 ml/kg/h zu absoluten Dialysatflüssen 3000 – 4000 ml/h führt. Die technische Durchführbarkeit, Effektivität und Sicherheit der regionalen Citrat-Antikoagulation bei diesen Flüssen konnten wir in dieser Studie zeigen. Durch den Einsatz der regionalen Citrat-Antikoagulation waren wir in der Lage, die verordnete Dialyседosis stabil und zuverlässig zu applizieren. Damit konnte ein häufiges Problem der kontinuierlichen Nierenersatztherapie – insbesondere bei blutungsgefährdeten Patienten – gelöst werden.

4.3 Filterstandzeit

In unserer Untersuchung konnte mehr als die Hälfte aller Behandlungen bis zu einer Dauer von im Mittel 95 Stunden durchgeführt werden. Ein Therapieende wegen Clotting des extrakorporalen Kreislaufs beobachteten wir in lediglich 13 % der Fälle und dann nach im Mittel 61 Stunden. Dies ergibt in der Gesamtgruppe eine mittlere Filterstandzeit von 78 Stunden. Diese extrem langen, stabilen Filterstandzeiten unter regionaler Citrat-Antikoagulation wurden bisher für die hier applizierten hohen Dialyседosen nicht beschrieben [31,46,51]. Wir konnten somit erstmals zeigen, dass auch bei derart intensiver Nierenersatztherapie eine wirklich kontinuierliche und hocheffektive Behandlung möglich ist. Obwohl wir Kosten und Arbeitsbelastung des Personals nicht explizit analysiert haben, ergibt sich aus den Daten dennoch ganz offensichtlich, dass die Arbeitsbelastung (durch selteneren Neuaufbau der Systeme) und die Kosten (durch geringeren Verbrauch an Einmalmaterialien) reduziert werden können.

4.4 Retentionswerte

Bagshaw konnte zeigen, dass bei frühem Behandlungsbeginn innerhalb der ersten zwei Tage nach Einsetzen des Nierenversagens mit Harnstoffwerten von 125 mg/dl, die Letalität mit 59 % signifikant niedriger liegt als bei einem Therapiebeginn nach mehr als 5 Tagen mit Harnstoffwerten über 200 mg/dl und einer Letalität von 73% [49]. Diese Ergebnisse beim akuten Nierenversagen konnten für die Behandlung des chronischen Nierenversagens nicht

bestätigt werden [50]. Im Kollektiv unserer Studie lag das Kreatinin zu Therapiebeginn bei 1,98 mg/dl ($\pm 1,27$) und der Harnstoff bei 88 mg/dl (± 46). Diese Werte sind vergleichbar mit den Start-Parametern anderer Studien [14,16,17,46,48,53] und entsprechen der frühen Therapiegruppe in der Bagshaw-Studie [49].

4.5 Extrakorporale Citrat-Antikoagulation

Die langen Filterstandzeiten sind Folge der stabilen Antikoagulation im extrakorporalen Kreislauf, die sich durch den Citrat-Einsatz erreichen lässt. Die Citrat-induzierte Hypokalziämie wird in der Transfusionsmedizin seit Jahrzehnten zur Lagerung von Blutprodukten eingesetzt [34]. Dabei garantiert ein ionisierter Blut-Kalziumspiegel $< 0,5$ mmol/l eine Ungerinnbarkeit [23,27-31,39]. Nach aktuellen Studien sind etwa 30 bis 70 % der Therapieunterbrechungen Folge von Clotting im extrakorporalen Kreislauf [16,21]. Sie sind damit potentiell vermeidbar. Die in mehreren Studien validierten Empfehlungen [29,38,46] für die ionisierten Blut-Kalziumspiegel im extrakorporalen Kreislauf beim Multifiltrate® - System liegen zwischen 0,25 – 0,35 mmol/l. Wir konnten diesen Zielbereich während der gesamten Behandlungsdauer trotz der hohen Blut- und Dialysatflüsse erreichen. Die dazu nötige mittlere Citrat-Dosis lag stabil bei 3,82 mmol/l ($\pm 0,3$) (siehe Abb. 14). Diese Dosis ist vergleichbar mit den erforderlichen Dosen für niedrigere Behandlungsintensitäten [29,46,52]. Bei gleicher Citratkonzentration pro Liter antikoaguliertem Blut führen die in unserer Untersuchung notwendigen höheren Blutflüsse zu einer höheren Gesamtmenge an zugeführtem und damit auch zu metabolisierendem Citrat [54]. Trotzdem beobachteten wir nur zum Ende einer der 100 Behandlungen eine milde und folgenlose Citrat-Akkumulation. Wir konnten auch keinen gesteigerten Bedarf bezüglich der Kalzium-Substitution nachweisen (siehe Abb. 14), noch kam es zu einer relevanten systemischen Hypokalziämie im Patientenblut (siehe Abb. 15). Auch andere Anzeichen für eine Citratstoffwechselstörung [30,37,40,51], wie ein erhöhtes Verhältnis von ionisiertem zu Gesamtcalcium $> 2,5$, wurde nie überschritten. In dem einem Fall, in dem wir eine Citratakkumulation vermutet haben, ergab sich nach 83 Behandlungsstunden der Verdacht auf eine sich entwickelnde Citrat-Stoffwechselstörung, zu diesem Zeitpunkt nur erkennbar an einem an-

