

Aus der Klinik für Klinik für Anästhesiologie  
und Operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Direktor: Prof. Dr. med. Markus Steinfarth  
Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit regionaler Citrat  
Antikoagulation bei Patienten mit Leberinsuffizienz. Eine  
vergleichende prospektive Observationsstudie.**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**JOACHIM FALCKE**

aus Essen

Kiel, 2013

Referent: Prof. Dr. N. Weiler

Korreferent: Prof. Dr. H. Schöcklmann

Datum der mündlichen Prüfung: 02.10.2014

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Definition des akuten Nierenversagens .....	1
1.2 Inzidenz des akuten Nierenversagens .....	3
1.3 Ätiologie des akuten Nierenversagens .....	4
1.4 Klinik des akuten Nierenversagens .....	6
1.5 Indikationen zur Nierenersatztherapie .....	7
1.6 Physikalische Grundlagen zur Nierenersatztherapie .....	7
1.7 Verfahren der Nierenersatztherapie .....	9
1.8 Antikoagulation .....	11
1.8.1 Systemische Antikoagulation.....	12
1.8.2 Regionale Antikoagulation .....	17
1.8.2.1 Regionale Antikoagulation mit Heparin / Protamin.....	17
1.8.2.2 Regionale Antikoagulation mit Citrat .....	18
1.9 Ziel der Studie .....	20
<b>2 Material &amp; Methoden</b> .....	<b>21</b>
2.1 Studiendesign, Patientenkollektiv und Einschlusskriterien .....	21
2.2 Therapiesystem .....	21
2.3 Dialysierflüssigkeit .....	23
2.4 Erfasste Behandlungsparameter .....	24
2.5 Definition eines Behandlungszyklus .....	25
2.6 Abbruchkriterien .....	26
2.7 Thromboseprophylaxe .....	26
2.8 Statistik .....	26
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>27</b>
3.1 Patienten.....	27
3.2 Behandlungsparameter.....	28
3.3 Ungeplante Filterwechsel.....	30
3.4 Behandlungsabbrüche .....	31
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>32</b>
4.1 Diskussion der Ergebnisse.....	32
4.2 Diskussion der Filterstandzeit .....	35
4.3 Kritik.....	35
4.4 Schlussfolgerung .....	36

## **Inhaltsverzeichnis**

---

<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>37</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>44</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>45</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>47</b>
<b>Veröffentlichung &amp; Danksagung .....</b>	<b>51</b>

## 1 Einleitung

### 1.1 Definition des akuten Nierenversagens

Beim akuten Nierenversagen (ANV) handelt es sich um eine akut einsetzende Verschlechterung der Nierenfunktion, welche im Prinzip rückbildungsfähig ist.

Die Verschlechterung der Nierenfunktion bewirkt eine Retention der harnpflichtigen Substanzen und es kommt zu Störungen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und des Säure-Basen-Haushaltes [1].

Die Klassifikation war jahrelang sehr uneinheitlich. So fanden im Jahr 1999 über 35 verschiedene Definitionen im klinischen Alltag ihre Anwendung und bis zum Jahr 2004 gab es keine einheitlichen diagnostischen Kriterien oder klinische Definitionen in der medizinischen Literatur [2].

Diese unterschiedlichen Definitionen führten zu erheblichen Schwierigkeiten, das akute Nierenversagen statistisch zu erfassen. In der Literatur wurden Inzidenzen des ANV von 1 % - 25 % und Mortalitätsraten von 15 % - 60 % auf Intensivstationen angegeben [3].

Außerdem wurde oft das ANV mit der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens gleichgesetzt. Allerdings konnten Studien zeigen, dass auch minimale Erhöhungen des Serumkreatinins mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate einhergingen [4].

Im Jahr 2004 wurde versucht, in einer internationalen Konsensuskonferenz, die Acute Dialysis Quality Initiative, eine einheitliche Definition und Stadieneinteilung zu schaffen. Daraus resultierten die RIFLE-Kriterien. RIFLE ist ein Akronym und steht für 3 Stadien der renalen Dysfunktion: **R**isk, **I**njury, **F**ailure sowie 2 Stadien des klinischen Outcomes: **L**oss, **E**nd Stage Kidney Disease (ESKD). Die 3 Stadien der renalen Dysfunktion richten sich nach dem Anstieg des Serumkreatinins oder der Urinausscheidung. Die „Outcome“-Kriterien richten sich nach der jeweiligen Dauer, in der das ANV durch ein Nierenersatzverfahren behandelt wurde [5].

Im Jahre 2007 wurden die RIFLE-Kriterien durch einen Vorschlag des **A**cute **K**idney **I**njury **N**etworks (AKIN) weiter modifiziert. Diese Weiterentwicklung sollte zum einen die Sensitivität steigern und zum anderen sollte durch die Einführung eines Zeitfensters von 48 Stunden die akute Veränderung der Nierenfunktion mit berücksichtigt werden.

Folgende Veränderungen der RIFLE-Kriterien wurden vorgenommen:

Es wurde ein Anstieg des Serumkreatinins von mindestens 0,3 mg/dl in das „Risk“ - Stadium eingeschlossen.

Es wurde ein Zeitfenster von 48 Stunden eingeführt, in welchem die Feststellung einer der Kriterien erfolgen muss.

Bei allen Patienten, die mit einem Nierenersatzverfahren behandelt wurden, erfolgte eine Einstufung in das Stadium „Failure“, dadurch entfielen die Stadien „Loss“ bzw. „ESKD“ [6].

**Tabelle 1**

Einteilung des ANV nach „RIFLE“- und „AKIN“-Kriterien [7]

Einteilung des ANV nach „RIFLE“ und „AKIN“ – Kriterien			
RIFLE-Stadien	AKIN-Stadien	Serum- Kreatinin	Urin-Ausscheidung
Risk	1	Kreatininanstieg x 1,5 – 2 Kreatininanstieg > 0,3mg/dl	< 0,5 ml/kg/h x 6h
Injury	2	Kreatininanstieg x 2 – 3	< 0,5 ml/kg/h x 12h
Failure	3	Kreatininanstieg > 3 oder S-Kreatinin > 4mg/dl mit einem akuten Anstieg von 0,5mg/dl	< 0,3 ml/kg/h x 24h oder Anurie für 12h
Loss	*	Persistierendes ANV für > 4 Wochen	
ESKD	*	Terminale Niereninsuffizienz Verlust der Nierenfunktion für > 3 Monate	

\* Stadien „Loss“ und „ESKD“ finden in der Einteilung nach AKIN keine Berücksichtigung mehr und werden in Stadium 3 zusammengefasst

## 1.2 Inzidenz des akuten Nierenversagens

Die Inzidenz des akuten Nierenversagens wurde in vielen Studien untersucht. Für ein ambulant erworbenes Nierenversagen wurden in zwei großen europäischen Studien eine Inzidenz von 125 - 209 Erkrankungen pro 1 Mio. Personen festgestellt [8, 9].

Die Anzahl der Patienten, die während eines stationären Krankenhausaufenthaltes ein ANV erleiden, wird mit 4,9 % - 7,9 % angegeben. Wobei es erwähnenswert ist, dass es zu einem deutlichen Anstieg der an einem ANV erkrankten Personen während eines Krankenhausaufenthaltes in den letzten 2 Jahrzehnten gekommen ist. Hauptgründe waren eine verminderte renale Perfusion, die Gabe von nierenschädigenden Medikamenten, Operationen jeglicher Art und Kontrastmittelgabe [10, 11].

Bei Patienten auf Intensivstationen ist ein ANV deutlich häufiger zu beobachten.

36 % bis 66 % aller intensivmedizinisch behandelten Patienten entwickeln ein ANV. Von diesem Patientenkollektiv werden zwischen 5 % und 10 % einer Nierenersatztherapie zugeführt. Die Mortalität dieser Patienten ist trotz aller Fortschritte in der Intensivmedizin sehr hoch und steigt mit dem jeweils zutreffenden RIFLE-Stadium. Die Letalität beträgt zwischen 20,9 % in Stadium R und 56,8 % in Stadium F und ist gegenüber Patienten ohne ANV, hier beträgt die Letalität 8,4 %, deutlich erhöht. Bei etwa 5 % - 20 % der Patienten, die ein ANV überlebt haben, bleibt eine langfristige Dialysepflichtigkeit bestehen [12, 13].

Hauptursache für ein ANV auf der Intensivstation ist ein Multiorganversagen, oft als Folge oder als Begleiterkrankung einer Sepsis. Patienten mit einer Bakteriämie entwickeln in 20 % der Fälle ein ANV, bei gleichzeitig aufgetretenem septischem Schock steigt die Zahl sogar auf 50 %. Die Letalität bei ANV-Patienten, die gleichzeitig an einer Sepsis leiden, ist deutlich gegenüber Patienten ohne Sepsis erhöht (70 % im Gegensatz zu 45 %) [14].

Traumen, große Blutverluste und Operationen sind ebenfalls häufig mit dem Auftreten eines ANV vergesellschaftet. Vor allem bei Eingriffen in der Herz- und Gefäßchirurgie kommt es bei 19 % - 45 % der Patienten zu einem ANV, von diesen Patienten werden 2 % mit einem Nierenersatzverfahren behandelt [15].

### 1.3 Ätiologie des akuten Nierenversagen [16]

Die Entstehung eines akuten Nierenversagens kann unterschiedliche Ursachen haben. Man unterscheidet ätiologisch ein prärenales, intrarenales und postrenales Nierenversagen.

#### Prärenales Nierenversagen

Das prärenale Nierenversagen ist mit einem Auftreten von etwa 60 % die häufigste Ursache des ANV. Hierbei ist zumeist eine verminderte Perfusion die Ursache für den Funktionsverlust der Nieren verantwortlich. Die tubulären und glomerulären Strukturen sind hier völlig intakt.

Die verminderte Perfusion der Nieren kann bedingt sein durch:

- Einen Abfall des zirkulierenden Blutvolumens
- Eine Abnahme des Herzzeitvolumens und des arteriellen Mitteldruckes, z.B. bei einem Kreislaufschock unterschiedlicher Genese
- Systemische Vasodilatation, z.B. im Rahmen einer Sepsis
- Renale Vasokonstriktion, z.B. Nierenarterienstenose, hepatorenales Syndrom
- Medikamente, z.B. NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika), Diuretika

#### Intrarenales Nierenversagen

Das intrarenale Nierenversagen ist mit etwa 35 % die zweithäufigste Ursache für ein ANV. Es sind 4 unterschiedliche Ursachen eines intrarenalen Nierenversagens zu unterscheiden:

##### Akute Tubulusnekrose

- Ischämisch
- Toxisch, z.B. NSAR, Aminoglykoside, Röntgenkontrastmittel, Hämolyse, Rhabdomyolyse
- Septisch, z.B. im Rahmen eines Multiorganversagens
- Hepatorenales Syndrom



### Makrovaskuläre Erkrankungen

- Vaskulitis
- Artheroembolien
- Thromboembolien

### Mikrovaskuläre Erkrankungen

- Rapid-progressive Glomerulonephritis
- IgA-Nephritis
- Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS)

### Akute interstitielle Nephritis

- Allergisch (z.B. NSAR, Betalactamantibiotika)
- Parainfektös (z.B. Hantaan-Viren, CMV, EBV, Leptospiren)

### Postrenales ANV

Dies stellt mit 5 % die seltenste Form des akuten Nierenversagens dar. Ursache hierfür ist eine Obstruktion der ableitenden Harnwege.

Gründe einer Obstruktion können sein:

- Angeborene Missbildungen im Bereich der Nieren, Harnleiter, Blase, Urethra
- Erworbene Abflussbehinderungen, z.B. Nierensteine, maligne Tumore
- Gynäkologische Erkrankungen
- Fehlplazierte oder verstopfte Harnblasenkatheter
- Medikamentös induziert (Anticholinergika, Neuroleptika)

## **1.4 Klinik des akuten Nierenversagens [17]**

Der klinische Verlauf des ANV ist durch die folgenden Stadien gekennzeichnet:

### Initial- bzw. Schädigungsphase

Die Initial- bzw. Schädigungsphase kann von einigen Stunden bis hin zu Tagen dauern. Diese Phase des Nierenversagens kann asymptomatisch verlaufen oder wird durch die Symptome des auslösenden Ereignisses bestimmt.