ders nicht erklärbaren stetig steigenden Kalzium-Substitutionsbedarf, trotz vorheriger Reduktion der Citrat-Dosis [30]. Die Therapie wurde daraufhin beendet und in der Folge eine Heparin-antikoagulierte Nierenersatztherapie etabliert.

Problematisch bei einer Citratstoffwechselstörung ist weniger eine potenzielle Toxizität des Citrats, sondern vielmehr die Konsequenzen der fehlenden Verstoffwechslung der Kalzium-Citrat-Komplexe zu Bikarbonat und die Freisetzung des gebundenen Kalziums. Dies führt unweigerlich zu einer systemischen Hypokalziämie. Diese ist besonders im Hinblick auf die kardiale Inotropie problematisch, da die gestörte elektro-mechanische Kopplung in den Myofibrillen bei Kalziumspiegeln $< 0,6-0,8$ mmol/l zu einem kardiogenen Schock führen kann [54-57]. Dies wird noch aggraviert durch die sich als Folge des Bikarbonatmangels entwickelnde metabolische Azidose.

Unsere Daten belegen an einer ausreichend großen Zahl von Patienten bzw. Behandlungen, dass auch eine intensiviertere Therapie mit entsprechend hoher Citratzufuhr sicher durchführbar ist.

4.6 Säure-Basen-Haushalt

Ein Hauptziel der Nierenersatztherapie ist die Kontrolle der renalen metabolischen Azidose. Dies konnten wir effektiv erreichen, denn lediglich in 9 % der Analysen war zum Behandlungsende noch eine Azidose nachweisbar, während 62 % einen ausgeglichenen pH zeigten. Die Zufuhr großer Mengen Citrats im Rahmen der intensivierten Therapie mit hohen Blutflüssen kann aber zu einer metabolischen Alkalose führen. Diese metabolische Alkalose unter Citrat-Antikoagulation wurde bereits mehrfach beschrieben [29,38,46] und ist Zeichen einer „Überpufferung“ durch den Citrat-Einsatz. Dem kann man begegnen, indem man den Blutfluss reduziert und so auch die zugeführte Citrat-Menge. Alternativ kann auch der Dialysatfluss erhöht werden, wodurch mehr Kalzium-Citrat-Komplexe im Dialysefilter eliminiert werden und so die Citrat-Belastung des Patienten reduziert wird [29]. Die Entwicklung einer metabolischen Alkalose unter Citratantikoagulation ist kein zwingender Grund, die Citrat-Antikoagulation zu beenden, sofern mit den oben angeführten Maßnahmen eine Korrektur des Säure-Basen-Status möglich ist. In unse-

rer Untersuchung kam es zum Ende der Behandlung zu einem leichten Anstieg von pH-Wert, Base-Excess und Bikarbonat in den Blutgasanalysen. Die Ursache dafür kann ein geringerer Bedarf an Puffersubstanz sein, denn nach einer längeren Behandlung sowie nach Stabilisierung – wie sie bei den überlebenden Patienten üblicherweise nach 2-3 Tagen stattfindet – sinkt der Pufferbedarf. Eine zweite Erklärung ist eine Abnahme der Filterclearance durch Verstopfen von Filterporen, was nach sehr langer Laufzeit auftreten kann. Diese letzte Annahme wird nicht widerlegt durch die gute Elimination von Harnstoff und Kreatinin auch zum Ende der Behandlungsdauer, denn das Molekulargewicht von Harnstoff (61 Dalton) und Kreatinin (120 Dalton) ist geringer als das der Citrat-Kalziumkomplexe (300 Dalton), so dass bei Verstopfen von Filterporen die Clearance von Citrat-Kalzium schneller abnimmt als die von Harnstoff bzw. Kreatinin. Zur Behandlung solcher Alkalosen sind Behandlungsalgorithmen beschrieben worden [29], so dass in der klinischen Praxis eine solche Störung gut kompensierbar ist.

4.7 Blutungskomplikationen

Eine Hauptindikation für die regionale Citrat-Antikoagulation stellt das hohe Blutungsrisiko des Patienten dar. Mehrere Untersuchungen konnten bei exzellenten Filterlaufzeiten im Vergleich zu Heparin eine deutlich niedrigere Blutungsinzidenz bei Citrat-Einsatz zeigen [31,44,52,53,58,60]. Gerade die Patienten operativer Intensivstationen und Patienten mit organdysfunktionsbedingtem hohem Blutungsrisiko sind daher für das Verfahren prädestiniert. Interessanterweise konnte eine Arbeit neben dem niedrigeren Blutungsrisiko im Vergleich zu Nadroparin, einem niedermolekularen Heparinoid, eine signifikant niedrigere Letalität in der Citrat-Gruppe zeigen [53], allerdings in einer post hoc Analyse. Dies betraf die Subgruppen der chirurgischen Patienten, der septischen Patienten und der Patienten mit schwerem Mehrorganversagen. Dieser Effekt ist aber nicht durch die Reduktion der Blutungskomplikationen alleine erklärt, die Autoren vermuten viel mehr einen immunologischen Hintergrund. Bisher konnten diese Beobachtungen nicht bestätigt werden, so dass ein Effekt der Citratantikoagulation auf die Letalität nicht belegt ist.

5. Zusammenfassung

Das akute Nierenversagen (ANV) ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation in der Intensivmedizin. Bis zur möglichen Erholung der Nierenfunktion erfolgt eine Nierenersatztherapie bei instabilen Intensivpatienten häufig mittels kontinuierlicher Nierenersatztherapie. Unabdingbare Voraussetzung dafür ist eine Antikoagulation zur Prävention der Gerinnungsaktivierung im extrakorporalen Kreislauf. Diese erfolgt meist mit unfraktioniertem Heparin und erhöht über die systemische Gerinnungshemmung das Blutungsrisiko. Eine Alternative dazu ist die regionale Citrat-Antikoagulation (RCA). Durch Infusion von Citrat in den extrakorporalen Kreislauf wird das ionisierte Kalzium abgesenkt, bis eine vollständige Gerinnungshemmung erreicht ist. Die Infusion einer Kalziumlösung normalisiert die Kalziumkonzentration im Blut vor Rückgabe zum Patienten. Die RCA wurde bisher noch nicht für eine intensivierete Nierenersatztherapie validiert. In dieser Arbeit wurde die RCA für das Verfahren der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD) bei 75 Intensivpatienten während 100 intensivierter Behandlungen untersucht. Wir konnten zeigen, dass die RCA für die bisher nicht untersuchten hohen Dialysedosen von 3.549 ± 632 ml/Stunde entsprechend einer Dialysedosis von 49 ± 15 ml/kg/h und hohen Blutflüssen von 177 ± 32 ml/min sicher und effektiv durchführbar ist. Die mittlere Filterstandzeit betrug 78 ± 25 Stunden und 51 % aller Behandlungen erreichten die maximal erlaubte Behandlungszeit von 96 Stunden. Dementsprechend war die Effektivität der Behandlung hoch. Nach 32 Stunden waren bei allen Patienten die Retentionsparameter Harnstoff und Kreatinin im Normbereich. Die renale Azidose konnte gut kontrolliert werden, am Behandlungsende bestand nur noch bei 9 % der Patienten eine metabolische Azidose. Die einzige relevante Nebenwirkung war die Entwicklung einer metabolischen Alkalose zum Behandlungsende bei 32 % der Patienten. Es wurde eine folgenlose Citratakkumulation während der 100 Behandlungen beobachtet. Verfahrensassoziierte Blutungskomplikationen traten nicht auf. Zusammenfassend ist die regionale Citratantikoagulation für die intensivierete Nierenersatztherapie mittels CVVHD bei kritisch kranken Intensivpatienten ein sicheres und effektives Verfahren, dessen Anwendung empfohlen werden kann.