### Oligo- bzw. anurische Phase

Diese kann bis zu 6 Wochen dauern. Bei Beginn dieses Stadiums steht meist die Verminderung des Harnzeitvolumens mit einer Oligo- oder Anurie, begleitet von einem Kreatinin- und Harnstoffanstieg, Störungen des Säure-Basen und Elektrolythaushaltes bis zum Vollbild einer Urämie. Bei schwerster Schädigung besteht die Gefahr des Überganges in ein terminales Nierenversagen.

### Diuretische oder polyurische Phase

In dieser, etwa 1 - 2 Wochen andauernden, Phase kann ein starker Anstieg der Harnzeitvolumina erfolgen. Hier besteht die Gefahr einer Dehydratation und Elektrolytentgleisung des Patienten.

### Stadium der Restitution

In dieser, einige Monate andauernden, Phase kommt es zur Regeneration eines intakten Tubulusepithels und zum Wiedererlangen der Fähigkeit der Primärharnkonzentration, die Urinmengen normalisieren sich und es kommt zur Normalisierung der Retentionswerte.

### **1.5 Indikationen zur Nierenersatztherapie nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)**

- Oligurie / Anurie < 0,5 ml/kg/h
- Serumharnstoff > 150 mg/dl (25-30 mmol)
- Serumkreatinin > 5 mg/dl (400-500 µmol)
- Inakzeptable hohe Flüssigkeitsbilanzen
- Hyperkaliämie > 7,1 mmol/dl
- Azidose < pH 7,1
- Polyurisches Nierenversagen > 2,5 l/d ab Harnstoffwerten von 50 mmol/l

### **1.6 Physikalische Grundlagen zur Nierenersatztherapie**

Bei Nierenersatzverfahren findet ein Stoffaustausch über eine semipermeable Membran statt, welcher die Elimination urämischer Stoffwechselprodukte und überschüssigen Wassers sowie eine Normalisierung der Plasmaionenkonzentration und des Säure-Basen-Haushalts erreichen soll. Auf der Blutseite werden Zellen und Plasmaproteine zurückgehalten, während kleinmolekulare und mittelmolekulare Substanzen über die Poren der Membran auf die Dialysatseite übertreten können. Die Transportmechanismen über eine Membran beruhen auf den physikalischen Prinzipien der Diffusion, Ultrafiltration und Konvektion [18].

#### Diffusion

Die Diffusion beruht auf dem Prinzip, dass Moleküle, die sich in Flüssigkeiten mit einem Konzentrationsgradienten befinden, einen Konzentrationsausgleich anstreben, d.h. sich aus Bereichen mit einer hohen Konzentration in Bereiche niedriger Konzentration bewegen. Trennt man diese Flüssigkeitsbereiche unterschiedlicher Konzentration durch eine semipermeable Membran, so diffundieren nur Substanzen, die aufgrund ihrer Größe die Poren der Membran passieren können. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß des Stofftransportes werden dabei durch den Konzentrationsgradienten, die Molekülmasse und den Diffusionsweg beeinflusst.

Die Zusammensetzung des Dialysats und damit der Konzentrationsgradient bestimmt das Ausmaß der Diffusion und damit die Quantität und die Richtung des Stofftransportes. Zu beachten ist, dass Inhaltsstoffe oder Verunreinigungen des Dialysats bei entsprechendem Konzentrationsgradienten auch auf die Blutseite übertreten können [18].

### Ultrafiltration:

Ultrafiltration beschreibt den Übertritt einer Lösung entlang einer semipermeablen Membran aufgrund einer hydrostatischen Druckdifferenz. Eine Erhöhung des Drucks auf der Blutseite oder ein höherer Unterdruck auf der Dialysatseite führen zu einer steigenden Ultrafiltrationsrate. Durch den Strömungswiderstand des Dialysators, der Viskosität des Blutes und des Blutdrucks kommt es bei den meisten Dialysatoren zwangsweise zu einer Ultrafiltration. Eine Backfiltration, der Übertritt von Dialysat in den Patientenkreislauf, tritt immer dann auf, wenn der Druck auf der Dialysatseite höher ist als auf der Blutseite. Die Ultrafiltrationsrate ist abhängig vom Transmembrandruck, also dem Druck, welcher an der Membran den Flüssigkeitsübertritt bestimmt und vom Ultrafiltrationskoeffizienten. Dieser ist definiert als das Volumen, das pro mmHg Transmembrandruck pro Stunde bei einem Blutfluss von 200ml/h die Membran durchtritt, also ultrafiltriert wird. Der Ultrafiltrationskoeffizient schwankt in Abhängigkeit von den verwendeten Membranmaterialien, Membrandicke sowie Anzahl und Größe der Poren in der Membran. Low-flux-Membranen haben einen Ultrafiltrationskoeffizienten von 3,5 - 7 ml/h/mmHg, während High-flux-Membranen einen Ultrafiltrationskoeffizienten von > 10 ml/h/mmHg aufweisen. Da High-flux-Dialysatoren für die gleiche Menge Ultrafiltrat weniger Druck als Low-flux-Dialysatoren benötigen, kommt es hierbei zu einer schnellen Druckangleichung der Blut- und Dialysatseite. Aus diesem Grund kann bei niedrigem Transmembrandruck der Druck auf der Dialysatseite höher sein als auf der Blutseite und damit eine Backfiltration auftreten. Je höher also der Transmembrandruck und die Ultrafiltrationsmenge desto niedriger ist die Wahrscheinlichkeit einer Backfiltration, dem Übertritt von Dialysat in den Patientenkreislauf. Die Verwendung von High-flux-Membranen setzt Dialysegeräte mit einem volumenkontrolliertem Ultrafiltrationssystem voraus [18].

## Konvektion

Konvektion ist der Übertritt gelöster Substanzen mit dem Lösungsmittel während der Ultrafiltration. Limitierend wirkt hier die Porengröße der Membran. Bei der Konvektion wird der Übertritt der Stoffe durch die Stoffkonzentration im Lösungsmittel und durch die Menge des transportierten Lösungsmittels bestimmt [18].

## **1.7 Verfahren der Nierenersatztherapie**

### Hämodialyse

Bei der Hämodialyse erfolgt der Stoffaustausch zum überwiegenden Teil über Diffusion und zu einem geringen Teil durch Ultrafiltration. An einer semipermeablen Membran werden im Gegenstromprinzip Blut und Dialysatflüssigkeit aneinander vorbeigeführt. Auf der einen Seite der Membran befindet sich das Blut, welches die zu entfernenden, harnpflichtigen Substanzen enthält. Auf der anderen Seite der Membran fließt im Gegenstromprinzip das Dialysat. Die Elektrolytzusammensetzung des Dialysats kann verändert und somit dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden. Der Stoffaustausch erfolgt nun über den entsprechenden Konzentrationsgradienten der jeweiligen Substanz. Die Filtermembran besitzt Poren, die für kleine Moleküle, wie Elektrolyte und Harnstoff, gut zu passieren sind und große Moleküle, wie z.B. Plasmaproteine, zurückhalten. Neben dem Konzentrationsgradienten spielt der Blutfluss und Dialysatfluss für die Clearance einer Substanz eine wichtige Rolle. Die Clearance einer Substanz nimmt mit Erhöhung des Blutflusses bzw. Dialysatflusses zunächst linear zu, bis schließlich im Sinne einer Sättigungskurve ein Grenzwert erreicht wird. Die Erhöhung des Blutflusses bzw. des Dialysatflusses übt dabei einen größeren Einfluss auf die Elimination von kleinmolekularen Substanzen aus, während bei mittelmolekularen Substanzen ein Grenzwert früher erreicht wird. Zu den Hämodialyseverfahren, die heutzutage auf Intensivstationen eingesetzt werden, zählen die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH), die intermittierende Hämodialyse (IHD), sowie die slow extended daily dialyses (SLED). Letztgenannte Form stellt eine Abwandlung der intermittierenden Hämodialyse dar, bei der eine zeitlich ausgeweitete Dialyse (8 - 10

Stunden) mit niedrigeren Blut- und Dialysatflüssen durchgeführt wird [19].

### Hämofiltration

Die Entfernung harnpflichtiger Substanzen bei der Hämofiltration erfolgt durch die Erzeugung eines Druckgefälles über eine semipermeable Membran, also durch Filtration mittels konvektiven Stofftransportes. Dieses Prinzip ist vergleichbar mit dem glomerulären Vorgang der Erzeugung des Primärharnes. Die Clearance eines Stoffes hängt bei der Hämofiltration von der Menge der filtrierten Flüssigkeit und den Membraneigenschaften ab. Im Bereich der Porenweite ist sie unabhängig von der Molekülgröße. Die entzogene Flüssigkeit wird durch eine Substitutionslösung (Elektrolytlösung mit Puffersubstanzen) ganz oder teilweise ersetzt. Diese kann entweder vor (Prädilution) oder nach (Postdilution) dem jeweilig benutzten Hämofilter infundiert werden. Die Prädilution hat den Vorteil längerer Filterlaufzeiten, da der Hämatokritwert im afferenten Schenkel gesenkt wird, was eine verminderte Viskosität und Koagulabilität bewirkt. Die Eliminationsrate für kleinmolekulare Substanzen ist im Vergleich zur Postdilution besser, während sie sich für mittelmolekulare Stoffe kaum unterscheidet. Die Filtratflüsse sind bei der Prädilution höher. Die Stoffkonzentration der zu eliminierenden Stoffe ist allerdings wesentlich niedriger als bei der Postdilution, das macht einen hohen Einsatz an Substitutionslösung notwendig. Daher ist dies das teurere der beiden Verfahren, da der Verbrauch an Substitutionslösung ungleich höher ist. Im Vergleich zur Hämodialyse kann eine höhere Clearance für mittelmolekulare Substanzen beobachtet werden. Die Clearance von kleinmolekularen Substanzen wie Kreatinin oder Harnstoff ist allerdings deutlich geringer. Klinische Symptome, die auf höhere Harnstoff- bzw. Kreatininkonzentrationen zurückzuführen waren, konnten bislang nicht beobachtet werden. Zu den am häufigsten eingesetzten Nierenersatzverfahren auf der Intensivstation gehört die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVHF) [20].

### Hämodiafiltration

Dieses Verfahren stellt eine Kombination aus Hämodialyse und Hämofiltration dar. Es kommt also parallel zu einem diffusiven und konvektiven Stoffaustausch, so dass die Gesamteliminationsrate von klein- und mittelmolekularen Substanzen höher sein

kann als bei Anwendung der Einzelverfahren. Die Entfernung harnpflichtiger Substanzen wird bei der Hämodiafiltration vom Siebkoeffizienten bestimmt. Einen Siebkoeffizient von 1 besitzen Stoffe welche die Membran ungehindert passieren können. Diese werden in Abhängigkeit von der Ultrafiltrationsrate in gleichem Ausmaße eliminiert. Um konvektive und diffusive Vorgänge nebeneinander ablaufen zu lassen, kommt es zum Einsatz hochpermeabler High-Flux-Membranen. Der diffusive Stofftransport, der für die Elimination kleinmolekularer Stoffe verantwortlich ist, wird maßgeblich von den Membraneigenschaften, dem Blutfluss und dem Substitutionsort bestimmt. Der konvektive Stofftransport, der entscheidend ist, um mittelmolekulare Stoffe zu filtrieren, wird von der Filtrationsrate und dem Siebkoeffizienten der Membran beeinflusst. Häufig eingesetztes Verfahren ist die kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF) [20].

## **1.8 Antikoagulation**

Allen o.g. Verfahren zur extrakorporalen Nierenersatztherapie ist gemein, dass sie eine suffiziente Antikoagulation benötigen. Es folgt eine Auflistung der momentan in der Nierenersatztherapie eingesetzten Antikoagulationen.

### 1.8.1 Systemische Antikoagulation

- Heparine / Heparinoide
  - Unfraktioniertes Heparin
  - Niedermolekulares Heparin
  - Heparinoide / Danaparoid
  
- Direkte Thrombininhibitoren
  - Hirudin
  - Argatroban
  
- Prostaglandine

### 1.8.2 Regionale Antikoagulation

- Heparin / Protamin
- Citrat

### **1.8.1 Systemische Antikoagulation**

#### Heparine / Heparinoide

#### Unfraktioniertes Heparin

Unfraktioniertes Heparin (UFH) ist ein Mucopolysaccharid, bestehend aus D-Glucosamin und D-Glucuronsäure. Heutzutage wird es aus Schweinemukosa und Rinderlunge gewonnen. Ab 18 sich wiederholenden Polysaccharideinheiten wird von unfraktioniertem Heparin gesprochen. Das Molekulargewicht liegt zwischen 3 - 30 kDa. Nach intravenöser Gabe hat es eine Halbwertszeit von 1 - 1,5 Stunden. Unfraktioniertes Heparin wird über die Leber und Nieren metabolisiert. Das negativ geladene UFH bindet unspezifisch an Endothelien, Thrombozyten, im Blut zirkulierenden Proteinen und Makrophagen. Seine gerinnungshemmende Wirkung entsteht durch die Bindung an Antithrombin III (AT III). Dies ruft eine Konformationsänderung am katalytischen Zentrum von AT III hervor, welche die Aktivität etwa um den Faktor 1000 steigert. Das heparingebundene AT III wirkt gerinnungshemmend durch die Bindung von Faktor Xa und Thrombin sowie die Inhibition der Gerinnungsfaktoren VII, IXa, XIa, XIIa. Durch die Thrombinbindung wird die thrombininduzierte Thrombozytenaktivierung gehemmt. Als Therapiekontrolle dient die ACT (activated clotting time) und die aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit). Bei Überdosierung steht Protamin als wirksames Antidot zur Verfügung. Aufgrund der guten Steuerbarkeit und den niedrigen Kosten von UFH dient es meist als Standardantikoagulation bei Patienten, die ein extrakorporales Nierenersatzverfahren benötigen [21].



Nebenwirkungen:

Blutungen sind die Hauptnebenwirkung bei intravenöser Gabe von Heparin bei Nierenersatzverfahren. Die Inzidenz einer relevanten Blutung liegt zwischen 10 % - 50 % und die Letalität bei 15 % [22, 23, 24].

Die Heparin-gabe ist bei kritisch erkrankten Patienten mit einer aktiven Blutung oder mit einem erhöhten Blutungsrisiko wie bei Patienten nach einem großen Trauma, Verbrennungen oder großem operativen Eingriff, kontraindiziert [24].

Eine weitere gefürchtete Nebenwirkung des Heparins ist die Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT). Bei der HIT werden 2 Varianten unterschieden:

Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ I:

Eine HIT Typ 1 kann in 10 - 20 % der mit UFH behandelten Patienten beobachtet werden. Symptome sind eine milde Thrombozytopenie ( $< 100.000/\mu\text{l}$ ) als Folge einer Aktivierung von Oberflächenrezeptoren des Thrombozyten Faktor 4. Die Symptome entstehen meist in den ersten Behandlungstagen und bilden sich spontan wieder zurück. Eine Heparinbehandlung kann in der Regel fortgeführt werden [25].

Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ II:

Die HIT Typ II ist eine schwerwiegende, immunologisch vermittelte Thrombozytopenie ( $< 20.000/\mu\text{l}$ ), mit einem hohen Risiko, dass ein arterielles und / oder venöses thrombembolisches Ereignis auftritt [26].

Eine HIT Typ II wurde bei 2 - 15 % der mit Heparin antikoagulierten Patienten beobachtet. Bei Antikoagulation während eines Nierenersatzverfahrens kam es bei 2,8 - 12 % zu einer HIT TYP II [27, 28]. Bei Patienten, die mit unfraktioniertem Heparin behandelt wurden, besteht eine 5 - 10 mal höhere Inzidenz eine HIT Typ II zu erleiden, als bei Patienten, die mit niedermolekularem Heparin antikoaguliert wurden ( $< 1 \%$ ). Die Letalität einer HIT Typ II liegt bei 25 % [29, 30].

HIT Typ II wird meist durch IgG vermittelte Antigen-Antikörperreaktion ausgelöst. Heparin bindet nach intravenöser Gabe an den Thrombozytenfaktor 4 (PF4). Diese Einheit führt zu einer Epitopenbildung, gegen die sich Antikörper bilden können. Die Antikörper sind für eine Aktivierung von Thrombozyten verantwortlich, welche dann ein hohes Potential haben, arterielle und venöse Thromben zu bilden. Der Abfall der Thrombozyten ist auf eine Verbrauchskoagulopathie zurückzuführen. Die Diagnose wird durch einen Antikörpernachweis mittels Elisa-Test, heparininduziertem

Plättchenaktivierungstest oder C-14 Serotoninfreisetzungstest gestellt. Eine hundertprozentige Zuverlässigkeit bietet allerdings keiner der vorhandenen Tests. Bei Diagnose einer HIT Typ II ist die Heparintherapie sofort zu unterbrechen [26].

Weitere Nebenwirkungen von Heparin sind Hyperkaliämien, Osteoporose, Allergien, Hautnekrosen und Dyslipidämien [26].

### Niedermolekulare Heparine

Niedermolekulare Heparine (NMH) sind ebenfalls Glucosaminoglycane, die im Gegensatz zum UFH aus 17 oder weniger Polysaccharideinheiten bestehen und ein Molekulargewicht von 2 - 9 kDa besitzen. Niedermolekulare Heparine werden durch einen enzymatischen oder chemischen Depolymerisationsprozeß oder durch eine Fraktionierung aus unfraktioniertem Heparin hergestellt. Niedermolekulares Heparin hemmt den Gerinnungsfaktor Xa. Aufgrund der verminderten Kettenlänge fehlt den niedermolekularen Heparinen eine zweite Bindungssequenz, um Thrombin direkt zu hemmen. Die Halbwertszeit von NMH beträgt 2 - 4 Stunden. Die Metabolisierung findet renal statt. Bei einem ANV verlängert sich aus diesem Grund die Halbwertszeit erheblich. Die kürzere Moleküllänge bedingt eine höhere Bioverfügbarkeit und ein geringeres Eingehen von unspezifischen Proteinbindungen. Das macht es leichter, die Wirkung von niedermolekularem Heparin einzuschätzen und diese zu dosieren. Die Therapie mit NMH kann anhand eines Faktor-Xa-Monitorings überwacht werden. Ein spezifisches Antidot besteht nicht [31, 32].

Das Spektrum an möglichen Nebenwirkungen ähnelt dem des UFH, mit Ausnahme eines geringeren Risikos eine HIT zu erleiden. Als Nachteil der NMH sind die 10 % höheren Kosten, die bei der Behandlung anfallen, zu nennen [32, 33].

Studien zum Vergleich von UFH und NMH konnten hinsichtlich der Filterlaufzeiten, der Blutungsereignisse und thrombotischen Ereignisse keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Medikamentengruppen feststellen [34].

### Heparinoide / Danaparoid

Danaparoid ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Heparinoide. Er besteht aus Heparansulfaten (84 %), Dermatansulfaten (12 %) und Chondroitinsulfaten (4 %). Er wird aus der Darmmucosa von Schweinen gewonnen. Das Molekulargewicht beträgt 5,5 kDa. Die Halbwertszeit ist mit 25 Stunden sehr lang und verlängert sich nochmals, bei Patienten mit ANV, auf etwa 30 Stunden, da die Eliminierung renal erfolgt. Die Wirkung beruht überwiegend auf einer Hemmung von Gerinnungsfaktor Xa. Das Dosismonitoring wird dementsprechend über die Faktor Xa Aktivität bestimmt. Ein Antidot besteht nicht [35, 36].

Danaparoid ist als alternative Antikoagulation bei Patienten mit einer HIT Typ II einsetzbar, da es in vitro nur in ca. 10 % der Fälle eine Kreuzreaktion mit HIT Antikörpern aufweist. Aufgrund der langen Halbwertszeit, der erschwerten Steuerbarkeit und dem fehlenden Antidot ist es aber als generelles Antikoagulans in der Nierenersatztherapie nicht geeignet [36].

### Direkte Thrombininhibitoren

#### Hirudin

Hirudin ist ein seit langem bekanntes Antikoagulans, das Anfang des letzten Jahrhunderts aus den Speicheldrüsen von Blutegeln isoliert werden konnte. Es ist ein einkettiges Polypeptid, welches aus 65 oder 66 Aminosäuren besteht und ein Molekulargewicht von 7 kDa aufweist. Hirudin bindet an der Fibrinogenbindungsstelle des Thrombin und blockiert mit einem Ausläufer das aktive Zentrum von Thrombin. Eine Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin kann somit nicht mehr stattfinden und die Gerinnungskaskade ist unterbrochen. Die Elimination des Hirudins erfolgt renal. Die Plasmahalbwertszeit bei uneingeschränkter Nierenfunktion beträgt 1 - 3 Stunden, bei einer Niereninsuffizienz kann sie aber bis auf 50 Stunden ansteigen. Bei bis zu 40 % der mit Hirudin behandelten Patienten werden Antikörper gegen Hirudin gebildet, die wiederum die Plasmaclearance einschränken und somit zu einer Verlängerung der Plasmahalbwertszeit führen. Die Hauptnebenwirkung stellt die Blutungsneigung bei der Antikoagulation mit Hirudin dar. Ein Antidot für Hirudin ist nicht verfügbar. Zur

Therapiekontrolle werden die aPTT und die Ecarin-Clotting-Time (ECT) verwendet. Da Hirudin keine Kreuzreaktion mit HIT-Antikörpern zeigt, ist eine Antikoagulation bei Patienten ohne Einschränkung der Nierenfunktion, die an einer HIT Typ II leiden, möglich. In der Klinik findet heute rekombinantes Hirudin (Lepirudin / Desirudin) seine Anwendung. Aufgrund der erhöhten Blutungsneigung, der langen Plasmahalbwertszeit und der fehlenden Antagonisierbarkeit ist Hirudin nicht als Antikoagulans bei niereninsuffizienten Patienten geeignet [37].

### Argatroban

Argatroban ist ein synthetisch hergestellter direkter Thrombininhibitor. Die Substanz bindet selektiv und reversibel an der aktiven, katalytischen Bindungsstelle des Thrombins und hemmt somit vollständig dessen Wirkungen. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 40 und 60 min. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich hepatisch, und es bedarf deshalb keiner Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten. Die Therapiekontrolle kann mit Bestimmung der aPTT durchgeführt werden. Ein Antidot existiert nicht [38, 39, 40].

Große Studien zur Anwendung von Argatroban bei der Nierenersatztherapie liegen zurzeit nicht vor. Es konnte aber gezeigt werden, dass intensivmedizinisch betreute Patienten mit einer HIT Typ II und MODS suffizient mit Argatroban antikoaguliert werden konnten [41].

### Prostaglandine

Prostaglandine sind Gewebshormone, die aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren synthetisiert werden. In der klinischen Anwendung befinden sich Prostaglandin E2 (Iloprost) und Prostaglandin I2 (Prostazyklin). Die Prostaglandine hemmen die Thrombozytenaggregation und die durch aktivierte Thrombozyten vermittelte Leukozytenadhäsion. Die Ausscheidung erfolgt renal und biliär. Die Halbwertszeit von Prostaglandin I2 beträgt 2 - 3 min. und bei Prostaglandin E2 20 - 30 min. Prostaglandine wurden bisher in Verbindung mit UFH und NMH, aber auch als alleiniger Gerinnungshemmer in der Nierenersatztherapie eingesetzt [42].

In Verbindung mit UFH und NMH konnten längere Filterlaufzeiten beobachtet werden, als es beim alleinigen Einsatz von UFH und NMH der Fall war [43, 44].

Ebenfalls konnten bei der kombinierten Behandlung mit UFH weniger systemische Blutungen als beim alleinigen Einsatz von UFH beobachtet werden [45].