6. Literaturverzeichnis

1. Kellum JA: Acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008; 36: 141-145
2. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C: Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin.Pract.* 2008; 109: 182-187
3. Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT, Lieberthal W, Tumlin J, Mehta R: Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr.Opin.Crit Care* 2005; 11: 533-536
4. Lameire N, Van BW, Vanholder R: Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365: 417-430
5. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA: Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur.Radiol.* 1999; 9: 1602-1613
6. Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DM, Burdmann EA: Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2009; 53: 2887-2891
7. Hoste EA, Kellum JA: RIFLE criteria provide robust assessment of kidney dysfunction and correlate with hospital mortality. *Crit Care Med.* 2006; 34: 2016-2017
8. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R: A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2008; 23: 1203-1210
9. Ostermann M, Chang RW: Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med.* 2007; 35: 1837-1843
10. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2007; 18: 1-58, CD003773
11. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M: Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008; 299: 793-805
12. Rauf AA, Long KH, Gajic O, Anderson SS, Swaminathan L, Albright RC: Intermittent hemodialysis versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in the intensive care unit: an observational outcomes analysis. *J.Intensive Care Med.* 2008; 23: 195-203
13. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, Devriendt J: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2009; 24: 512-518

14. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La GG: 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. Saudan P, Niederberger M, De SS, Romand J, Pugin J, Perneger T, Martin PY: Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006; 70: 1312-1317
16. Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Marinho A, Mariano F, Formica M, Marchesi M, Rene R, Livigni S, Ronco C: Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2009; 13: R57 (epub)
17. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Norton R, Scheinkestel C, Su S: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N.Engl.J.Med.* 2009; 361: 1627-1638
18. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RM, Smith MW, Swanson KM, Thompson BT, Vijayan A, Watnick S, Star RA, Peduzzi P: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N.Engl.J.Med.* 2008; 359: 7-20
19. Van WR, Friedrich JO, Scales DC, Wald R, Adhikari NK: High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010; 38: 1360-1369
20. Parienti JJ, Megarbane B, Fischer MO, Lautrette A, Gazui N, Marin N, Hanouz JL, Ramakers M, Daubin C, Mira JP, Charbonneau P, du CD: Catheter dysfunction and dialysis performance according to vascular access among 736 critically ill adults requiring renal replacement therapy: a randomized controlled study. *Crit Care Med.* 2010; 38: 1118-1125
21. Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, McAfee N, Fortenberry JD, Rogers K, Barnett J, Blowey D, Baker C, Bunchman TE, Goldstein SL: Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol.Dial.Transplant.* 2005; 20: 1416-1421
22. Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M, Schusterschitz N, Ulmer H, Mayr A, Bellmann R: Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 1571-1579
23. Oudemans-van Straaten HM, Wester JP, de Pont AC, Schetz MR: Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med.* 2006; 32: 188-202
24. Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A: Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med.* 2007; 35: 1165-1176