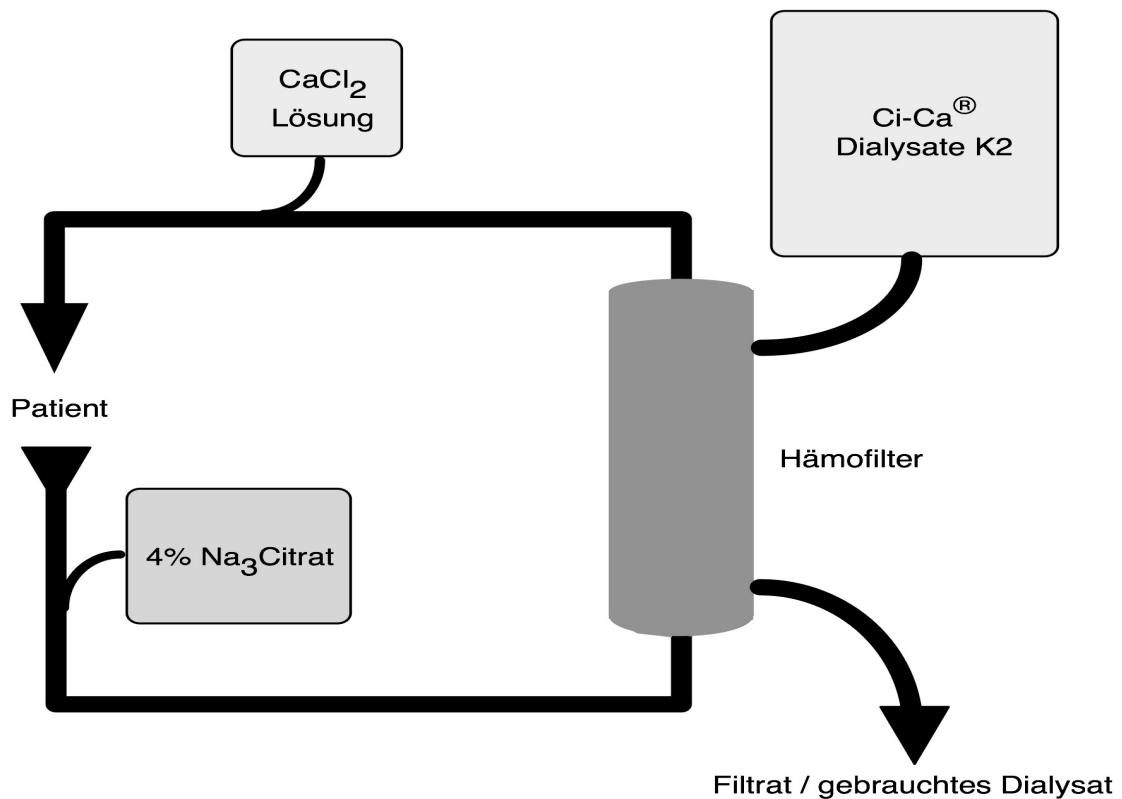
Bei alleiniger Antikoagulation mit Prostaglandin I<sub>2</sub> konnten akzeptable Filterlaufzeiten erreicht werden, ohne dass dabei ein erhöhtes Blutungsrisiko zu beobachten war. Bei Auftreten einer HIT Typ II sind Prostaglandine einsetzbar. Metabolische Nebenwirkungen sind bei dem Einsatz von Prostaglandinen nicht bekannt. Mögliche Nebenwirkungen sind Flush, Kopfschmerzen, Erbrechen, Tachykardie und Erhöhung des intrazerebralen Druckes [46].

Erwähnenswert sind die hohen Kosten, die beim Einsatz von Prostaglandinen entstehen und einen Einsatz der Prostaglandine als Standardantikoagulans in der Nierenersatztherapie in der Zukunft unwahrscheinlich machen.

## **1.8.2 Regionale Antikoagulation**

### Regionale Antikoagulation mit Heparin / Protamin

Protamin bildet nach Applikation einen stabilen Komplex mit Heparin. Durch die Bindung wird die Gerinnungshemmung durch Heparin aufgehoben. Ein Nachteil bei der Applikation von Protamin ist, dass es selbst eine gerinnungshemmende Wirkung besitzt und es somit bei Überdosierung zu Blutungen kommen kann. Um eine regionale Antikoagulation zu gewährleisten, appliziert man Heparin in ausreichender Dosierung vor dem Filter in das arterielle Schlauchsystem. Die Therapiekontrolle erfolgt über Bestimmung der aPTT. Damit die Antikoagulation auf das extrakorporale System beschränkt bleibt, appliziert man nach dem Filter Protamin in einem Verhältnis von 1 mg Protamin zu 80 - 100 I.E. Heparin. Mögliche Nebenwirkungen sind eine erhöhte Blutungsneigung, Thrombozytopenien, Anaphylaxie, Hypotension und pulmonale Hypertension [47].

Regionale Antikoagulation mit Citrat**Abbildung 1**

Aufbau der venovenösen Hämodialyse mit regionaler Citratantikoagulation im Schema (modifiziert nach Informationsmaterial der Firma und mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. R. Pohlmeier, Fa. Fresenius Medical Care).

Alternative ist die regionale Citratantikoagulation, die mittlerweile vielfach untersucht wurde und bei entsprechendem Monitoring als sicheres Verfahren gilt [48, 49, 50, 51]. Citrat ist eine als Stoffwechselprodukt bekannte, körpereigene Carbonsäure, die als Trinatrium-Citrat kommerziell erhältlich ist. Das Molekulargewicht beträgt 294 kDa. Gerinnungshemmend wirkt das Citrat durch eine Komplexbildung mit ionisiertem Calcium. Durch Applikation von Trinatrium-Citrat in den arteriellen Schenkel wird durch Bildung eines Calciumcitratchelatkomplexes das ionisierte Calcium im extrakorporalen Kreislauf abgesenkt. Das ionisierte Calcium wird dabei auf Werte von ca. 0,3 mmol/l abgesenkt [52]. Damit erfolgt eine effektive Gerinnungshemmung, da ionisiertes Calcium ein wesentlicher Kofaktor bei einer

Vielzahl von Schritten der Gerinnungskaskade ist. Die Kontrolle der Antikoagulation erfolgt über die Bestimmung der aPTT oder durch eine Messung der ionisierten Calciumkonzentration im Postfilterbereich. Letztere Methode hat sich im klinischen Alltag durchgesetzt. Die gebildeten Calciumcitratkomplexe werden, abhängig vom verwendeten Filter, zum Teil extrakorporal eliminiert. High-Flux-Dialysatoren weisen dabei die höchste Eliminationsrate auf. Die Calciumcitratkomplexe, die in den Patientenkreislauf zurückgelangen, werden überwiegend in der Leber, aber auch in den Nieren und im Skelettmuskel unter Freisetzung von Bikarbonat zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  verstoffwechselt und das komplexgebundene Calcium wieder freigesetzt. Um ein Absinken der Konzentration des ionisierten Calciums im systemischen Kreislauf zu verhindern, ist die Substitution von Calcium notwendig. Diese erfolgt angepasst an die regelmäßig zu kontrollierende Serum-Calcium-Konzentration.

#### Vorteile der regionalen Citratantikoagulation

- Die systemische Gerinnung bleibt unbeeinflusst
- Die Filterstandzeiten verlängern sich auf Grund der guten extrakorporalen Hemmung der Gerinnung
- Unerwünschte Nebenwirkungen der Heparine, wie z.B. Heparin induzierte Thrombozytopenie, werden vermieden [49, 53, 54]

#### Risiken der regionalen Citratantikoagulation:

Zu den Risiken des Verfahrens gehören lebensbedrohliche Entgleisungen der Calciumhomöostase und Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basenhaushaltes. Eine Citratakkumulation droht immer dann, wenn die Verstoffwechslung eingeschränkt ist, wie dies bei Hypoxämie [55], Schock mit Multiorganversagen [56] oder dem Vorliegen einer Leberinsuffizienz der Fall ist.

Die Spaltung der Calcium-Citrat-Komplexe und die Umwandlung in Bikarbonat bleiben dann aus. In der Folge entsteht eine Azidose und es resultieren, durch die fehlende Freisetzung von Calcium aus den Calcium-Citrat-Komplexen, zu niedrige Werte für das systemische ionisierte Calcium. Hierauf wird mit einer Steigerung der

Calciumsubstitution reagiert, weswegen das Gesamtcalcium ansteigt, denn bei der Calciummessung wird das Calcium im Calcium-Citrat-Komplex miterfasst. Aus diesem Grund wird der Quotient von Gesamtcalcium und ionisiertem Calcium vielfach zur Überwachung empfohlen [56].

Nach Bakker und Coautoren genügt jedoch auch die alleinige Messung des ionisierten systemischen Calciums, da eine Anhäufung von Calcium-Citrat-Komplexen sich durch einen Abfall desselben und einen zunehmenden Calciumbedarf bemerkbar macht [57].

Eine Patientengruppe, bei der regionale Verfahren der Antikoagulation besonders günstig wären, sind Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und damit erhöhter Blutungsneigung. Gerade bei diesen Patienten besteht aber die Gefahr, dass die applizierte Citratmenge nicht ausreichend verstoffwechselt werden kann und es daher vermehrt zu Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes kommt.

### **1.9. Ziel der Studie**

Ziel unserer Untersuchung war es, systematisch die Sicherheit des Verfahrens, auch bei leberinsuffizienten Patienten zu untersuchen.



## 2 Material & Methoden

### 2.1 Studiendesign, Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

In einer prospektiven Observationsstudie wurden, nach Zustimmung durch die Ethikkommission, auf zwei operativen Intensivstationen 24 Patienten mit akutem Nierenversagen untersucht. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren benötigten und bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko oder eine Kontraindikation gegen Heparin bestanden.

Entsprechend ihres Bilirubinwertes wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt:

Gruppe I: Patienten ohne Leberinsuffizienz, Bilirubin im Serum  $\leq 3$  mg/dl

Gruppe II: Patienten mit Leberinsuffizienz, Bilirubin im Serum  $> 3$  mg/dl

### 2.2 Therapiesystem

Bei allen Patienten wurde eine kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit einem Gerät durchgeführt, das mit einem Modul für eine regionale Citratantikoagulation ausgerüstet ist (Multifiltrate, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany). Der verwendete Filter (AV 1000S, Fresenius Medical Care) wurde routinemäßig nach 72 Stunden gewechselt. Der Blutfluss wurde initial mit 100 ml/h, der Dialysatfluss mit 2000 ml/h eingestellt. Von dieser Einstellung wurde nur zur Korrektur von Störungen im Säure-Basen-Haushalt abgewichen.

Um die Antikoagulation im Gerätekreislauf zu gewährleisten wurde eine 4-prozentige Trinatriumcitratlösung proximal in den "arteriellen" Schenkel des Dialysekreislaufes infundiert, **siehe Abbildung 1**, mit dem Ziel, das ionisierte Calcium im Schlauchsystem des Gerätes zwischen 0,25 und 0,35 mmol/l einzustellen [58].

Die Infusionsgeschwindigkeit war an den Blutfluss gekoppelt und die Anfangsdosis lag bei 4 mmol Citrat pro Liter behandeltes Blut, bei 100 ml Blutfluss pro Minute entsprechend 176 ml/h.

Bei Abweichungen vom angestrebten Bereich wurde die Citratdosis entsprechend der **Tabelle 2** angepasst. Störungen im Säure-Basen-Haushalt wurden entsprechend der **Abbildung 2** durch die Anpassung von Blutfluss oder Dialysatfluss korrigiert.

Die Rationale hierfür ist, dass eine Verminderung des Blutflusses zu geringerer Citratzufuhr und damit zu einem geringeren Anfall von Bikarbonat führt und deswegen eine Alkalose günstig beeinflusst (die Azidose entsprechend durch eine Erhöhung des Blutflusses). Eine Veränderung des Dialysatflusses dagegen entfernt mehr oder weniger Citrat (und ggf. Bikarbonat) mit dem Ultrafiltrat, so dass bei einer Alkalose eine Erhöhung des Dialysatflusses Erfolg versprechend ist [59]. Die Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeit ist in **Tabelle 3** dargestellt.

Für das systemische ionisierte Calcium wurde ein Wert von 1,1 bis 1,2 mmol/l angestrebt. Hierzu wurde Calciumchlorid-Lösung (0,1 molare Lösung) infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit war an den Effluentfluss (Dialysatfluss plus Ultrafiltratfluss plus Citratfluss) gekoppelt. Als Anfangsdosierung wurde 1,7 mmol/l Effluentfluss gewählt. Die Anpassung erfolgte entsprechend **Tabelle 4**.

**Tabelle 2**

Steuerung der Citratdosis in Abhängigkeit der Werte für das ionisierte Calcium im extrakorporalen Kreislauf

Ionisiertes Calcium postfilter [mmol/L]	Maßnahme
< 0,15	Citratdosis um 0,3 mmol/l verringern
0,15 bis 0,19	Citratdosis um 0,2 mmol/l verringern
0,20 bis 0,24	Citratdosis um 0,1 mmol/l verringern
0,25 bis 0,35	Keine Änderung
0,35 bis 0,40	Citratdosis um 0,1 mmol/l erhöhen
0,41 bis 0,45	Citratdosis um 0,2 mmol/l erhöhen
> 0,45	Citratdosis um 0,3 mmol/l erhöhen

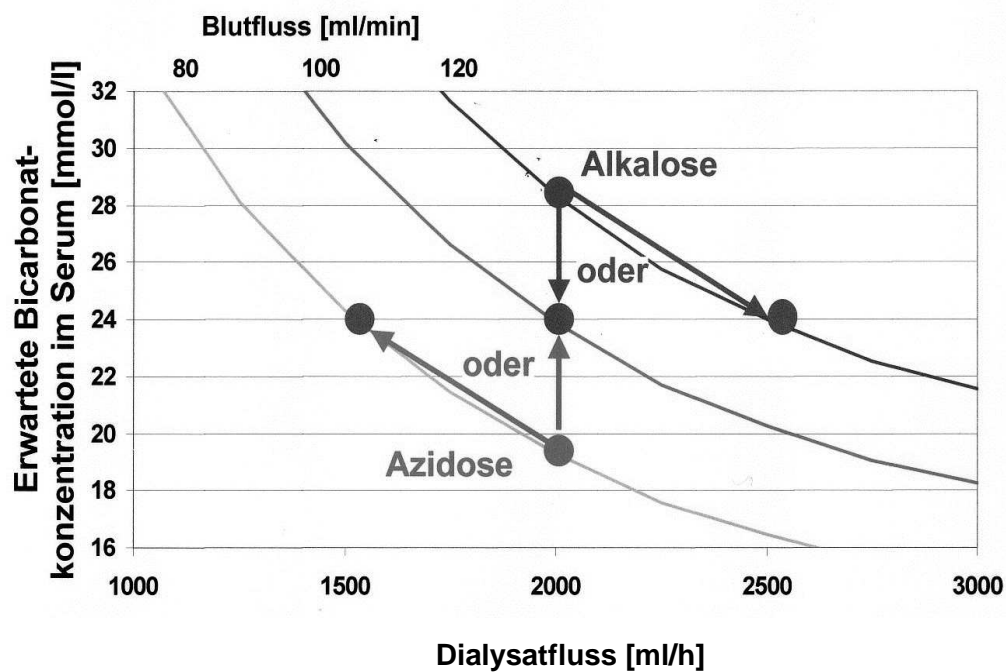


Abbildung 2

Steuerung von Blutfluss und Dialysatfluss zur Behandlerungen von Störungen im Säure-Basen Haushalt (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. R. Pohlmeier (Fa. Fresenius Medical Care))

### 2.3 Dialysierflüssigkeit

Tabelle 3

Wichtigste Bestandteile der Dialysierflüssigkeit

Natriumchlorid	6,604 g/l
Natriumhydrogencarbonat	1,680 g/l
Kaliumchlorid	0,1491 g/l
Magnesiumchlorid Hexahydrat	0,1525 g/l
Glukose Monohydrat	1,100 g/l

$\text{Na}^+$	133 mmol/l
$\text{K}^+$	2,0 mmol/l
$\text{Mg}^{++}$	0,75 mmol/l
$\text{Cl}^-$	116,5 mmol/l
$\text{HCO}_3^-$	20 mmol/l
Glucose	1,0 g/l

**Tabelle 4**

Steuerung der Calcium Zufuhr in Abhängigkeit vom systemischen ionisierten Calcium

Systemisches ionisiertes Calcium [mmol/l]	Maßnahme
< 0,94	Ca-Dosis um 0,6 mmol/l erhöhen
0,95 bis 1,04	Ca-Dosis um 0,4 mmol/l erhöhen
1,05 bis 1,11	Ca-Dosis um 0,2 mmol/l erhöhen
1,12 bis 1,20	Keine Änderung
1,21 bis 1,30	Ca-Dosis um 0,2 mmol/l reduzieren
1,31 bis 1,45	Ca-Dosis um 0,4 mmol/l reduzieren
> 1,45	Ca-Dosis um 0,6 mmol/l reduzieren

## 2.4 Erfasste Behandlungsparameter

Um eventuelle Unterschiede zwischen den Patientengruppen zu finden, wurden die folgenden Behandlungsparameter erfasst:

### 1. Vierstündlich:

- Systemisches ionisiertes Calcium
- Ionisiertes Calcium im extrakorporalen Kreislauf (Postfilter-Calcium)
- Fluss (Dosis) der Calciumsubstitution
- Fluss der Natriumcitratlösung
- Blutfluss
- Dialysatfluss
- Ultrafiltratfluss
- PH-Wert
- Bikarbonat
- Base-Excess
- Laktat
- Natrium
- Chlorid

**2. Täglich:**

- Bilirubin im Serum
- Thromboplastinzeit nach Quick (Quick-Wert)
- Partielle Thromboplastinzeit (PTT)
- Hämoglobinwert (Hb)
- Transfusionsbedarf (Erythrozytenkonzentrate pro Tag)
- Gesamt Calcium
- Kreatinin
- Harnstoff
- Kalium
- Filterstandzeit

**3. Einmal pro Patient:**

- Alter
- Geschlecht
- Diagnose
- Einschätzung des Blutungsrisikos
- Anzahl und Grund von Behandlungsabbrüchen
- Anzahl der unvorhergesehenen Filterwechseln

**2.5 Definition des Behandlungszyklus**

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Behandlungszyklen definiert. Ein Behandlungszyklus ist ein kontinuierlicher Behandlungsabschnitt mit Unterbrechungen unter 24 Stunden (z.B. für einen Systemwechsel oder eine Operation oder Diagnostik). Nach einer Unterbrechung der Behandlung für mehr als 24 Stunden (z.B. Auslassversuch bei wieder einsetzender Diurese) wurde ein neuer Behandlungszyklus begonnen.

## **2.6 Abbruchkriterien**

Die Citratbehandlung wurde beendet, wenn die Zielwerte für Calcium oder der Säure-Basen-Haushalt nicht eingehalten werden konnten oder das Gesamtcalcium 3 mmol/l überstieg.

Die Beobachtung in der Studie wurde beendet, wenn keine Indikation mehr für ein Nierenersatzverfahren bestand oder der Patient mit einer intermittierenden Dialyse weiter behandelt werden konnte.

## **2.7 Thromboseprophylaxe**

Unabhängig von der regionalen Antikoagulation für das Nierenersatzverfahren haben wir eine Thromboseprophylaxe durchgeführt. Dafür wurde in der Regel niedermolekulares Heparin verwendet und mit Kontrolle des Anti-Faktor-Xa-Spiegels eine Kumulation ausgeschlossen. Bei erhöhtem Blutungsrisiko wurde auf eine Antikoagulation entweder verzichtet oder ggf. auch unfraktioniertes Heparin verwendet.

## **2.8 Statistik**

Verglichen wurden die Ausgangswerte der Patienten vor Beginn der Citrathämodialyse und die Mittelwerte der gemessenen Parameter während eines Behandlungszyklus. Die Prüfung auf Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte mittels Mann Whitney U Test. Bei den Werten für das ionisierte systemische Calcium und das Postfilter-Calcium sowie für die Citrat- und Calciumdosen (Fluss der Substitutionslösung) wurden die Werte für jeden Patienten (jeden Behandlungszyklus) für jeweils einen Tag gemittelt und ein multivariates lineares Regressionsmodell berechnet. Dabei waren der zeitliche Verlauf (Behandlungstag) und die Tatsache, ob eine Leberinsuffizienz vorlag oder nicht, unabhängige und die Werte für das systemische Calcium, das Postfilter-Calcium und der Calcium- und Citratfluss abhängige Größen. Das Signifikanzniveau wurde jeweils auf  $p = 0,05$  festgesetzt. Die Auswertung erfolgte mit Prism 5 (GraphPad Software, Inc., San Diego, California, USA) und SPSS 11.0.1 (SPSS Inc. Chicago, USA).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patienten

Bei 24 Patienten (11 Frauen, 13 Männer), davon 17 ohne und 8 mit Leberinsuffizienz (ein Patient entwickelte im Verlauf eine Leberinsuffizienz und wird in beiden Gruppen geführt) wurden insgesamt 4988 Stunden (Gruppe I: 3744, Gruppe II: 1244) mit 60 Therapiezyklen (Gruppe I: 39, Gruppe II: 21) und 98 Filtern (Gruppe I: 69, Gruppe II: 29) untersucht. **Tabelle 5** gibt die Diagnosen der Patienten wieder.

**Tabelle 5**

Demografische Daten der Patienten ohne und mit Leberinsuffizienz

Diagnose / Eingriff	Patienten [n]	Ohne Leberinsuffizienz [n]	Mit Leberinsuffizienz [n]
Leberzirrhose	6		6
Leberteileresektion	1	1*	1*
Resektion an Magen oder Darm	5	5	
Pankreatitis	1	1	
Lungenoberlappenresektion	1	1	
Nekrotisierende Fasciitis	2	1	1
Gefäßchirurgischer Eingriff	2	2	
Peritonitis	1	1	
Intrakranielle Blutung	3	3	
Schenkelhalsfraktur	1	1	
Cor pulmonale	1	1	
Alter [Jahre] (MW ± SD)		64 ± 12	61 ± 9
Gesamt* (Frauen / Männer)	11 / 13	6 / 11	5 / 3

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Anzahl; \* Ein Patient entwickelte im Verlauf eine Leberinsuffizienz und wird in beiden Gruppen geführt

Die Patienten atmeten spontan, erhielten CPAP-Atemunterstützung oder waren kontrolliert beatmet (BIPAP). Bei kontrollierter Beatmung wurde eine Normoventilation angestrebt. So fanden wir bei den CO<sub>2</sub>-Werten Schwankungen um den Normbereich, ohne dass relevante respiratorische Störungen des Säure-Basen Haushaltes erkennbar waren.

### 3.2 Behandlungsparameter

Zur Behandlung von Störungen im Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushalt wurde der Blutfluss in Gruppe I zwischen 60 und 200 ml/min und in Gruppe II zwischen 80 und 150 ml/min und der Dialysatfluss zwischen 1500 und 2700 ml/h in Gruppe I und 1500 und 2400 ml/h in Gruppe II variiert.

Das Kreatinin lag in der Gruppe I am Anfang der Therapie bei 1,6 mg/dl (Interquartilabstand: 2,1 mg/dl - 0,9 mg/dl) und in Gruppe II bei 1,7 mg/dl (2,4 mg/dl - 1,0 mg/dl). Am Ende der Therapie wurde in Gruppe I ein Kreatininwert von 1,5 mg/dl (2,4 mg/dl - 1,0 mg/dl) gemessen. In Gruppe II lag dieser bei 1,3 mg/dl (1,9 mg/dl - 0,9 mg/dl).

In der Gruppe II lag das Bilirubin im Serum zu Beginn der Behandlung im Median bei 9,4 mg/dl (13,9 mg/dl - 7,2 mg/dl) im Gegensatz zu 0,7 mg/dl (1,0 mg/dl - 0,5 mg/dl) in der Gruppe I.

Die Thromboplastinzeit nach Quick ("Quick Wert") war in Gruppe II mit 57 % im Median (84 % - 42 %) niedriger als der Quick Wert in Gruppe I mit 85 % (94 % - 77 %). Die Werte für die partielle Thromboplastinzeit (PTT), Hämoglobin (Hb), pH-Wert, Bikarbonat und Basenüberschuss wiesen keinen signifikanten Unterschied auf **(s. Tabelle 6)**.

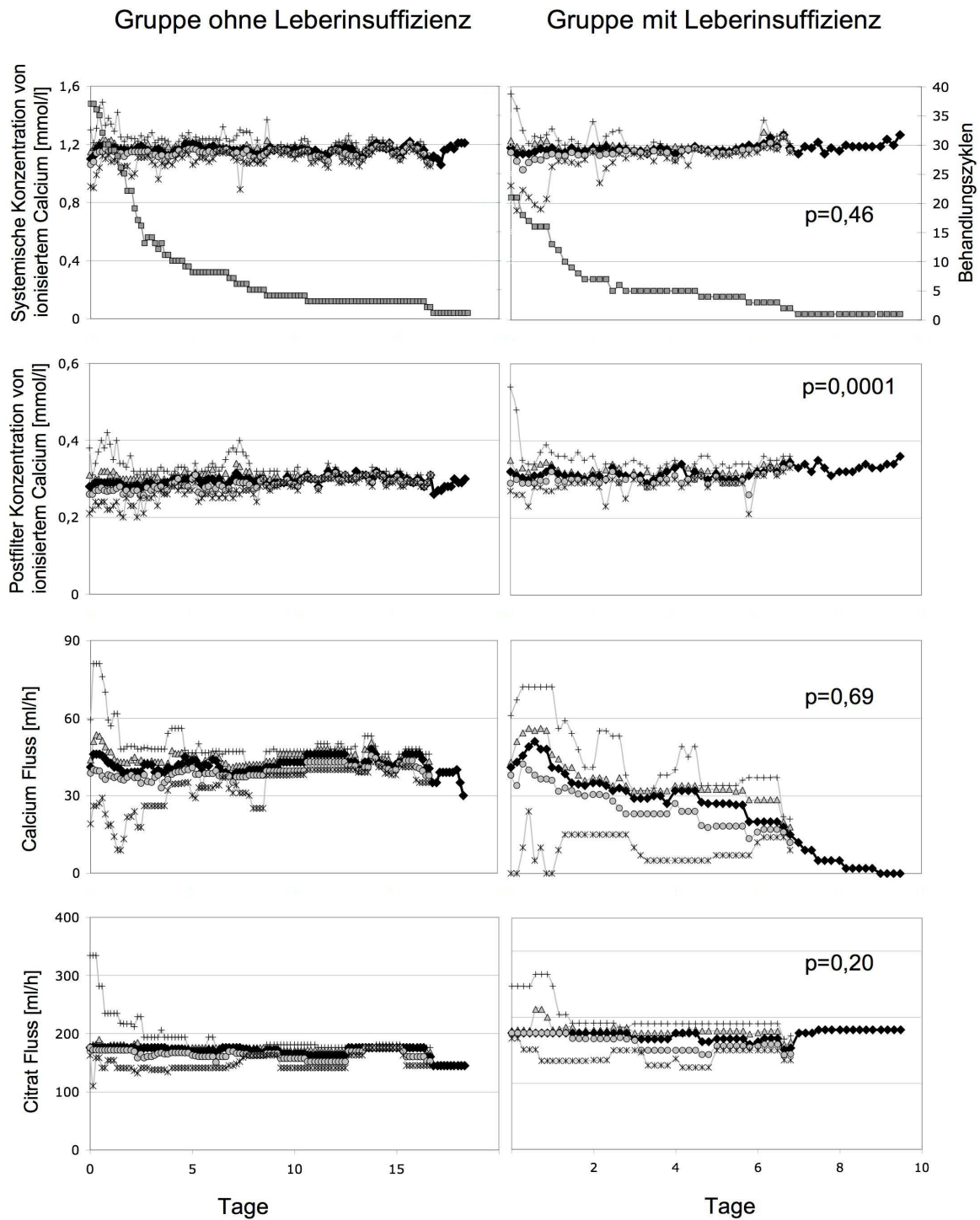
In der Gruppe I wurden in 3744 Stunden kumulativer Therapiedauer 40 Erythrozytenkonzentrate (Ery. Konz.) transfundiert ( $0,7 \pm 1,4$  pro Behandlungszyklus bezogen auf 24 Stunden), gegenüber 6 in der anderen Gruppe während 1244 Stunden ( $0,9 \pm 2,6$  pro Behandlungszyklus pro 24 Stunden). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Im Verlauf der Behandlung fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für das ionisierte Calcium im Serum **(Abbildung 3)**.

Beim ionisierten Calcium im extrakorporalen Kreislauf fand sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied, der aber klinisch nicht relevant war **(Abbildung 3)**.

Die Werte für das ionisierte Calcium lagen in beiden Gruppen im angestrebten Zielbereich. Der Calcium-Fluss war in der Gruppe mit Leberinsuffizienz signifikant niedriger und zeigte im Verlauf eine abnehmende Tendenz, die in der Regressionsanalyse signifikant war. Der Citrat-Fluss zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Dosierung, aber eine leicht abnehmende Tendenz **(Abbildung 3)**.

Das Gesamtcalcium im Serum war in der Gruppe mit Leberinsuffizienz signifikant höher **(Abbildung 4)**.

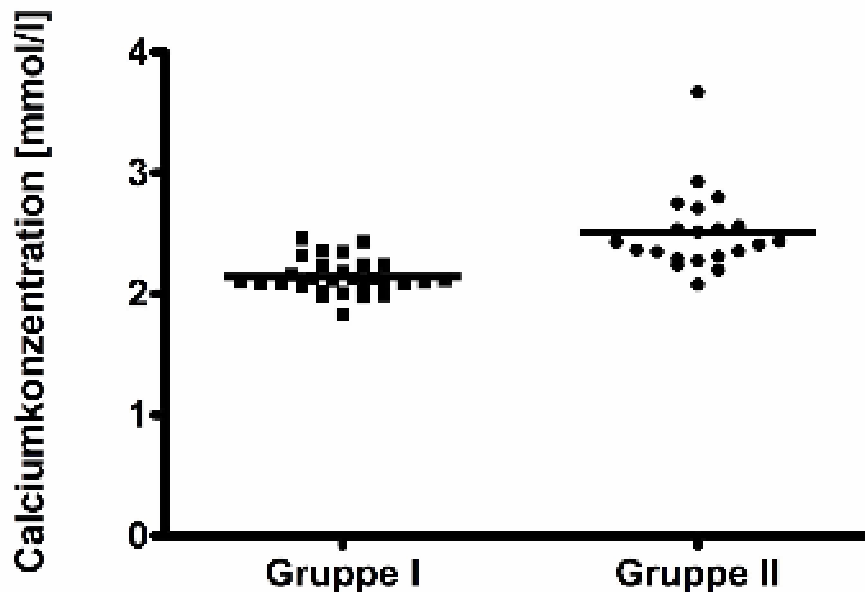




**Abbildung 3**

Konzentration von ionisiertem Calcium systemisch und im extrakorporalen Kreislauf sowie Calcium- und Citratfluss bei Patienten ohne (Gruppe I) und mit (Gruppe II) Leberinsuffizienz bei einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse.

+ Maximum, Δ 75% Perzentile, ◆ Median, ○ 25% Perzentile, ✖ Minimum, □ Anzahl der Behandlungszyklen in der Studie



**Abbildung 4**

Konzentration des Gesamtcalciums im Verlauf der Therapie bei Patienten ohne (Gruppe I) und mit (Gruppe II) Leberinsuffizienz an einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse

### 3.3 Ungeplante Filterwechsel

In **Tabelle 6** sind die Gründe für einen vorzeitigen Filterwechsel aufgeführt. Ungeplante Wechsel des Dialysefilters waren siebenmal in Gruppe II und elfmal in Gruppe I notwendig. Bei 3 von insgesamt 98 Filtern (alle in der Gruppe I ohne Leberinsuffizienz) schien trotz der Citratantikoagulation das Blut im Filter oder dem arteriellen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs koaguliert zu sein, dreimal waren Katheterprobleme (Gruppe I: 1, Gruppe II: 2) die Ursache für den Filterwechsel. Wegen technischer Probleme mit der Calcium- und Citratapplikation wurde insgesamt achtmal die Behandlung unterbrochen (Gruppe I: 6, Gruppe II: 2), ohne dass dies zur Gefährdung der Patienten geführt hat.

Tabelle 6

Laborwerte, Filterstandzeit, Erythrozytenbedarf und Ursachen für Filterwechsel am Beginn und im Verlauf der Behandlung der Patienten ohne und mit Leberinsuffizienz (Gruppe I und Gruppe II)

	Gruppe I	Gruppe II		Gruppe I	Gruppe II	
	Beginn (Median, Interquartilabstand)	Beginn (Median, Interquartilabstand)	p	Verlauf (MW ± SD)	Verlauf (MW ± SD)	p
Quick [%]	85 (94 – 77)	57 (84 – 42)	0,003	91 ± 2,1	69 ± 28	0,0035
PTT [sek]	40 (45 – 36)	43 (50 – 36)	0,36	37,6 ± 3,6	41 ± 8	0,0128
Hb [g/dl]	9,6 (10,6 – 9,0)	9,8 (10,2 – 9,1)	0,94	9,5 ± 0,5	9,7 ± 0,7	0,59
Bilirubin im Serum [mg/dl]	0,7 (1,0 – 0,5)	9,4 (13,9 – 7,2)	0,0001	0,7 ± 0,2	15,5 ± 5,6	<0,0001
pH Wert	7,34 (7,4 – 7,28)	7,33 (7,41 – 7,3)	0,35	7,4 ± 0,03	7,41 ± 0,02	0,86
Bikarbonat [mmol/L]	21,6 (24,1 – 19,6)	22,1 (25 – 19,4)	0,94	25,4 ± 1	25,5 ± 1,64	0,064
Base Exzess	-2,8 (-0,2 – [-5,6])	-2,7 (1 – [-5,4])	0,76	1,26 ± 1,09	1,69 ± 1,53	0,31
Filterstandzeit [Stunden]				48,9 ± 23,2	39,6 ± 23,9	0,039
Erythrozytenkonzentrate pro Behandlungszyklus pro 24 Stunden [n]				0,7 ± 1,4	0,9 ± 2,6	0,11
Filterende ungeplant, Abbruch wegen:						
Katheterproblem [n]				1	2	
Filter geklottet [n]				3		
Geräteproblem [n]				6	2	
"Calcium Problem" [n]					3	
Alkalose [n]				1		
Filterwechsel ungeplant pro Behandlungszyklus pro 24 Stunden [n]				0,23 ± 0,68	0,61 ± 1,31	0,43

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Anzahl

### 3.4 Behandlungsabbrüche

Dreimal wurde die Citrat-CVVHD in der Gruppe mit Leberinsuffizienz wegen eines deutlich zunehmenden Calciumbedarfes abgebrochen (point of care Messung des ionisierten Calciums auf der Station), wobei sich nur in einem Fall bei der Kontrolle im Labor ein Gesamtcalcium von mehr als 3 mmol/l fand, das nach unseren Kriterien den Abbruch erforderlich machte. In einem anderen Fall in der Gruppe ohne Leberinsuffizienz war eine therapierefraktäre Alkalose mit Anstieg des Bikarbonates über 40 mmol/l die Indikation für das Absetzen des kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens mit Citrat.

In keiner der Gruppen kam es zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, das mit der Citrat-CVVHD definitiv oder möglicherweise in Zusammenhang stand.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig prospektiv die Auswirkung einer CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation bei Patienten mit Leberinsuffizienz mit einer kommerziell erhältlichen Lösung über die gesamte Behandlungsdauer untersucht. Bei allen Patienten konnte die Citrat-CVVHD primär erfolgreich eingesetzt und bei der überwiegenden Mehrzahl auch ohne Probleme bis zum Ende fortgesetzt werden. Insgesamt lag das Gesamtcalcium bei den Patienten mit Leberinsuffizienz signifikant etwas höher, die Calciumsubstitution dabei leicht niedriger und nahm im Verlauf signifikant ab. Die Werte für das ionisierte Calcium lagen sowohl im Patienten als auch im extrakorporalen System im erwünschten Zielbereich, wobei letzteres signifikant, wenn auch nur leicht, gegenüber den Lebergesunden, erhöht war. Dieser Unterschied war vom Ausmaß jedoch unbedeutend und möglicherweise dadurch hervorgerufen, dass bei diesen Patienten tendenziell eher die höheren Werte im Zielbereich toleriert wurden, weil hierfür die Applikation einer niedrigeren Citratdosis ausreichte. In beiden Gruppen ließ sich die Kontrolle der Niereninsuffizienz zuverlässig erreichen, d.h. die Retentionswerte waren ausreichend gesenkt, der Volumenstatus ließ sich, unter Berücksichtigung der Kreislauflage, beliebig beeinflussen und es traten keine gefährlichen Entgleisungen des Säure-Basen-Haushaltes oder Elektrolytstörungen auf. Ein Unterschied bei den Hämoglobinwerten und dem Transfusionsbedarf bestand zwischen beiden Gruppen nicht.

Auf das Risiko einer gestörten Citratmetabolisierung bei Leberinsuffizienz, die dann zu einem gefährlichen Abfall des ionisierten Calciums führen kann, wiesen bereits mehrere Arbeitsgruppen hin [51, 56, 60].

Um zu vermeiden, dass die gerinnungshemmende Wirkung des Citrats durch Calcium aus der Dialysierflüssigkeit gemindert wird, ist letztere calciumfrei. Dies führt zu einer Calciumentfernung über die Filtermembran und muss im stationären Gleichgewicht („steady state“) durch eine korrespondierende Calciumsubstitution kompensiert werden [59]. Daneben sinkt das ionisierte Calcium zu Beginn der Citratzufuhr ab, weil das systemisch zugeführte Citrat dort Calcium bindet. Dies muss

durch eine erhöhte Zufuhr von Calcium ausgeglichen werden. Der Abfall ist entsprechend ausgeprägter, wenn der Abbau des Citrats in der Leber eingeschränkt ist. Neben der Metabolisierung in der Leber werden das Citrat, bzw. die Calciumcitratkomplexe, zum Teil über den Hämofilter herausdialysiert und im Skelettmuskel und den Nieren verstoffwechselt. Eine Untersuchung zur Pharmakokinetik von Citrat zeigte bei einer kurzdauernden Infusion eine ca. auf die Hälfte reduzierte Clearance bei Patienten mit Leberzirrhose [61]. Im "steady state" muss dann das Calcium substituiert werden, das über den Filter eliminiert wird [56].

Meier-Kriesche und Kollegen werteten bereits retrospektiv die regionale Citratantikoagulation für eine CVVHD bei leberinsuffizienten Patienten aus. In dieser Auswertung war die Leberinsuffizienz als Bilirubin größer 7 mg/dl definiert. Es wurden Blutflüsse von 150 bis 200 ml/min verwendet. Sie wiesen auf den Nutzen des Quotienten aus Gesamtcalcium und ionisiertem Calcium hin, der zur Citratkonzentration proportional sei und der frühzeitig die Entstehung einer gefährlichen Hypocalcämie erkennen ließe [56]. Hetzel und Kollegen haben dies für eine Citratantikoagulation im Rahmen einer CVVH bestätigt [62].

Bakker und Kollegen verglichen bei 10 Patienten das ionisierte Calcium und den Quotienten aus Gesamtcalcium und ionisiertem Calcium mit der Citratkonzentration und stellten fest, dass der Quotient zwar etwas besser mit dem Citratspiegel korrelierte, sie hielten aber die Messung des ionisierten Calciums für ausreichend, eine Messung des Citratspiegels wurde nicht empfohlen [57].

In unserer Untersuchung verwendeten wir zur Steuerung der Therapie das ionisierte Calcium, das alle 4 Stunden bestimmt wurde und bettseitig (point of care) sofort verfügbar war. Einmal täglich bestimmten wir auch das Gesamtcalcium. Außerdem verwendeten wir bei unseren Patienten routinemäßig einen Blutfluss von 100 ml/h, was mit einer geringeren Citratbelastung einhergeht, weil ein geringerer Blutfluss auch eine geringere Citratdosis zur Antikoagulation benötigt (Blutfluss und Citratfluss sind bei dem von uns verwendeten Gerät gekoppelt).

Morgera und Mitarbeiter beschrieben ein Protokoll für die CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation, das mit einer Laktat gepufferten Dialysat Lösung mit einem geplanten Dialysatfluss von 2 l/min und einem Blutfluss von 100 ml/min über einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen eine gute Kontrolle des Nierenversagens erlaubte [59].

Eine Reduktion des Citrat- und Calciumflusses erlaubt häufig eine Fortführung der Therapie [56, 58, 60].

In der Gruppe der leberinsuffizienten Patienten wurde die Citratantikoagulation dreimal vorsichtshalber beendet und auf eine systemische Antikoagulation mit Heparin umgestellt, weil der Calciumbedarf zunahm. Nur in einem dieser Fälle war auch das Gesamtcalcium über 3 mmol/l angestiegen, was auf eine Citratakkumulation hindeutete. Zu diesem Zeitpunkt lag keine Blutungsneigung vor, die eine Kontraindikation gegen eine systemische Antikoagulation dargestellt hätte. In der retrospektiven Auswertung von der Arbeitsgruppe um Meier-Kriesche waren Werte für das Gesamtcalcium bis ca. 6 mmol/l beschrieben [56]. Möglicherweise wäre also der Therapieabbruch in unserem Fall nicht notwendig gewesen.

In der Gruppe I (ohne Leberinsuffizienz) entwickelte ein Patient eine Alkalose. Trotz der Reduktion des Blutflusses auf 70 ml/min und Erhöhung des Dialysatflusses auf 2700 ml/h waren die Werte für Bikarbonat auf 43 mmol/l gestiegen.

Die Arbeitsgruppe von Gupta und Kollegen beschrieben den Einsatz von Salzsäure zur Behandlung einer Alkalose bei 4 von 38 Patienten, die mit Citrat Dextrose Formula A antikoaguliert worden waren [63].

Morgera und Kollegen sahen die Neigung zur Alkalose bei über 50 % ihrer mit Citrat behandelten Patienten. Diese war in den ersten Tagen der Therapie am ausgeprägtesten und ließ sich in den meisten Fällen mit einem erhöhten Dialysatfluss korrigieren. Lediglich bei drei von 37 Patienten war der Einsatz von Salzsäure notwendig [58]. In unserem Fall überprüften wir erneut die Indikation für eine regionale Antikoagulation und zogen den Wechsel auf eine systemische Antikoagulation einer Therapie mit Salzsäure vor.

Ein anderer Erklärungsansatz wird von Kazory und Mitarbeitern gegeben. Sie berichten von einer Verlegung der Membran durch Fibrin und Fettablagerungen und stellen einen möglichen Zusammenhang mit einer total parenteralen Ernährung mit konsekutiver Hyperlipidämie her [64].

Insbesondere bei den Patienten mit Leberinsuffizienz nahm die Calciumsubstitution im Therapieverlauf signifikant ab. Bei zwei Patienten war die Calciumzufuhr deutlich reduziert worden, bei einem Patienten wurde sie sogar zeitweise unterbrochen. Trotzdem konnten die Werte für das ionisierte Calcium im Serum im angestrebten

Bereich gehalten werden. Der Grund für einen abnehmenden Calciumbedarf im Verlauf der Therapie könnte in einem neuen Gleichgewicht aus Calciumfreisetzung aus Calcium-Citratkomplexen, Calciumzufuhr und Calciumelimination bestehen. So wäre am Beginn einer Therapie der Calciumbedarf höher zu erwarten und mit zunehmender Dauer und vermehrter Freisetzung von Calcium aus den Komplexen eine Abnahme des Calciumbedarfs plausibel.

#### 4.2 Diskussion der Filterstandzeit

Die Filterstandzeit war mit  $48,9 \pm 23,2$  Stunden in der Gruppe ohne Leberinsuffizienz signifikant länger als in der Gruppe mit Leberinsuffizienz mit  $39,6 \pm 23,9$  Stunden. Dieser Unterschied könnte möglicherweise damit erklärt werden, dass in der Gruppe der Patienten mit Leberinsuffizienz die Tendenz bestand die Calciumwerte im extrakorporalen Kreislauf im oberen Zielbereich zu tolerieren, weil dies mit einer geringeren Citratdosis verbunden war. Bei der Auswertung der Gründe für den Wechsel des Filters fand sich aber keine höhere Rate von Verschlüssen des extrakorporalen Kreislaufs, s. **Tabelle 6**. Die gegenüber der regulären Laufzeit von maximal 72 Stunden kürzere Behandlungsdauer war zum einen bedingt durch ungeplante Wechsel wegen der in der **Tabelle 6** aufgeführten Gründe zum anderen auch durch Unterbrechungen für Operationen und Diagnostik. Bei den ungeplanten Wechseln bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Uchino und Kollegen zeigten in ihrer Untersuchung bei Patienten, die mit einer Hämofiltration behandelt worden waren, die Gründe für eine Unterbrechung der kontinuierlichen Therapie auf. Gründe für eine Unterbrechung waren Filterwechsel, Transporte zum Röntgen und in den OP und der Wechsel von Dialysekathetern [65].

#### 4.3 Kritik

Ein Kritikpunkt unserer Arbeit ist die willkürliche Definition der Leberinsuffizienz ab einem Bilirubin-Wert über 3 mg/dl. Allerdings lag der überwiegende Teil der Patienten deutlich über diesem Wert. In der Literatur gibt es, soweit uns bekannt ist, keine einheitliche Definition für eine Leberinsuffizienz. Bei Untersuchungen an Patienten,

bei denen eine Leberteilektomie durchgeführt wurde, wird häufig eine Kombination von Bilirubin und Quick-Wert als Definition der Leberinsuffizienz herangezogen. Dabei werden Bilirubinwerte von 2,9 mg/dl (50 µmol/l) [66] bis 7 mg/dl [67] genannt. Der Quick-Wert war bei unseren Patienten in der Gruppe, die wir als leberinsuffizient eingestuft haben, auch signifikant erniedrigt. Da er aber im perioperativen Verlauf durch therapeutische Maßnahmen, wie die Gabe von Frischplasma, beeinflusst wird, haben wir uns auf den Bilirubin-Wert als Insuffizienz Kriterium beschränkt.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Zusammenfassend können wir sagen, dass die CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation unabhängig von systemischer Antikoagulation ist und insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko Vorteile zeigt. An unserer Klinik wird sie zunehmend zum Routineverfahren. Unsere Daten zeigen, dass die CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation auch bei Patienten mit Leberinsuffizienz sicher und über längere Zeit angewandt werden kann.



## Literaturverzeichnis

1. Herold, G Innere Medizin Ausgabe 2010, S;605
2. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Dec 8(6):509-14
3. Kellum JA, Acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4 Suppl):S141-5.
4. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhiddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayer M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jun;15(6):1597-605.
5. Rinaldo Bellomo et al.: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group in *Crit Care*. Nr.8, 2004 S. R204-R212
6. Mehta R. AKI Network report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury *Crit Care* 2007;11(2):R31
7. Duale Reihe Innere Medizin 3. Auflage S;877
8. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of acute renal failure in adults of a community based study. *BMJ*. Feb 20, 1993; 306(6876): 481-483
9. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community based study, Madrid ARF Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-818
10. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J med* 1983 74: 243-248
11. Nash K, Hafeez A, How S. Hospital acquired renal insufficiency *Am J Kidney Dis* 2002 May;39(5):930-6.
12. Hoste EA, Schurgers M. Intensive care unit. Ghent University Hospital, *Crit Care Med*. 2008 Apr; 36 ( 4Suppl): S; 146-51
13. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*.2007 Aug.; 35(8): 1837-1843
14. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*.2004 Jul 8; 351(2): 159-69
15. Hoste EA, Kellum JA, Katz NM, Rosner MH, Haase M, Ronco C. *Contrib Nephrol* 2010; 165: 1-8 Epub 2010 Apr. 20.
16. Herold G, Innere Medizin 2010 S; 605ff
17. Renz-Polster H., Krautzig S., Braun J. Basislehrbuch Innere Medizin 3. Auflage,

2004, S; 928

18. Hörl,W.H., Wanner C. Dialyseverfahren in Klinik und Praxis, 6. Auflage, 2004, S; 37-39

19. Hörl,W.H., Wanner C. Dialyseverfahren in Klinik und Praxis, 6. Auflage, 2004, S; 39-45

20. Hörl,W.H., Wanner C. Dialyseverfahren in Klinik und Praxis, 6. Auflage, 2004, S; 45-49

21. Pötzsch, Madlener, Hämostaseologie, 2. Auflage, 2010, S;750ff

22. Van de Watering J, Westendorp RGJ, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JDM, Chang PC. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *Journal of the American Society of Nephrology* 1996 Jan; 7(1):145-150

23. Martin PY, Chevrolet JC, Suter P, Favre H. Anticoagulation in patients treated by continuous venovenous hemofiltration: a retrospective study. *American Journal of Kidney Diseases* 1994 Nov; 24(5):806-812.

24. Gabutti L, Marone C, Colucci G, Duchini F, Schönhölzer C. Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Medicine*. 2002 Oct; 28(10):1419-1425.

25. Herold G., *Innere Medizin* 2010, S; 792

26. Pötzsch, Madlener, Hämostaseologie, 2. Auflage, 2010, S;409ff

27. O'Shea SI, Ortel TL, Kovalik EC, Alternative Methods of anticoagulation for dialysis-dependent patients with heparin-induced thrombocytopenia *Semin.Dial.* 2003; 16:61-7

28. Yamamoto S, Koide M, Matsuo M et al. Heparin induced thrombocytopenia in hemodialysis patients *A.J.Kidney Dis.* 1996; 28:82-85

29. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N.Engl.J.Med.* 1995; 332:1330-5.

30. Charif R, Davenport A. Heparin induced thrombocytopenia: An uncommon but serious complication of heparin use in renal replacement therapy *Hemodial.Int.* 2006; 10:235-40

31. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecularweight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety.

Chest. 2001 Jan; 119: 64-94

32. Pötzsch, Madlener, Hämostaseologie, 2. Auflage, 2010, S; 751ff

33. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood 2005;106:2710-5

34. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficiency of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end stage renal failure: A meta-analysis of randomised trials. J.Am.Soc.Nephrol.2004;15:3192-206

35. Davenport A: Management of heparin induced thrombocytopenia during renal replacement therapy. Hemodial Int 2001;5:81-85

36. Pötzsch, Madlener, Hämostaseologie, 2. Auflage, 2010, S;753ff

37. Pötzsch, Madlener, Hämostaseologie, 2. Auflage, 2010, S;781ff

38. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender and hepatic or renal dysfunction. Pharmacotherapy 2000;20:318-329

39. Tang IY, Cox DS, Patel K, Reddy BV, Nahlik I, Trevno S, Murray PT (2005) Argatroban and renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Ann Pharmacother 39:231-236

40. Pötzsch, Madlener, Hämostaseologie, 2. Auflage, 2010, S;783ff

41. Saugel B, Phillip V, Moessmer G, Schmid RM, Huber W. Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia in ICU patients with multiple organ dysfunction syndrome: a retrospective study. Crit.Care.2010;14(3):R90

42. Pötzsch, Madlener, Hämostaseologie, 2. Auflage, 2010, S;785ff

43. Langenecker SA, Felfernig M, Werba A, Mueller CM, Chiari A, Zimpfer M (1994) Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemofiltration. Crit Care Med 22:1774-1781

44. Reeves JH, Graan M (2003) Randomised controlled trial enoxaparin versus heparin in continuous renal replacement therapy (abstract). Blood Purif 21:207

45. Kozek-Langenecker SA, Spiss CK, Gamsjager T, Domenig C, Zimpfer M (2002) Anticoagulation with prostaglandins and unfractionated heparin during continuous venovenous haemofiltration: a randomized controlled trial. Wien Klin Wochenschr. 114:96-101

46. Davenport A, Will EJ, Davinson AM, (1994) Comparison of the use of standard heparin and protacyclin anticoagulation in spontaneous and pump-driven

extracorporeal circuits in patients with combined acute renal and hepatic failure. *Nephron* 66:431-437

47. Carr JA, Silverman N(1999) The heparin-protamine interaction. A view. *J Cardiovasc Surg* 40:659-666

48. Abramson S, Niles JL. Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8:701-707

49. Bagshaw SM, Laupland KB, Boiteau PJ, Godinez-Luna T. Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system. *J Crit Care* 2005;20:155-161

50. 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

51. 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

52. Dorval M, Madore F, Courteau S, Leblanc M. A novel citrate anticoagulation regimen for continuous venovenous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 2003;29:1186-1189

53. Apsner R, Druml W. More on anticoagulation for continuous hemofiltration. *N Engl J Med* 1998;338:131-132

54. 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

55. 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

56. 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

57. 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

58. 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:c131-6

59. Morgera S, Haase M, Ruckert M, Krieg H, Kastrup M, Krausch D, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Pohlmeier R et al. Regional citrate anticoagulation in continuous hemodialysis--acid-base and electrolyte balance at an increased dose of dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005;101:c211-9

60. Meier-Kriesche HU, Finkel KW, Gitomer JJ, DuBose TDJ. Unexpected severe hypocalcemia during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:e8

61. 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

62. Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C, Hennersdorf M, Grabensee B, Schmitz M. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 2006;48:806-811

63. Gupta M, Wadhwa NK, Bukovsky R. Regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration using calcium-containing dialysate. *Am J Kidney Dis* 2004;43:67-73

64. Kazory A, Clapp WL, Ejaz AA, Ross EA. Shortened hemofilter survival time due to lipid infusion in continuous renal replacement therapy. *Nephron Clin Pract* 2008;108:c5-9

65. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 2003;29:575-578

66. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malago M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008;28:767-780.

67. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic

insufficiency and mortality in 1,059 non-cirrhotic patients undergoing major hepatectomy. J Am Coll Surg 2007;204:854-862; discussion 862-864.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der venovenösen Hämodialyse mit regionaler Citratantikoagulation im Schema.....	18
Abbildung 2: Steuerung von Blutfluss und Dialysatfluss zur Behandlungen von Störungen im Säure-Basen Haushalt.....	23
Abbildung 3: Konzentration von ionisiertem Calcium systemisch und im extrakorporalen Kreislauf sowie Calcium- und Citratfluss bei Patienten ohne (Gruppe I) und mit (Gruppe II) Leberinsuffizienz bei einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse .....	29
Abbildung 4: Konzentration des Gesamtcalciums im Verlauf der Therapie bei Patienten ohne (Gruppe I) und mit (Gruppe II) Leberinsuffizienz an einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse .....	30

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Einteilung des ANV nach „RIFLE“- und „AKIN“-Kriterien .....	2
Tabelle 2: Steuerung der Citratdosis in Abhängigkeit der Werte für das ionisierte Calcium im extrakorporalen Kreislauf .....	22
Tabelle 3: Wichtigste Bestandteile der Dialysierflüssigkeit .....	23
Tabelle 4: Steuerung der Calcium Zufuhr in Abhängigkeit vom systemisch ionisierten Calcium.....	24
Tabelle 5: Demografische Daten der Patienten ohne und mit Leberinsuffizienz .....	27
Tabelle 6: Laborwerte, Filterstandzeit, Erythrozytenbedarf und Ursachen für Filterwechsel am Beginn und im Verlauf der Behandlung der Patienten ohne und mit Leberinsuffizienz (Gruppe I und Gruppe II) .....	31



**Abkürzungsverzeichnis**

ANV	- Akutes Nierenversagen
AKIN	- Acute Kidney Injury Network
mg	- Milligramm
dl	- Deziliter
kg	- Kilogramm
EKSD	- End stage kidney disease
h	- Stunde
Mio.	- Millionen
NSAR	- Nichtsteroidale Antirheumatika
Ig	- Immunglobulin
HUS	- Hämolytisch urämisches Syndrom
CMV	- Cytomegalievirus
EBV	- Epstein-Barr-Virus
AWMF	- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften
mmol	- Millimol
µmol	- Mikromol
mmHG	- Millimeter Quecksilbersäule
l	- Liter
d	- Die/ Tag
d.h.	- Das heißt
z.B.	- Zum Beispiel
bzw.	- Beziehungsweise
sog.	- Sogenannte
CVVH	- Continuous venovenous Hemofiltration
IHD	- Intermittierende Hemodialyse
CVVHD	- Continuous venovenous Hemodialyse
SLED	- Slow extended daily dialysis
CVVHDF	- Continuous venovenous Hemodiafiltration
o.g.	- Oben genannte
UFH	- Unfraktioniertes Heparin
kDA	- Kilo Dalton

AT III	- Antithrombin III
ACT	- Activated clotting time
aPTT	- Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
HIT	- Heparin induzierte Thrombozytopenie
PF	- Platelet factor
NMH	- Niedermolekulare Heparine
ECT	- Ecarin clotting time
min.	- Minute
MODS	- Multi organ dysfunction syndrome
I.E.	- Internationale Einheiten
g	- Gramm
Na	- Natrium
K	- Kalium
MG	- Magnesium
Cl	- Chlorid
HCO <sub>3</sub>	- Bikarbonat
ggf.	- Gegebenenfalls
MW	- Mittelwert
SD	- Standardabweichung
CPAP	- Continous positive airway pressure
BIPAP	- Biphasic positive airway pressure
Hb	- Hämoglobin
sek.	- Sekunde
ca.	- Circa

**Lebenslauf**Persönliche Daten:

Name: Joachim Falcke, geb. Schulz  
Adresse: Methfesselstr.65  
20257 Hamburg  
Telefon: 0176 78106502 (mobil)  
040 18036067 (privat)

Geburtsdatum: 13.02.1981  
Geburtsort: Essen  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1987 - 1991: Gemeinschaftsgrundschule Mönchengladbach-  
Rheindahlen  
1991 - 1997: Gymnasium Mönchengladbach-Rheindahlen  
1997 - 2000: Berufskolleg Volksgartenstr., Mönchengladbach  
24.06.2000: Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife am Berufskolleg  
Volksgartenstr., Mönchengladbach

Wehrdienst:

09/2000 - 06/ 2001: 3/342 Panzergrenadierbataillon Gneisenau Kaserne,  
Koblenz

Berufsausbildung:

08/2001 - 06/2003: Lehre zum Bankkaufmann , Deutsche Bank AG  
Düsseldorf

06/2003: Abschluss der Lehre zum Bankkaufmann

Studium:

10/2003 – 11/2009: Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu  
Kiel

08/2005: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

11/2009: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

09/2005 – 01/2006: Auslandssemester an der Universita degli Studi di Roma  
„Tor Vergata“ Rom, Italien

02/2006 – 07/2006: Auslandssemester an der Universite de Picardie „Jules  
Verne“ Amiens, Frankreich

Praktika im Rahmen des Studiums

## Krankenpflegepraktika:

03/ 2004: Chirurgie am Evangelischen Krankenhaus  
Bethesda, Mönchengladbach

08/ 2004: Nephrologie am Maui Memorial Medical Center  
Wailuku, Hawaii

03/ 2005: Pädiatrie an der Universitätsklinik Kiel

## Famulaturen:

- 03/ 2006: Dermatologie am Centre Hospitalier Universitaire  
Hopital Sud, Amiens, Frankreich
- 03/ 2007: Allgemeinmedizinische Praxis Dr. H.C. Menges,  
Arndtplatz 3, 24116 Kiel  
Allgemeinmedizinische Anlaufpraxis Kiel, Chemnitzstr.33  
24116 Kiel
- 09/ 2007: Kinderkardiologie am UK-SH Kiel  
Kinderchirurgie am UK-SH Kiel
- 03/ 2008: Neugeborenen Station am Komfo Anokye Teaching  
Hospital Kumasi, Ghana

## Praktisches Jahr:

- 08/2008 – 12/2008: Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie an der Universitätsklinik  
Kiel
- 12/2008 – 04/2009: Herz- und Thoraxchirurgie an der Clinica Biblica in San  
Jose, Costa Rica
- 04/2009 – 07/2009: Innere Medizin, Gastroenterologie am Städtischen  
Krankenhaus, Kiel

Berufserfahrung:

- 07/2003 - 10/2003: Angestellter der Deutschen Bank AG Düsseldorf  
in der Filiale Mönchengladbach-Rheydt
- ab 05/2010 : Assistenzarzt für allgemeine Viszeralchirurgie am  
Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster

Dissertation:

Ab 11/ 2008:                   Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit regionaler Citratantikoagulation bei Patienten mit Leberinsuffizienz, Dr.Zick, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am UK-SH, Kiel

## **Veröffentlichung**

10/2009: Anästhesie und Intensivmedizin, A&I  
G. Zick, A. Frerichs, I. Frerichs, L. Renders, J. Schulz,  
N. Weiler, C. Wilms:  
Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit  
regionaler Citratantikoagulation bei Patienten mit Leber-  
insuffizienz. A&I, 10/2009, 580 – 591

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. N. Weiler für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation.

Insbesondere möchte ich Herrn Dr. med. G. Zick herzlich für die umfangreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation und für die stets sehr freundliche Zusammenarbeit danken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. C. Wilms für die freundliche und motivierte Hilfe bei statistischen Fragen bedanken.