25. van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chang PC: Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J.Am.Soc.Nephrol.* 1996; 7: 145-150
26. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C: Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119: 108-121
27. Chadha V, Garg U, Warady BA, Alon US: Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatr.Nephrol.* 2002; 17: 819-824
28. Cointault O, Kamar N, Bories P, Lavayssiere L, Angles O, Rostaing L, Genestal M, Durand D: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration using commercial solutions. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2004; 19: 171-178
29. Morgera S, Haase M, Ruckert M, Krieg H, Kastrup M, Krausch D, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Pohlmeier R, Neumayer HH: Regional citrate anticoagulation in continuous hemodialysis--acid-base and electrolyte balance at an increased dose of dialysis. *Nephron Clin.Pract.* 2005; 101: 211-219
30. Oudemans-van Straaten HM: Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in the critically ill. *Blood Purif.* 2010; 29: 191-196
31. Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J: Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int.* 2005; 67: 2361-2367
32. Dzik WH, Kirkley SA: Citrate toxicity during massive blood transfusion. *Transfus.Med.Rev.* 1988; 2: 76-94
33. Diaz J, Acosta F, Parrilla P, Sansano T, Contreras RF, Bueno FS, Martinez P: Correlation among ionized calcium, citrate, and total calcium levels during hepatic transplantation. *Clin.Biochem.* 1995; 28: 315-317
34. Mollison PL: The introduction of citrate as an anticoagulant for transfusion and of glucose as a red cell preservative. *Br.J.Haematol.* 2000; 108: 13-18
35. Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS: Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am.J.Med.Sci.* 1961; 242: 32-43
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. Gabutti L, Marone C, Colucci G, Duchini F, Schonholzer C: Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1419-1425

38. 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: 131-136
39. 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
40. Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H, Kingma P, van der Voort PH: Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium. *Clin.Chem.Lab Med.* 2006; 44: 962-966
41. 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
42. 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
43. Balogun RA, Turgut F, Caldwell S, Abdel-Rahman EM: Regional citrate anticoagulation in critically ill patients with liver and kidney failure. *J.Nephrol.* 2012; 25: 113-119
44. Betjes MG, van OD, van AM, van de Wetering J: Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *J.Nephrol.* 2007; 20: 602-608
45. Bihorac A, Ross EA: Continuous venovenous hemofiltration with citrate-based replacement fluid: efficacy, safety, and impact on nutrition. *Am.J.Kidney Dis.* 2005; 46: 908-918
46. Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Kindgen-Milles D, Neumayer HH: A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med.* 2009; 37: 2018-2024
47. Uchino S: The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr.Opin.Crit Care* 2006; 12: 538-543
48. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM: Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2008; 19: 1233-1238
49. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Kellum JA: Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J.Crit Care* 2009; 24: 129-140

50. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, Harris A, Johnson DW, Kesselhut J, Li JJ, Luxton G, Pilmore A, Tiller DJ, Harris DC, Pollock CA: A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N.Engl.J.Med.* 2010; 363: 609-619
51. Duraõ MS, Monte JC, Batista MC, Oliveira M, Iizuka IJ, Santos BF, Pereira VG, Cendoroglo M, Santos OF: The use of regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration in acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008; 36: 3024-3029
52. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P: Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 260-265
53. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PH, Wester JP, van der Spoel JI, Dijkstra LM, Zandstra DF: Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 2009; 37: 545-552
54. Kozik-Jaromin, Justyna. Citrate Kinetics during Regional Citrate Anticoagulation in Extracorporeal Organ Replacement Therapy . 2005. Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.; Ref Type: Thesis/Dissertation
55. Bashour TT, Ryan C, Kabbani SS, Crew J: Hypocalcemic acute myocardial failure secondary to rapid transfusion of citrated blood. *Am.Heart J.* 1984; 108: 1040-1042
56. Denlinger JK, Nahrwold ML: Cardiac failure associated with hypocalcemia. *Anesth.Analg.* 1976; 55: 34-36
57. Toyoshima S, Fukuda T, Masumi S, Nakashima Y, Kawaguchi Y, Nakayama M: Maximum acceptable infusion rate of citrate: relationship between blood ionized calcium levels and cardiovascular effects in anesthetized rats. *Clin.Nutr.* 2006; 25: 653-660
58. Mariano F, Tedeschi L, Morselli M, Stella M, Triolo G: Normal citratemia and metabolic tolerance of citrate anticoagulation for hemodiafiltration in severe septic shock burn patients. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 1735-1743
59. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van SH, Ronco C, Kellum JA: Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 1563-1570
60. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, Ries W, Schott G, Heering PJ, Isgro F, Kribben A, Himmele R, Grabensee B, Rump LC: Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2011; 26: 232-239

61. Phu NH, Hien TT, Mai NT, Chau TT, Chuong LV, Loc PP, Winearls C, Farrar J, White N, Day N: Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N.Engl.J.Med.* 2002; 347: 895-902
62. Schiff H, Lang SM, Fischer R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N.Engl.J.Med.* 2002; 346: 305-310

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift