Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Anästhesiologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Michael Georgieff

Begleitende Analyse unterschiedlicher Antikoagulationsstrategien bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie – Sicherheit, Effektivität und Behandlungsdauer bei Heparin- vs. Citrat-Antikoagulation

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Theresa Maria Fels
Memmingen

2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hendrik Bracht
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Huber-Lang
Tag der Promotion: 20. November 2015

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS III

1 EINLEITUNG 1

1.1. Akute Nierenschädigung 1

1.1.1. Definition und Klinik 1

1.1.2. Epidemiologie 4

1.2. Kontinuierliche Nierenersatztherapie 6

1.2.1. Wirkprinzipien der kontinuierlichen Nierenersatztherapie 7

1.2.2. Kontinuierliche und intermittierende Verfahren 9

1.3. Heparin als Antikoagulanz 13

1.4. Citrat als Antikoagulanz 15

2 MATERIAL UND METHODEN 19

2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv 19

2.2. Technische Durchführung 19

2.3. Datensammlung und Verarbeitung 26

2.4. Statistische Analyse und Auswertung 28

3 ERGEBNISSE 29

3.1. Demographie 29

3.2. Niereninsuffizienz 31

3.3. Behandlungsdauer 33

3.4. Metabolische Stabilität 35

3.5. Transfusionsbedarf 42

3.6. Kosten 46

4 DISKUSSION 47

4.1. Patientenkollektiv 49

4.2. Filterlaufzeiten 50

4.3. Metabolik 51

4.3.1. Metabolik des Gesamtkollektivs 51

4.3.2. Metabolik bei eingeschränkter Leberfunktion 52

4.4. Blutprodukte 54

4.5. Kostenanalyse 56

5 ZUSAMMENFASSUNG 59

6 LITERATURVERZEICHNIS 61

ANHANG 72

DANKSAGUNG 73

LEBENSLAUF 74

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACT	Activated clotting time
ADP	Adenosindiphosphat
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKI	Acute Kidney Injury, dt. Akute Nierenschädigung
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANS	Akute Nierenschädigung
ANV	Akutes Nierenversagen
ARF	Acute renal failure, dt. Akutes Nierenversagen
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT III	Antithrombin III
BE	Base Excess, dt. Basenüberschuss
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
COX	Cyclooxygenase
CRRT	Continuous renal replacement therapy, dt. kontinuierliche Nierenersatztherapie
CVVH	Continuous veno-venous hemofiltration, dt. kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
CVVHD	Continuous veno-venous hemodialysis, dt. kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
CVVHDF	Continuous veno-venous hemodiafiltration, dt. kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
EK	Erythrozytenkonzentrat
ESRD	End-stage renal disease, dt. terminales Nierenversagen
FFP	Fresh Frozen Plasma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

H^+	Wasserstoff-Ion
Hb	Hämoglobin
HIT I	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I
HIT II	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II
ICU	Intensive Care Unit, dt. Intensivstation
K	Kalium
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KG	Körpergewicht
LMWH	Low molecular weight heparin, dt. Niedermolekulares Heparin
MDRD-2	Modification of Diet in Renal Disease
MOV	Multiorganversagen
MW	Mittelwert
Na	Natrium
NSAIDs	Non-steroidal antiinflammatory drugs, dt. nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente
p_aCO_2	Kohlenstoffdioxidpartialdruck im Blut
PF 4	Plättchenfaktor 4
p_aO_2	Sauerstoffpartialdruck im Blut
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RIFLE	Akronym für Risk of renal dysfunction (dt. Risiko einer renalen Funktionsstörung), Injury tot the kidney (dt. Nierenschaden), Failure of kidney function (dt. Nierenfunktionsversagen), Loss of kidney function (dt. Nierenfunktionsverlust) und End-stage renal disease (dt. terminales Nierenversagen)
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom, dt. systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TK	Thrombozytenkonzentrat
UFH	Unfraktioniertes Heparin

1 EINLEITUNG

1.1. AKUTE NIERENSCHÄDIGUNG

1.1.1. Definition und Klinik

Der Begriff akute Nierenschädigung beschreibt ein klinisches Syndrom, das mit einer plötzlichen (Beginn innerhalb von Stunden bis Tagen), prinzipiell reversiblen Einschränkung der exkretorischen Nierenfunktion einhergeht [7, 37]. Dabei muss zwischen einer akuten Nierenschädigung bei zuvor normaler Nierenfunktion (akute renal failure) und einer akuten Nierenschädigung bei bereits zuvor bestehender chronischer Niereninsuffizienz (acute on chronic renal failure) unterschieden werden. Die Niere ist in beiden Fällen nicht mehr in der Lage ihrer Ausscheidungsfunktion nachzukommen, die glomeruläre Filtrationsrate nimmt ab, was einen Rückgang der Diurese nach sich zieht und schließlich in eine Oligurie bzw. Anurie einmünden kann. Gleichzeitig zeigt sich am Patienten die Ausbildung einer Hyperhydratation, die sich in Form von peripheren Ödemen, einer kardialen Insuffizienz, einer Hypertonie oder eines Lungen- und Hirnödems äußern kann.

Neben der Flüssigkeitsüberladung des Patienten stellt die Akkumulation harnpflichtiger Substanzen wie Harnstoff oder Kreatinin eine weitere Folge der akuten Nierenschädigung dar. Dabei ist der besondere Verlauf des Serumkreatinins zu beachten, welches erst einen deutlichen Anstieg zeigt, wenn die glomeruläre Filtrationsrate bereits um mehr als die Hälfte eingeschränkt ist. Man spricht daher auch vom sog. kreatininblinden Bereich. Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels, dessen Absolutwert stark von der Muskelmasse des Patienten, von Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und dem jeweiligen Verteilungsvolumen abhängt, was somit zu Limitationen in der Aussagekraft bzw. Verwertbarkeit führt.

Durch die Akkumulation der Harnstoffmoleküle kann der Patient die klassische Urämiesymptomatik entwickeln, die sich durch Müdigkeit, Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen und Bewegungsstörungen, sowie Perikarditis, Enzephalopathie und verstärkte Blutungsneigung äußern kann. Diese urämischen Komplikationen verlaufen jedoch bei intensivpflichtigen Patienten nicht selten subklinisch bzw. werden erst spät diagnostiziert, da sie oft durch die zugrundeliegende Grunderkrankung überlagert werden.

Neben den steigenden Retentionsparametern sind schwere Elektrolytstörungen im Sinne einer Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypocalciämie und Hyperphosphatämie weitere Symptome der akuten Nierenschädigung. Besonders kritisch für den Patienten kann eine Hyperkaliämie werden mit möglichen Folgen von Herzrhythmusstörungen bis hin zur Asystolie. Daneben besteht durch den vermehrten Verlust an Bicarbonationen über die Niere bzw. die verminderte Ausscheidung von H^+-Ionen das Risiko einer metabolischen Azidose.

Im weiteren Verlauf der akuten Nierenschädigung kann dann auch die inkretorische bzw. hormonelle Funktion der Niere betroffen sein, mit der Folge von Störungen der Blutdruckregulation, des Calciumhaushalts und der Blutbildung.

In der Literatur existieren über 30 Definitionen des akuten Nierenversagens [24]. Diese Tatsache erschwert nicht nur die Vergleichbarkeit von Studien, sondern auch Fortschritte in der Therapie der akuten Nierenschädigung. Daher wurde 2004 von der ADQI die RIFLE-Klassifikation entwickelt [7]. Dabei steht das Akronym RIFLE für die Schweregrade der akuten Nierenschädigung (R *Risk*, I *Injury*, F *Failure*) sowie für die sich daraus ergebenden Konsequenzen (L *Loss*, E *End Stage Renal Disease*). Die Nierenfunktionseinschränkung wird anhand des Serumkreatininwerts und des Harnzeitvolumens in die ersten drei Stadien eingeteilt, wohingegen für die Stadien *L* und *E* ein Funkionsverlust der Nierenfunktion über einen Zeitraum von mehr als vier Wochen bzw. drei Monaten vorliegen muss. Nachteil dieses Klassifikationssystems ist jedoch der erforderliche Ausgangswert des Serumkreatinins, um eine Einteilung in diese Stadien vornehmen zu können. Falls dieser nicht vorliegt, ist von einer normalen Nierenfunktion mit physiologischen Retentionsparametern auszugehen und das Serumkreatinin mittels der MDRD-2-Formel zu berechnen.

2007 wurden die RIFLE-Kriterien vom *Acute Kidney Injury Network* überarbeitet [37]. Bei der AKIN-Klassifikation wird das Ausmaß der Nierenfunktionsstörung unabhängig von einem Ausgangskreatininwert bzw. Pseudonormalwert für das Kreatinin eingeteilt. Es werden nun mehr die drei Stadien I, II und III voneinander unterschieden. Die ehemaligen Stadien *L* und *E* der RIFLE-Klassifikation wurden in das Stadium III integriert als totaler Verlust der Nierenfunktion. Des Weiteren definierte man ein Zeitfenster von 48 Stunden innerhalb dessen die Veränderung des Serumkreatinins zu erfassen ist anstatt des vorhergehenden Ausgangswerts. Mit

der Festlegung eines solchen Zeitfensters wurde auch der bis dahin so ungenaue und subjektive Begriff der *akuten* Veränderung genauer definiert. Hinzu kommt, dass mit der Berücksichtigung eines Kreatininanstiegs > 0,3 mg/dl bzw. 26,5 µmol/l ein zusätzliches Kriterium im ehemaligen Stadium *R* geschaffen worden ist, womit die Sensitivität der RIFLE-Klassifikation gesteigert werden sollte, da in Studien gezeigt werden konnte, dass bereits geringgradige Veränderungen der Nierenfunktion Auswirkungen auf den klinischen Verlauf, das Outcome und die Mortalität haben können [4, 10, 21, 30, 31, 45]. Außerdem wurde festgelegt, dass bei einer erforderlichen Nierenersatztherapie die Nierenfunktion des Patienten im Stadium III anzusiedeln ist.

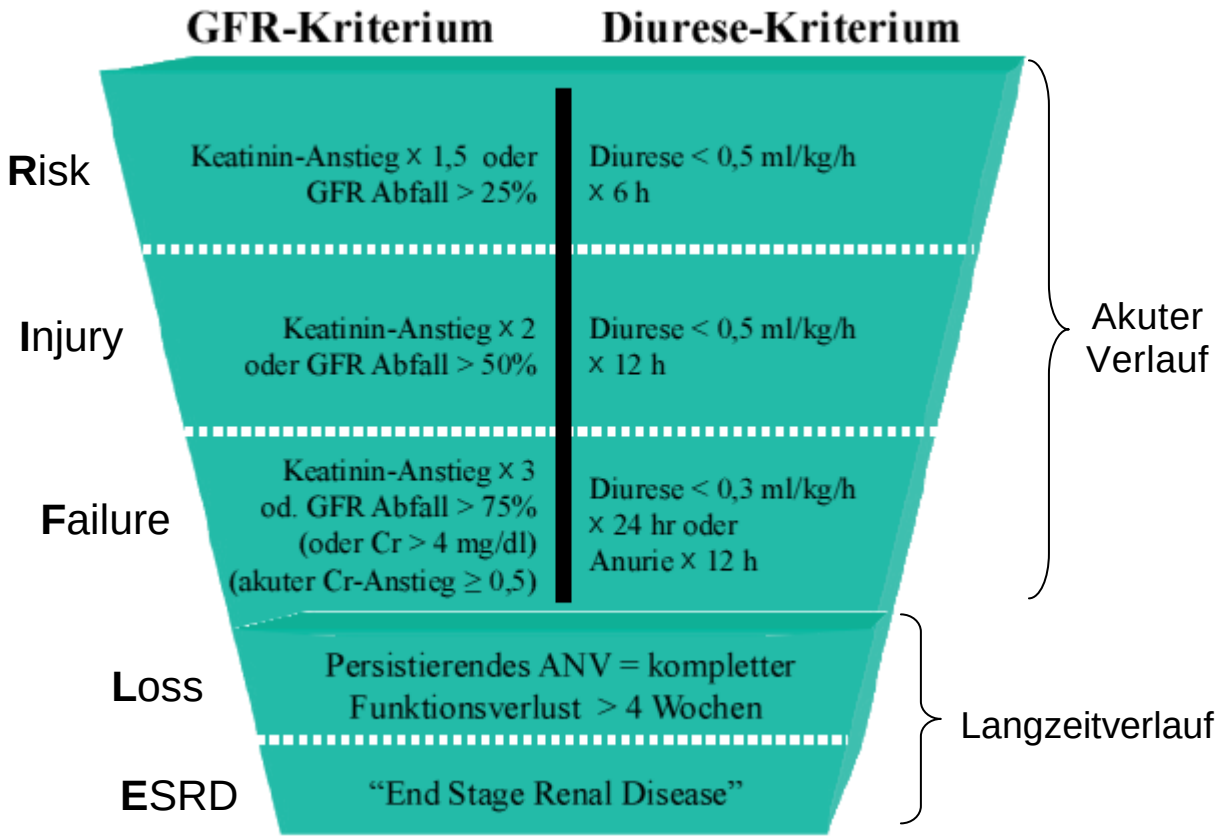


Abbildung 1: RIFLE-Klassifikation, Bellomo R et al. 2004 [7]

[GRF Glomeruläre Filtrationsrate, Cr Kreatinin, ANV Akutes Nierenversagen, ESRD End Stage Renal Disease]

Akutes Nierenversagen: Definition und Stadien		
AKIN-Stadium	**Serum-Kreatinin-Kriterien**	**Diurese-Kriterien**
1	Verdopplung des Serum-kreatinins oder Anstieg > 0,3 mg/dl	< 0,5 ml/kg/h über 6 Stunden
2	2- bis 3-fache Erhöhung des Serumkreatinins	< 0,5 ml/kg/h über 12 Stunden
3	Erhöhung des Serumkreatinins um mehr als das 3-Fache oder > 4 mg/dl oder Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie	< 0,3 ml/kg/h über 24 Stunden oder Anurie über 12 Stunden

Abbildung 2: AKIN-Klassifikation, Mehta RL et al. 2007 [37]

Letztendlich wurde 2012 von der KDIGO eine einheitliche Definition der akuten Nierenschädigung vorgestellt, die sowohl bestimmte Kriterien der RIFLE- als auch der AKIN-Klassifikation beinhaltet. Hierbei wird die akute Nierenschädigung definiert durch einen Anstieg des Serumkreatininwerts > 0,3 mg/dl bzw. 26,5 µmol/l innerhalb 48 Stunden, durch einen Anstieg des Serumkreatininwerts um das 1,5fache innerhalb von sieben Tagen oder durch eine Reduktion der Diurese < 0,5 ml/kg/h über sechs Stunden. Es werden drei Schweregrade der akuten Nierenschädigung unterschieden, welche sich ähnlich wie bei RIFLE und AKIN am Anstieg des Kreatininwerts bzw. der Reduktion der Diurese orientieren.

1.1.2. Epidemiologie

Die hohe Relevanz der Thematik der akuten Nierenschädigung spiegelt sich in den Zahlen zur Häufigkeit wider. Die Inzidenz der akuten Nierenschädigung beträgt ca. 5000 Fälle/1 Mio. Erwachsene/Jahr [8, 55, 63], wobei das Risiko für eine akute Nierenschädigung stark mit dem steigenden Alter der Patienten korreliert. 1-7% aller im Krankenhaus behandelten Patienten entwickeln eine akute Nierenschädigung [62], bei intensivpflichtigen Patienten beträgt die Inzidenz sogar bis zu 30% [8, 55, 63]. Gerade auf Intensivstationen ist die akute Nierenschädigung als eine häufige Komplikation in Folge eines großen operativen Eingriffs, eines Traumas oder einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) bzw. Sepsis anzusehen und stellt somit fast immer einen obligaten Bestandteil des Multiorgandysfunk-

tionsyndroms dar. Patienten mit einer akuten Nierenschädigung versterben dementsprechend doppelt so häufig wie ebenso schwer erkrankte Patienten ohne akute Nierenschädigung [39]. Mit bis zu 60% ist die Mortalität von Patienten auf Intensivstationen mit akuter Nierenschädigung auch dementsprechend hoch [1, 10, 21, 31] und erreicht im Zusammenhang mit einem Multiorganversagen sogar über 75% (s. Abbildung 3) [23, 32].

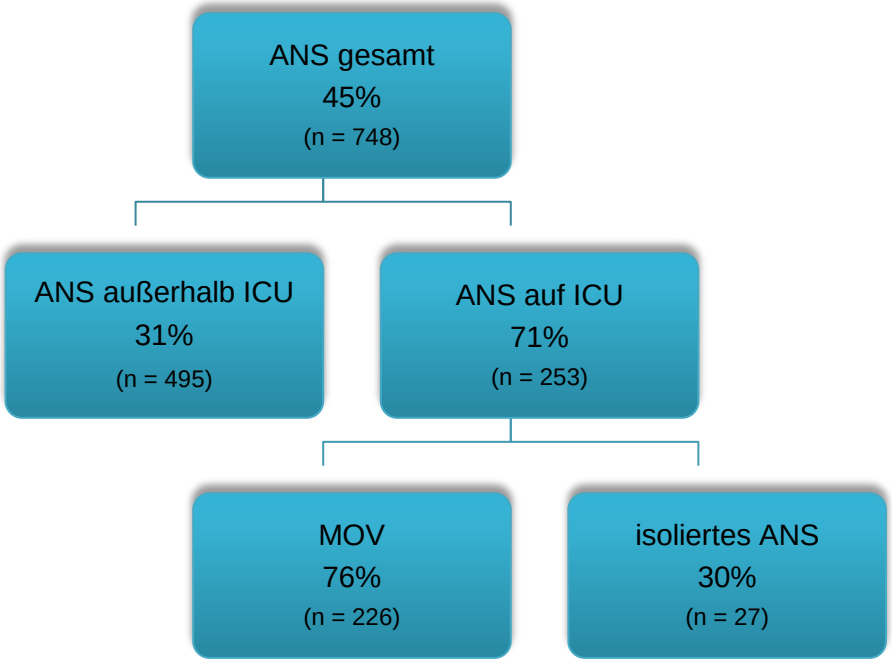


Abbildung 3: Letalität bei akuter Nierenschädigung, Liano F et al. 1998 [32]
[ANS Akute Nierenschädigung, ICU Intensive Care Unit, MOV Multiorganversagen]

Die Mortalitätsrate der akuten Nierenschädigung ist seit 1950 nahezu unverändert [25]. Als Ursache hierfür ist die demographische Entwicklung mit steigendem Alter und höherer Morbidität der Patienten anzusehen, die den Fortschritten in der intensivmedizinischen Versorgung und den besseren Therapiemöglichkeiten gegenüberstehen. Ebenso sind die leichteren Verlaufsformen der akuten Nierenschädigung durch sofortige adäquate Therapie bzw. Prävention rückläufig, wohingegen schwere Nierenfunktionseinschränkungen im Rahmen von Sepsis und Multiorganversagen stark zunehmen [25]. Das Langzeit-Outcome betreffend kann man festhalten, dass die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit nach dialysepflichtiger akuter Nierenschädigung zwischen 50 und 70% liegt [41]. 30% davon bleiben in ihrer Nierenfunktion jedoch eingeschränkt, 10% dauerhaft dialysepflichtig, was

mit einer verringerten 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 30 bis 50% einhergeht [41]. Auch geringgradige akute postoperative Nierenschädigungen können sich jedoch auf das Langzeitüberleben auswirken. Dies belegt auch wiederum eine Korrelation des Schweregrades der Nierenfunktionseinschränkung nach RIFLE mit der Letalität [56]. Aus diesen Gründen ist die Durchführung einer effizienten Nierenersatztherapie bei Patienten mit akuter Nierenschädigung im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie von großer Bedeutung, um das primäre Überleben dieser Patienten zu sichern.

1.2. Kontinuierliche Nierenersatztherapie

Es stehen verschiedene Verfahren für die Nierenersatztherapie zur Verfügung. In der Regel handelt es sich heutzutage bei allen angewandten Verfahren der Nierenersatztherapie jedoch um pumpengesteuerte veno-venöse Techniken, die damit vom systemischen Blutdruck des Patienten unabhängig sind, wodurch sich, im Gegensatz zu den früher angewendeten arterio-venösen Verfahren, eine Effektivitätsminderung der Nierenersatztherapie bei hypotonen Patienten im Schock vermeiden lässt. Generell wird zwischen intermittierenden und kontinuierlichen Verfahren unterschieden. Mit der kontinuierlichen Nierenersatztherapie möchte man wie auch bei den intermittierenden Verfahren bei Patienten mit akuter Nierenschädigung die Elimination harnpflichtiger Substanzen und einen Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts erreichen. Dadurch soll die exkretorische Nierenfunktion des Patienten bis zu ihrer Regeneration und erneuten Funktionsaufnahme ersetzt werden. Absolute Indikationen für die Nierenersatztherapie sind Oligurie bzw. Anurie, eine diuretikaresistente Hyperhydratation des Patienten mit daraus resultierender Einschränkung der pulmonalen Funktion oder anderer Organdysfunktionen, Azotämie sowie die therapierefraktäre metabolische Azidose (pH < 7,1). Daneben stellen Intoxikationen und schwere Elektrolytstörungen, wovon insbesondere die Hyperkaliämie (Kalium > 6,5 mmol/l) zu nennen ist, sowie die Ausbildung urämischer Symptome weitere absolute Indikationen für den Beginn einer Nierenersatztherapie dar.

Der Zeitpunkt für den Beginn der Nierenersatztherapie ist für jeden Patienten individuell festzulegen, er hängt stark vom klinischen Verlauf, von den Begleiterkrankungen und nicht zuletzt dem Verlauf der Laborwerte ab. Es gibt jedoch keine

spezifischen Serumkreatinin- bzw. Serumharnstoffwerte, die den Beginn einer Nierenersatztherapie zwingend indizieren. Klinische Studien [12, 15, 17, 22] haben ergeben, dass ein frühzeitiger Beginn, also bereits vor Eintreten einer absoluten Indikation, jedoch von Vorteil sein kann, da die Patienten hierbei eine bessere Wundheilungstendenz sowie weniger Hämorrhagien aufweisen. Zudem lässt sich die Flüssigkeitsbilanzierung der Patienten im akuten Nierenversagen an den jeweiligen individuellen Bedarf anpassen. Insgesamt ergibt sich dadurch neben einem verkürztem ICU-Aufenthalt (8 bzw. 12 Tage) [15] eine niedrigere Mortalität [12, 15, 17] und damit eine höhere Überlebensrate (39% bzw. 20%) [17].

1.2.1. Wirkprinzipien der kontinuierlichen Nierenersatztherapie

Man unterscheidet die kontinuierlichen Nierenersatzverfahren hinsichtlich ihrer physikalischen Wirkprinzipien, Plasmabestandteile aus dem Blut zu entfernen. Das Prinzip der Hämofiltration ist die Konvektion [26]. Hierbei werden aufgrund einer vorherrschenden hydrostatischen Druckdifferenz mit dem abfiltrierten Plasmawasser auch alle in ihm gelösten Stoffe entfernt (Abbildung 4). Beeinflusst wird die Effektivität durch die Porengröße der im Filter befindlichen Membran. Die Durchlässigkeit der Membran für die gelösten Stoffe hängt von verschiedenen Faktoren, u.a. dem Molekulargewicht, der elektrischen Ladung, der Lipophilie und anderer physikalisch-chemischer Eigenschaften ab, und lässt sich mittels des sog. Siebkoeffizienten beschreiben [26]. Dieser ist definiert als der Quotient von Konzentration im Ultrafiltrat zur Konzentration im Plasma. Ein Siebkoeffizient von 0 bedeutet, dass die Membran für diesen Stoff undurchlässig ist. Bei einem Siebkoeffizienten von 1 entspricht die Konzentration im Ultrafiltrat der Konzentration im Plasma, d.h. dieser Stoff ist frei filtrierbar. Das Prinzip der Konvektion im Rahmen der Hämofiltration entspricht der Bildung von Primärharn bei der glomerulären Filtration in der Niere und ist insgesamt sehr gut zur Elimination größerer Moleküle geeignet, wie z. B. zur Medikamentenelimination bei Intoxikationen oder einer Hyperkaliämie.



Abbildung 4: Blutreinigung durch Konvektion, Kindgen-Milles 2005 [26]

Im Gegensatz dazu liegt der Hämodialyse das physikalische Prinzip der Diffusion zugrunde [26]. Die treibende Kraft für die Diffusion stellt ein Konzentrationsgefälle zwischen Blut und Dialysat dar, durch das die Teilchen vom Blut ins Dialysat übergehen (Abbildung 5). Auch hier spielt die Molekülgröße wieder eine entscheidende Rolle, denn die Diffusionsgeschwindigkeit steht mit der Molekülgröße in engem Zusammenhang (Fick'sches Prinzip). Bei kleinen Molekülen stellt sich dementsprechend das Gleichgewicht deutlich schneller ein als bei höhermolekularen Substanzen, so dass die Hämodialyse für die Elimination kleinerer Moleküle wie z. B. Harnstoff oder Kreatinin gegenüber der Hämofiltration effizienter ist.

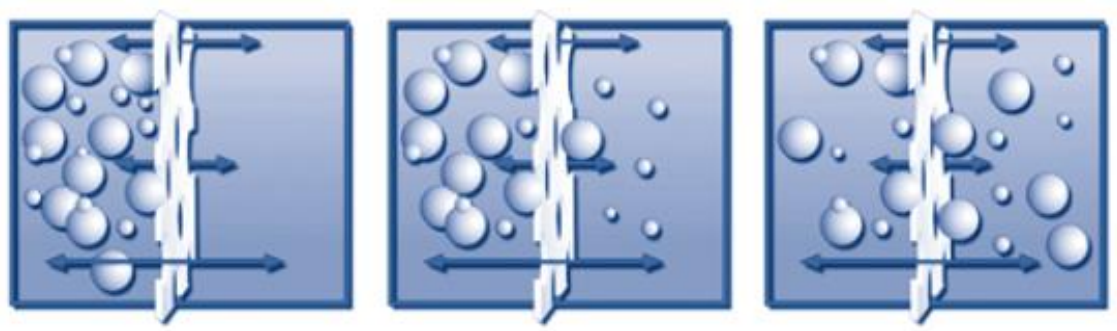


Abbildung 5: Blutreinigung durch Diffusion, Kindgen-Milles 2005 [26]

Daneben existiert noch das Verfahren der Hämodiafiltration, bei dem die gelösten Plasmabestandteile sowohl über Diffusion als auch über Konvektion eliminiert werden [26], was zu einer gesteigerten Effektivität des Verfahrens führt und für die Elimination sowohl von klein-, mittel- als auch großmolekularen Substanzen sehr gut geeignet ist.

1.2.2. Kontinuierliche und intermittierende Verfahren

Das Prinzip der kontinuierlichen Nierenersatztherapie hat sich seit 1977 etabliert [28] und kommt in den letzten Jahren vor allem bei kritisch kranken Patienten mit akuter Nierenschädigung zum Einsatz. Da selbst größere Flüssigkeitsvolumina über den ganzen Tag hinweg schonend entzogen werden können, bietet die kontinuierliche Nierenersatztherapie im Vergleich zu den gängigen intermittierenden Verfahren dem Patienten vor allem eine stabilere Hämodynamik sowie konstantere Hirndruckwerte [11, 26, 57]. Dies kann gerade bei hämodynamisch instabilen und polytraumatisierten Patienten mit Schädelhirntrauma von Vorteil sein. Gleichzeitig muss im Gegensatz zur intermittierenden Hämodialyse keine erforderliche Flüssigkeitsrestriktion eingehalten werden, wodurch sich die Flüssigkeitsbilanzierung und Ernährungstherapie des Patienten wesentlich effektiver, zeitgerechter und dem jeweiligen individuellen Bedarf angepasst steuern lassen [26]. Harnpflichtige Substanzen lassen sich einerseits zwar langsamer als bei intermittierenden Verfahren mit hohem Blutfluss, dafür aber deutlich gleichmäßiger entfernen [26]. Die Elimination harnpflichtiger Substanzen verläuft konstant über den ganzen Tag hinweg, was für den Patienten ein schonenderes Verfahren bedeutet im Vergleich zu den intermittierenden Nierenersatzverfahren mit ihrem typischen sägezahnartige Verlauf harnpflichtiger Substanzen und der damit verbundenen Toxizität harnpflichtiger Substanzen durch die hohen Spitzenkonzentrationen. Ebenso wird das Risiko von Osmolalitätsverschiebungen, großen Flüssigkeitsverschiebungen über einen kurzen Zeitraum, extravasaler Ödembildung und damit die Gefahr eines Dysäquilibriumsyndroms minimiert [26].

Trotz der verfahrensassoziierten Vorteile der kontinuierlichen Nierenersatztherapie bei schwerkranken, hämodynamisch instabilen Patienten, ließen sich bis jetzt in den meisten Studien [33, 36, 71] keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf Überleben, hypotensive Phasen, Bedarf an Vasopressoren und Letalität zwischen kontinuierlichen und intermittierenden Verfahren nachweisen. Jedoch scheint die kontinuierliche Nierenersatztherapie bei hämodynamischer Instabilität für die Patienten das verträglichere und schonendere Verfahren zu sein und auch in Bezug auf die geringere Entwicklung einer chronischen Dialysepflicht in der Folge der akuten Nierenschädigung zeichnet sich ein Vorteil für die kontinuierlichen Verfahren ab [67].

Als nachteilig kann sich bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie im Vergleich zu intermittierenden Verfahren die relative Immobilisation erweisen, der der Patient während dieses Zeitraums unterliegt, verbunden mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko. Daneben birgt der für die Nierenersatztherapie unweigerlich erforderliche Dialysekatheter ein gewisses Risiko für mechanische und infektiöse Komplikationen. Der Verlust von Vitaminen und Spurenelementen während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie kann zusätzlich den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen.

Hinzu kommt die bedeutende Tatsache, dass alle extrakorporalen Therapieverfahren selbst einen gewissen negativen Einfluss auf verschiedene biologische Funktionen und Organsysteme ausüben. Neben den zusätzlichen hämodynamischen Veränderungen und Wärmeverlusten werden durch die Fremdoberflächen Entzündungsreaktionen im Patienten induziert mit der Folge der Aktivierung verschiedener Entzündungszellen und Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren [13]. Man spricht hierbei auch vom sog. *Dialyt- bzw. Filtrationstrauma*. Diese unterschwellig ablaufenden Vorgänge können sich wiederum negativ auf den Krankheitsverlauf des Patienten auswirken und diesen in relevantem Ausmaß verlängern.

Daneben birgt die erforderliche systemische Antikoagulation für die kontinuierliche Nierenersatztherapie die Gefahr von Blutungen und lebensbedrohlichen Hämorrhagien. Eine effektive Antikoagulation im Rahmen der kontinuierlichen Nierenersatztherapie ist normalerweise unerlässlich, um eine Gerinnungsaktivierung im extrakorporalen Kreislauf und damit ein vorzeitiges Filterclotting mit Therapieunterbrechungen zu verhindern. Denn verkürzte Filter- bzw. Systemlaufzeiten aufgrund ineffektiver Antikoagulation bedeuten erhöhte Blutverluste für den Patienten und damit einen erhöhten Bedarf an Transfusionen, sowie vermehrte Kosten in Bezug auf Material und Personalressourcen. Gleichzeitig wird durch die Standzeiten die verordnete Dialysedosis nicht erreicht, wodurch die Effektivität der kontinuierlichen Nierenersatztherapie verringert wird mit der Folge einer möglichen Steigerung der Mortalitätsrate.

Prinzipiell gibt es verschiedene antikoagulative Ansätze, wodurch die Systemlaufzeiten und damit die Effektivität der Nierenersatztherapie optimiert werden können (vgl. Abb. 6). Bei Patienten, die im Rahmen ihres Krankheitsverlaufs eine

stark eingeschränkte plasmatische Blutgerinnung entwickeln bzw. bei Patienten, bei denen ein sehr hohes Blutungsrisiko gegeben ist, kann in bestimmten Fällen auf eine Antikoagulation während der Nierenersatztherapie verzichtet werden [48, 64], wobei dann möglicherweise verkürzte Systemlaufzeiten aufgrund vermehrten Filterclottings in Kauf genommen werden müssen. In Tabelle 1 sind die momentan gängigen Antikoagulanzien (vgl. Abb. 7) mit ihren jeweiligen Wirkungsweisen und Besonderheiten dargestellt.

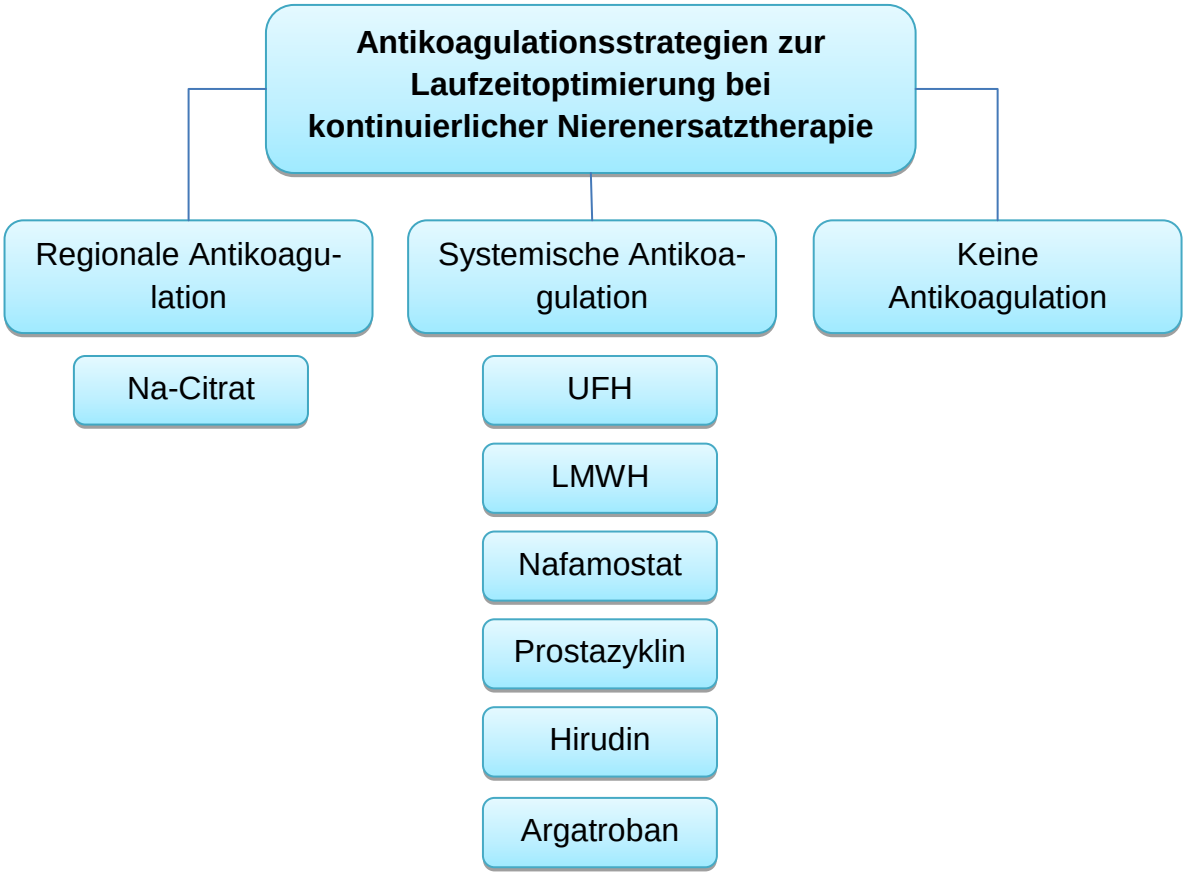


Abbildung 6: Antikoagulationsstrategien zur Optimierung der Systemlaufzeiten/Effektivität bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie

[Na Natrium, UFH Unfraktioniertes Heparin, LMWH Low molecular weight heparin (Niedermolekulares Heparin)]

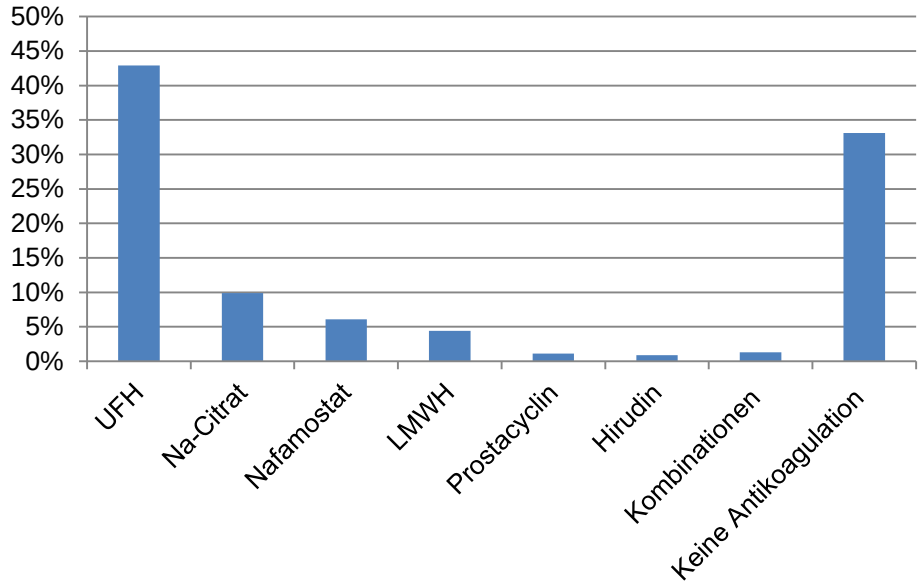


Abbildung 7: Häufigkeiten der aktuell verwendeten Antikoagulanzien, Uchino S et al. 2007 [67]

[UFH Unfraktioniertes Heparin, Na Natrium, LMWH Low molecular weight heparin (Niedermolekulares Heparin)]

Tabelle 1: Antikoagulanzien und Nierenersatztherapie, mod. nach Tolwani AJ et al. 2009 [66]

[Na Natrium, UFH Unfraktioniertes Heparin, LMWH Low molecular weight heparin (Niedermolekulares Heparin)]

ANTIKOAGULANZ	WIRKUNGSWEISE	BESONDERHEITEN
Na-Citrat	Komplexbildung mit Calcium	Kein erhöhtes Blutungsrisiko, metabolische Komplikationen, Hypocalciämie, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie
UFH	Bindung an Antithrombin III, Potenzierung der Wirkung von Antithrombin III und damit Hemmung der Faktoren IIa (Thrombin) und Xa	Gute Steuerbarkeit, kurze Halbwertszeit, Protamin als Antidot, erhöhtes Blutungsrisiko, hoher AT III-Verbrauch, HIT I/II, Inhibierung der Lipoproteinlipase, Hypoaldosteronismus mit Hyperkaliämie und Azidose, Hypotension, komplexe Pharmakokinetik durch hohe Proteinbindung
LMWH /	Hemmung von Faktor Xa	Seltener HIT, lange Halbwertszeit, höhere Kosten im Vergleich zu

Danaparoid		UFH, renale Elimination, Antagonisierbarkeit eingeschränkt
Nafamostat	Serin-Protease-Inhibitor	Sehr kurze Halbwertszeit, Eosinophilie, Agranulozytose, Anaphylaxie, Hyperkaliämie
Prostazyklin	Hemmung der Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten	Kurze Halbwertszeit, Vasodilatation, Hypotonie, Flush, Erhöhung des intrazerebralen Drucks, hohe Therapiekosten
Hirudin	Thrombin-Antagonist	Lange Halbwertszeit, schlechte Steuerbarkeit, erhöhtes Blutungsrisiko, kein Antidot, renale Elimination
Argatroban	Direkter Thrombin-Inhibitor	Kurze Halbwertszeit, gute Steuerbarkeit, kein Antidot, biliäre Elimination

1.3. Heparin als systemisches Antikoagulanz während kontinuierlicher Nierenersatztherapie

Im Allgemeinen stellt unfraktioniertes Heparin das am weitesten verbreitete Antikoagulanz dar [68]. Es wird immer noch am häufigsten verwendet, nicht zuletzt aufgrund der überaus großen klinischen Erfahrung mit dieser gerinnungshemmenden Substanz sowie der durch die kurze Halbwertszeit von 90 bis 120 Minuten relativ guten Steuerbarkeit und des einfachen Monitorings mittels PTT oder ACT.

Seine Wirkung entfaltet Heparin über Antithrombin III. Antithrombin III induziert eine Proteolyse der aktivierten Gerinnungsfaktoren Xa und IIa (Thrombin). Heparin bindet an Antithrombin III, aktiviert dieses und beschleunigt damit den proteolytischen Abbau dieser Gerinnungsfaktoren und erzielt somit seine antikoagulative Wirkung [19, 66]. Anhand der Laborparameter ACT und PTT lässt sich die Wirkung des Heparins gut überwachen und kontrollieren. Je nach Blutungsrisiko sollte die ACT bei heparinisierten Patienten im Rahmen der kontinuierlichen Nierener-

satztherapie zwischen 140 und 250 Sekunden liegen [26], wobei bei Patienten in der postoperativen Phase Werte zwischen 140 und 180 Sekunden, bei nicht blutungsgefährdeten Patienten Werte zwischen 200 bis 250 Sekunden anzustreben sind. Die PTT sollte je nach Blutungsrisiko bei 40-80 Sekunden liegen [26, 54]. Weiterer Vorteil ist die gute Steuerbarkeit des Heparins: bei Überdosierung ist die Wirkung gut und schnell zu antagonisieren (10mg Protamin bindet 1000 IE Heparin).

Jedoch existieren für Heparin auch gewisse Nachteile, die dessen universellen Einsatz als Antikoagulanz für die kontinuierliche Nierenersatztherapie wiederum einschränken. Die Tatsache, dass Heparin seine antikoagulative Wirkung systemisch, also nicht nur im extrakorporalen System sondern auch im Kreislauf des Patienten entfaltet, birgt das große Risiko von z.T. lebensbedrohlichen hämorrhagischen Komplikationen [46, 64, 69]. Eine erhöhte Blutungsneigung des Patienten im Rahmen eines Traumas oder einer Operation wird somit verstärkt bzw. kann eine aktive, bestehende Blutung unter Heparin nicht zum Stillstand kommen.

Die Wirkung des Heparins über Antithrombin III kann ebenso eine weitere Einschränkung in der Verwendung darstellen. Verfügt der Patient nicht über genügend Antithrombin III, kann Heparin seine Wirkung auch nicht adäquat entfalten und der prokoagulative Status des Patienten bleibt bestehen [6]. Hier kann eine Bestimmung des Antithrombin III-Spiegels im Serum hilfreich und gegebenenfalls die Substitution von Antithrombin III erforderlich sein [14, 20].

Daneben birgt die Anwendung von Heparin die Gefahr des Auslösens der sogenannten Heparin-induzierten-Thrombozytopenie (HIT), verbunden mit einem Abfall der Thrombozytenzahl im Blut und den damit verbundenen hämorrhagischen sowie thromboembolischen Komplikationen. Von dieser Erkrankung existieren zwei Varianten, die reversible Form HIT I und die irreversible immunologisch getriggerte HIT II. Die Inzidenz der HIT II liegt zwischen 0,1 und 5% [34, 59, 60, 70]. Allein der Verdacht auf das Vorliegen einer Heparin-induzierten-Thrombozytopenie stellt aufgrund der lebensbedrohlichen Form HIT II eine Kontraindikation für die Verwendung von Heparin zur Antikoagulation dar, bedingt das sofortige Absetzen von Heparin bzw. aufgrund von möglichen Kreuzreaktionen auch von niedermolekularen Heparinen und erfordert ein Ausweichen auf alternative Antikoagulationsstrategien.

1.4. CITRAT ALS REGIONAL ANGEWENDETES ANTIKOAGULANZ WÄHREND KONTINUIERLICHER NIERENERSATZTHERAPIE

Citrat könnte eine dieser Alternativen bei Vorliegen einer HIT darstellen. Die ersten anfänglichen Versuche mit Citrat als Antikoagulanz gab es bereits 1961 [44], allerdings geschah erst 1983 der entscheidende Durchbruch, Citrat zur lokalen Antikoagulation bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie erfolgreich einzusetzen [53]. Bei zunehmender Sicherheit von Citrat, belegt durch diverse Studien, wird seit 2012 in den KDIGO-Leitlinien Citrat zur Antikoagulation bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie empfohlen.

Citrat als Antikoagulanz beim Menschen einzusetzen hat den großen Vorteil, im Gegensatz zu Heparin keine immunologischen Reaktionen zu triggern, da Citrat physiologisch in geringen Konzentrationen (0,1mmol/l) im menschlichen Organismus vorkommt und dort eine gewisse Pufferwirkung entfaltet [47, 48]. Daneben ist Citrat Substrat des Zitronensäurezyklus, der dem oxidativen Abbau organischer Substanzen dient.

Die Wirkungsweise des Citrats als Antikoagulanz ist auf seine Calcium-bindende Fähigkeit zurückzuführen [48, 50]. Calcium ist ein essentieller Kofaktor in der Gerinnungskaskade. Indem Citrat Calcium bindet und mit Calcium Chelatkomplexe ausbildet, wird das freie ionisierte Calcium inaktiviert und kann so seiner Funktion als Kofaktor für viele Gerinnungsfaktoren nicht mehr nachkommen [47, 48]. Bei einem Anteil des ionisierten Calciums von 0,2-0,4 mmol/l kann die Gerinnung nicht mehr effektiv ablaufen und ist somit komplett aufgehoben [43, 46, 47, 48, 51, 66].

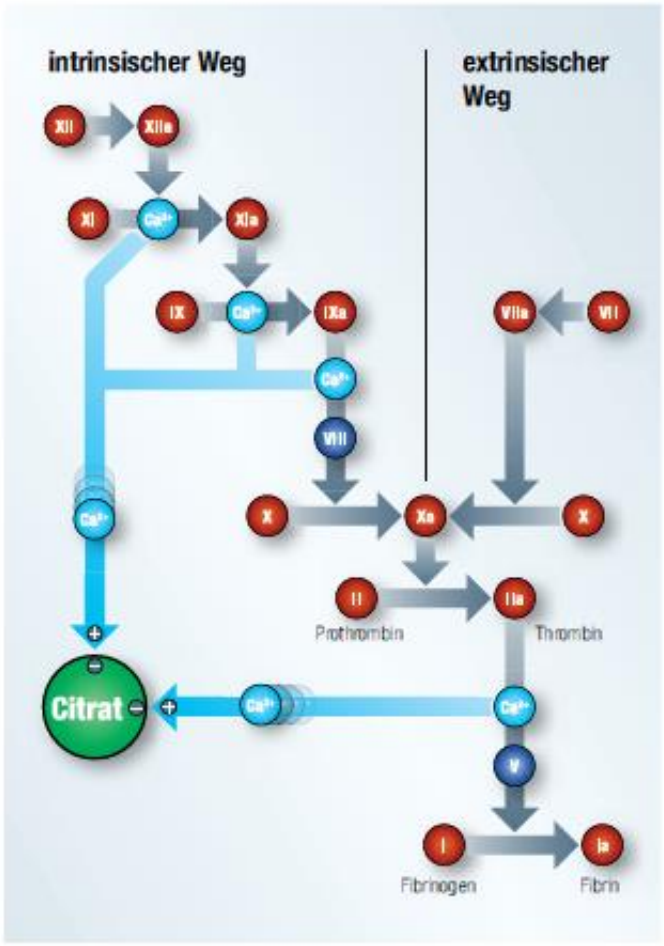


Abbildung 8: Wirkungsweise des Citrats in der Gerinnungskaskade [43]

[Ca Calcium, XII(a) Faktor XII (aktiviert), XI(a) Faktor XI (aktiviert), IX(a) Faktor IX (aktiviert), VIII Faktor VIII, VII(a) Faktor VII (aktiviert), X(a) Faktor X (aktiviert), II(a) Faktor II (aktiviert), V Faktor V, I(a) Faktor I (aktiviert)]

Die gebildeten Calcium-Citrat-Komplexe werden zu 50% bereits über den Hämofilter im Zuge der kontinuierlichen Nierenersatztherapie wieder eliminiert und zu 50% werden die Calcium-Citrat-Komplexe, die den Patienten erreichen, in Nebennierenrinde und Muskulatur, vorwiegend jedoch in der Leber verstoffwechselt [47, 48, 50]. Aus 1 mmol Citrat werden dabei 3 mmol Bicarbonat und das komplexgebundene Calcium wird wieder freigesetzt [43].

Daraus ergeben sich jedoch auch mögliche Nebenwirkungen des Citrats. Aufgrund der Metabolisierung zu Bicarbonat kann sich gerade bei einer Überdosierung des Citrats eine metabolische Alkalose entwickeln [43, 47, 48]. Ist der Patient andererseits nicht in der Lage, Citrat zu verstoffwechseln mit der Folge einer Citratakkumulation, beispielsweise im Rahmen einer Einschränkung der Lebersyntheseleistung oder einer Oxygenierungsstörung [27, 47], droht die Gefahr einer

metabolischen Azidose [16, 42, 43, 48]. Die Citratakkumulation wird jedoch häufiger durch einen Abfall des systemisch ionisierten Calciums und einen gleichzeitigen Anstieg des systemischen Gesamtcalciums durch die vermehrte Existenz der Calcium-Citrat-Komplexe deutlich [5, 38]. Bildet man den Quotient aus der Gesamtcalciumkonzentration und der Konzentration des ionisierten Calciums sollte dieser im Normalfall < 2,5 sein. Im Fall einer Citratakkumulation mit steigendem Gesamtcalcium und einer verminderten Konzentration von ionisiertem Calcium nimmt diese Ratio allerdings Werte > 2,5 an [5, 38, 43, 48, 49, 50]. Aufgrund der möglichen metabolischen Veränderungen während der Antikoagulation mit Citrat ist es notwendig, anhand von Blutgasanalysen den Säure-Basen-Haushalt des Patienten sowie die Konzentration des ionisierten Calciums zu überwachen, um bei eventuellen Veränderungen die Therapie dementsprechend anpassen zu können.

Als zusätzliche Nebenwirkung ist die Hypocalciämie zu nennen [43, 48, 49, 50], hervorgerufen einerseits durch die vorübergehende Komplexbildung des Citrats mit dem Calcium, andererseits durch die Calciumverluste über den Hämofilter. Während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie bedarf die Hypocalciämie in der Regel stets der Substitution, allein schon um die antikoagulative Wirkung des Citrats vor Rückgabe des Bluts zum Patienten wieder aufzuheben und die Citrat-Wirkung somit lediglich auf den extrakorporalen Kreislauf zu beschränken.

Viele der eben genannten Aspekte sprechen allein schon theoretisch betrachtet stark für Citrat als Antikoagulanz bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie, darunter vor allen Dingen die ausschließliche Gerinnungshemmung im extrakorporalen Kreislauf und dem damit deutlich reduzierten Risiko von Blutungskomplikationen sowie die fehlenden Unverträglichkeiten im Sinne von HIT I oder HIT II.

In dieser Studie zur kontinuierlichen Nierenersatztherapie bei Patienten im akuten Nierenversagen wurden zwei unterschiedliche Verfahren gegenübergestellt: die CVVHDF mit systemischer Heparinantikoagulation und die CVVHD mit Citrat zur regionalen Antikoagulation. Der Schwerpunkt lag dabei auf folgenden Zielpunkten:

1. Beurteilung der Sicherheit der zwei unterschiedlichen Antikoagulationsstrategien anhand der metabolischen Stabilität (pH-Wert, BE, Bicarbonat, Elektrolyte) der Patienten, des Verlaufs des Hämoglobinwerts sowie des Transfusionsbedarfs
2. Einschätzung der Effektivität der Dialyseverfahren mit Citrat- bzw. Heparinantikoagulation in Hinblick auf die verordnete Dosis und den Verlauf der Retentionsparameter
3. Vergleich der Behandlungsdauer bei Citrat- und Heparinantikoagulation anhand der Filterlaufzeiten, Standzeiten und deren ökonomischen Aspekte

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1. STUDIENDESIGN UND PATIENTENKOLLEKTIV

Im Rahmen dieser klinischen Studie wurden von April 2006 bis April 2010 110 postoperative Patienten auf der anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Ulm erfasst, die im Laufe ihres intensivmedizinischen Aufenthalts eine akute Nierenschädigung entwickelten und dementsprechend einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie zugeführt wurden. 50 Patienten, welche sich im Zeitraum April 2006 bis Dezember 2007 auf der anästhesiologischen Intensivstation befanden, erhielten für die kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF) Heparin zur Antikoagulation, die folgenden 60 Patienten im Zeitraum von Januar 2008 bis April 2010 wurden einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD) mit Citrat zugeführt. Bei den in die Studie eingeschlossenen Personen handelt es sich um chirurgische Patienten der Abteilungen für Viszeral-, Gefäß-, Thorax-, Unfall- und Neurochirurgie. Ausschlusskriterien waren Alter < 18 Jahre, bestehende Schwangerschaft, bestehende Kontraindikationen für Heparin bzw. Citrat als Antikoagulanz, erforderliche systemische antikoagulative Therapie mit Heparin aus anderen medizinischen Gründen und eine Dauer der kontinuierlichen Nierenersatztherapie von < 24 Stunden. Aufgrund der Verwendung und Verarbeitung verschiedener Daten und Informationen von Patienten wurde bei der zuständigen Ethikkommission der Universität Ulm mittels eines Ethikantrags eine Genehmigung zur Durchführung dieses Forschungsprojekts eingeholt.

2.2. TECHNISCHE DURCHFÜHRUNG

Zur Durchführung der Nierenersatztherapie erhielten alle Patienten einen zentralvenösen Dialysekatheter entweder in die V. jugularis interna, in die V. subclavia oder die V. femoralis.

Die verwendeten Therapieregime für die Heparin-CVVHDF und die Citrat-CVVHD werden in Tabelle 2 gegenübergestellt. Zusätzlich liefert Tabelle 3 einen Überblick über die Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeiten SH 05 und Ci-Ca® Dialysate K2.

Tabelle 2: Therapiesysteme der Heparin-CVVHDF und Citrat-CVVHD

[CVVHDF Continuous veno-venous hemodiafiltration (Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration), CVVHD Continuous veno-venous hemodialysis (Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse)]

	HEPARIN-CVVHDF	**CITRAT-CVVHD**
Gerät	PRISMA®, Gambro Hospal GmbH	multiFiltrate Ci-Ca®, Fresenius Medical Care
Filtrations-Set	multiFiltrate Kit 8® CVVHDF 1000	multiFiltrate-Kit Ci-Ca® CVVHD 1000 EMIC®2
Filter	AN 69®	Ultraflux® AV 1000 S
Dialysierflüssigkeit	SH 05®	Ci-Ca® Dialysate K2
Substitution	SH 05®	-

Tabelle 3: Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeiten

	SH 05®	**Ci-Ca® Dialysate K2**
Natrium [mmol/l]	142	133
Kalium [mmol/l]	0	2,0
Calcium [mmol/l]	2	0
Magnesium [mmol/l]	0,75	0,75
Chlorid [mmol/l]	103	116,5
Bicarbonat [mmol/l]	0	20
Glucose [g/l]	0	1,0
Laktat [mmol/l]	44,5	0

Damit Citrat lokal als Antikoagulanz eingesetzt werden kann, muss die Dialysatlösung calciumfrei sein, da es sonst zu einer vorzeitigen Aufhebung der Antikoagulation im extrakorporalen Kreislauf kommen würde [43]. Durch den hohen Verlust von Calcium (50%) in Form von Calcium-Citrat-Komplexen über den Hämofilter ist eine Substitution von Calcium im rückführenden Schenkel nach dem Hämofilter erforderlich. Zusätzlich ist die in der Dialysierflüssigkeit enthaltene Bicarbonatkonzentration geringer als physiologisch, da durch die Metabolisierung von

Citrat in der Leber Bicarbonat entsteht. Durch die verminderte Bicarbonatkonzentration im Dialysat wird mehr Bicarbonat im Hämofilter mittels Diffusion elimiert, wodurch der Ausbildung einer metabolischen Alkalose entgegengewirkt werden kann [43].

Die Abbildungen 9 und 10 veranschaulichen den Aufbau der kontinuierlichen venovenösen Hämodiafiltration (CVVHDF) unter systemisch wirksamer Heparinantikoagulation und der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD) unter extrakorporal wirksamer Citratantikoagulation.

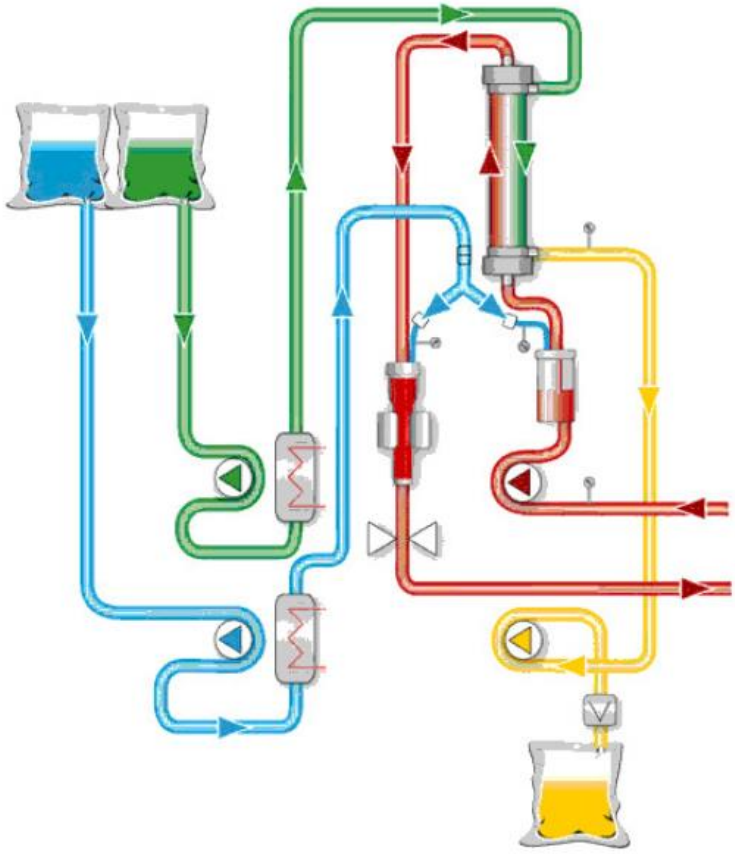


Abbildung 9: Flussschema der kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration [43]

Bei der Hämodiafiltration verlässt das Blut (rot) über den arteriellen Schenkel den Kreislauf des Patienten und wird pumpengesteuert dem Hämofilter zugeführt. Dieser wird vom Dialysat (grün) in gegenläufiger Richtung durchströmt. Das Plasmawasser mit seinen gelösten Bestandteilen wird im Hämofilter filtriert, das gewonnene Ultrafiltrat und die verbrauchte Dialysatlösung eliminiert (gelb). Im An-

schluss wird das Blut über den venösen Schenkel wieder dem Patienten zugeführt. Im Gegensatz zur Hämodialyse geht bei der Hämodiafiltration ein großer Teil der Moleküle durch die Filtration verloren. Diese Flüssigkeits- und Elektrolytverluste müssen im Rahmen der Hämodiafiltration wieder ersetzt werden. Die Substitution (blau) kann sowohl vor (Prädilution) als auch nach (Postdilution) dem Hämofilter durchgeführt werden. Sie wurde in unserer Studie im Prädilutionsmodus zugeführt. Hierbei ist die Effektivität der Blutreinigung zwar geringer als bei der Postdilution, jedoch hat das Postdilutionsverfahren den Nachteil einer hohen Hämokonzentration im Filter mit der Folge von möglichen Permeabilitätsbeeinträchtigungen und Filterclotting.

Die Antikoagulation mit Heparin erfolgt im arteriellen Schenkel, damit vor bzw. im Filter die höchsten Konzentrationen des Antikoagulanz und damit eine effektive Gerinnungshemmung erreicht werden.

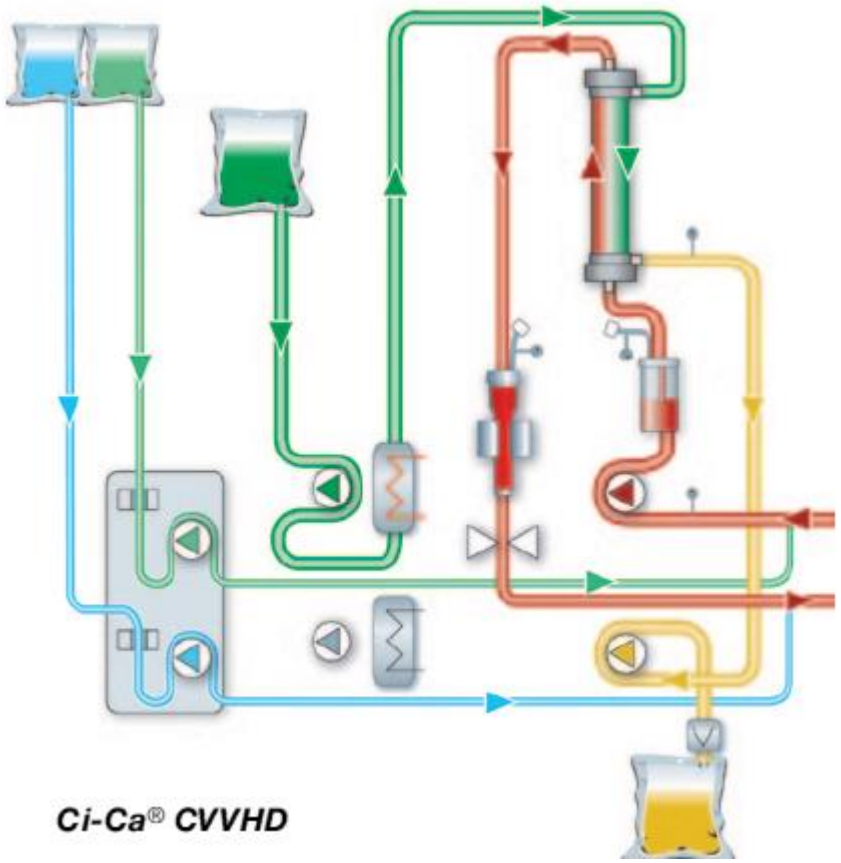


Abbildung 10: Flussschema der kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse mit Citrat [43]

Bei der ebenfalls pumpengesteuerten venovenösen Hämodialyse mit Citrat wird dem Blut (rot) unmittelbar nach Verlassen des Kreislaufs des Patienten über den arteriellen Schenkel sogleich kontinuierlich eine 4%ige Na_3Citrat-Lösung (hellgrün) zugeführt, welche die freien Calciumionen bindet und so eine gerinnungshemmende Wirkung ausübt. Fällt durch diese Chelatkomplexbildung zwischen Citrat und Calcium die Konzentration des freien Calciums im Blut unter 0,5 mmol/l, kommt es zur Störung des physiologischen Ablaufs der Gerinnungskaskade [43]. Angestrebt wird eine Calciumkonzentration (post-Filter) von unter 0,4 mmol/l, da dann die Gerinnung praktisch aufgehoben ist [43]. Das damit antikoagulierte Blut des Patienten durchströmt so den Hämofilter, der im Gegenstromprinzip von der Dialysierflüssigkeit (CiCa® Dialysate K2, grün) durchflossen wird. Nachdem das Blut nun dialysiert worden ist, wird es über den venösen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs wieder dem Patienten zugeführt.

Da etwa 50% der Calcium-Citrat-Komplexe bereits über den Hämofilter eliminiert werden und folglich nur etwa 50% der Chelatkomplexe vom Patienten metabolisiert werden, wodurch das komplexgebundene Calcium wieder freigesetzt wird, muss vor der Retransfusion des Blutes Calcium zum Ausgleich der Verluste über den Hämofilter substituiert werden. Dies geschieht mittels einer $CaCl_2$-Lösung (blau), die dem venösen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs vor Erreichen des Patienten kontinuierlich infundiert wird. Die Zufuhr sowohl von Citrat als auch von Calcium sind automatisch direkt an die eingestellte Blutflussrate gekoppelt, so dass zu Beginn der Therapie keine separaten Einstellungen erforderlich sind. Individuelle Anpassungen der anfänglich voreingestellten Citratfluss- und Calciummenge können jedoch je nach Laborkonstellation immer vorgenommen werden (vgl. Abbildung 11).

Tabelle 4 zeigt die Standardeinstellungen zu Beginn der CVVHDF mit Heparin bzw. der CVVHD mit Citrat. Diese konnten im Verlauf der Therapie bei Bedarf angepasst werden.

Tabelle 4: Standardeinstellungen zu Beginn der Nierenersatztherapie und Zielparameter

	HEPARIN-CVVHDF	**CITRAT-CVVHD**
Blutfluss [ml/min]	100	100
Dialysatfluss [ml/h]	1500	2000
Citratdosis [mmol/l]	-	4
Calciumdosis [mmol/l]	-	1,7
Heparindosis [I.E./ml]	15000/50, gewichtsadaptiert, 5-20 I.E./kg/h	-
Substitution [ml/h]	500	-
Zielparameter	PTT 40-60 sec. ACT 140-180 sec.	Citratdosis 25 ml/h/kg KG iCa^{2+} post-Filter 0,25-0,34 mmol/l iCa^{2+} peripher 1,12-1,20 mmol/l Ca_{gesamt} 2,20-2,65 mmol/l pH 7,35-7,45

Die verschiedenen Einstellungen des Dialysegeräts zu den Flussgeschwindigkeiten von Blut und Dialysat, sowie die erforderliche Dosis an Heparin sind für die CVVHDF auf den fortlaufend geführten Intensivbögen vermerkt. Dort wurden auch die erwünschte Ultrafiltration und Substitution, sowie Systemwechsel und etwaige Besonderheiten bzgl. der Antikoagulation dokumentiert.

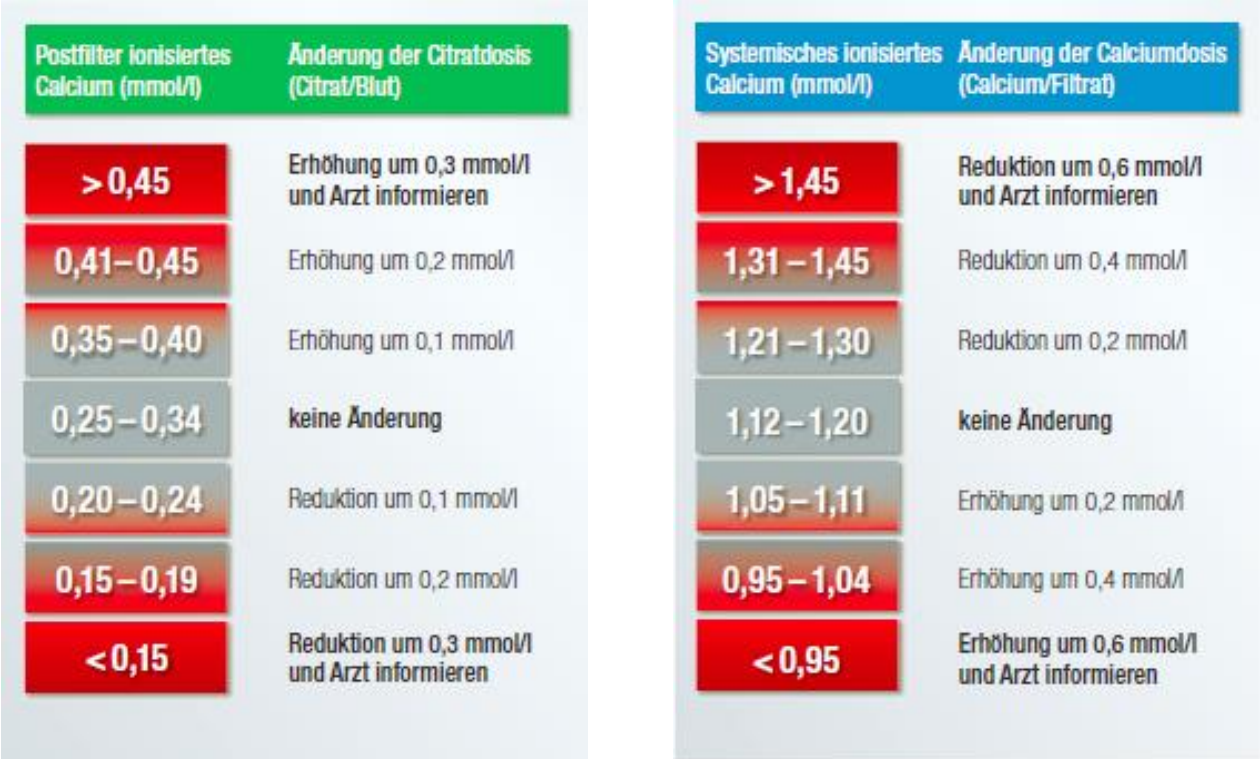
Für die Citrat-CVVHD wurden für die Dokumentation der Flussgeschwindigkeiten von Blut und Dialysat sowie für die kontinuierlich infundierten Lösungen von Citrat und Calcium standardisierte Protokolle (siehe Anhang) verwendet. Zusätzlich sind auf diesen Protokollen pH-Wert, BE und die Calciumkonzentrationen gesamt, peripher und post-Filter zu finden. Letztendlich gibt dieses Protokoll ebenso Auskunft über die Anzahl und die Laufzeiten der verwendeten Filter.

Vorteil dieses standardisierten Protokolls ist die sich dadurch ergebende gute Verlaufskontrolle. Somit kann auf sich eventuell abzeichnende Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt oder in der Calciumkonzentration rasch adäquat reagiert und die Behandlungsparameter angepasst werden. Hierbei ist vor allen Dingen die Gefahr der metabolischen Alkalose zu nennen, die auf die in der Leber statt fin-

dende Metabolisierung des Citrats zu Bikarbonat zurückzuführen ist und sich über eine Erhöhung des Dialysatflusses und damit einer vermehrten Elimination von Citrat über den Filter bzw. alternativ über eine Reduktion des Blutflusses und damit einhergehender Reduktion des Citratflusses beseitigen lässt [43]. Durch den höheren Dialysatfluss nimmt auch die Clearance von Citrat zu, welches somit im Patienten nicht mehr zu Bicarbonat verstoffwechselt werden kann. Alternativ wird mit der Reduktion des Blutflusses auch die infundierte Citratmenge gedrosselt, und im Körper des Patienten wird somit deutlich weniger Citrat zu Bicarbonat umgewandelt. Eine dritte Möglichkeit, der metabolischen Alkalose entgegenzuwirken, wäre, den Citratfluss zu reduzieren. Hierbei müsste man jedoch folglich ein hochnormales post-Filter Calcium tolerieren und ein eventuell damit verbundenes Clotting des Filters in Kauf nehmen. Diese Möglichkeit ist allerdings nur theoretisch denkbar, da der Citratfluss im Dialysegerät multiFiltrate Ci-Ca® (Fresenius Medical Care) unmittelbar an den eingestellten Blutfluss gekoppelt und somit nicht separat einzustellen ist.

Ebenso kann sich jedoch auch eine metabolische Azidose entwickeln, welche sich umgekehrt zu eben genannten Fall über eine Reduktion des Dialysatflusses oder über eine Erhöhung des Blutflusses und damit auch des Citratflusses entgegenwirken lässt [42].

Erforderliche Anpassungen bei Veränderungen der Calciumkonzentrationen (post-Filter ionisiertes Calcium und systemisch ionisiertes Calcium) werden in Abbildung 11 dargestellt.



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

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

Abbildung 11: Anpassungsschema der Citratdosis und der Calciumdosis [43]

2.3. Datensammlung und Verarbeitung

Zur Gewinnung der einzelnen Daten und Informationen zu den Patienten wurde ein Zugriff für das klinikinterne Patientenspeicherprogramm ISH mit der Studiennummer 890 eingeräumt. Die zur Datenerhebung notwendigen Informationen konnten danach vorwiegend von den Verlegungsberichten der Intensivstation selbst, aber auch von anderen eingescannten Entlass- und Überweisungsbriefen anderer Kliniken entnommen werden und ließen so Rückschlüsse auf den Verlauf der Krankengeschichte zu. Von besonderer Wichtigkeit waren auch die fortlaufenden Intensivbögen, über die sich der Krankheitsverlauf für den Zeitraum auf der Intensivstation wieder genau rekonstruieren ließ.

Es wurden zwei identische Access-Datenbanken mit den einzelnen Informationen zu den 50 Heparin- und 60 Citratpatienten erstellt. Dabei wurden folgende demographische Daten zu den Patienten festgehalten: Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht. Zusätzlich wurde der Aufenthaltszeitraum im Universitätsklinikum und auf der anästhesiologischen Intensivstation sowie der dortige Aufnahmegrund ermittelt. Des Weiteren umfasst die Datenerhebung Informationen zu beste-

henden Vorerkrankungen und der bisherigen Medikation der Patienten, sowie deren Ausgangsstatus bzgl. der Nierenfunktion. Dieser Ausgangsstatus Niere beinhaltet neben dem basalen Serumharnstoffwert, dem Cystatin bei Aufnahme (falls vorhanden), dem Serumkreatinin und der damit berechneten basalen MDRD-2, die Frage nach einer vorbestehenden chronischen Nierenerkrankung, evtl. vorbestehender terminaler Niereninsuffizienz oder Nierentransplantation. Außerdem ist ein weiterer Kreatininwert, unmittelbar vor Beginn der kontinuierlichen Nierenersatztherapie erfasst, sowie die Diurese innerhalb der letzten 24 Stunden vor CRRT-Beginn. Zuletzt werden die Patienten noch einem zugehörigen RIFLE- bzw. AKIN-Stadium vor Beginn der kontinuierlichen Nierenersatztherapie zugeordnet.

Während des Zeitraums der kontinuierlichen Nierenersatztherapie sind folgende Daten von den Patienten erhoben worden: bei den Heparinpatienten wurde anhand der Intensivbögen für jeden neu verwendeten Filter der jeweilig eingestellte Blutfluss, Dialysatfluss sowie die Substitution und Ultrafiltration und die verwendete Heparindosis eruiert. Für die Citratpatienten wurden die während des Zeitraums der kontinuierlichen Nierenersatztherapie angewandten Protokolle in die Datenbanken eingegeben, welche ebenfalls für jeden neu eingesetzten Filter die eingestellten Flussgeschwindigkeiten von Blut, Dialysat, Citrat und Calcium sowie eine eventuelle Ultrafiltration genau dokumentierten, sowie zusätzlich pH-Wert, BE und die Calciumkonzentration gesamt, peripher und post-Filter. Von allen Patienten wurden regelmäßig Laborkontrollen von Elektrolyten, Nierenwertparametern, Blutbild und Gerinnung sowie Blutgasanalysen durchgeführt.

Ermittelt wurden des Weiteren die Anzahl der Systemwechsel sowie die Laufzeiten der einzelnen Filtrations-Sets sowohl bei der Heparin CVVHDF als auch bei der Citrat-CVVHD. Außerdem wurden der SOFA-Intensivscore der Patienten in den Datenbanken und die stattgefundene Medikation mit Antibiotika, Katecholaminen, Diuretika und Antikoagulanzien erfasst, sowie die Form der mechanischen Ventilation des Patienten und evtl. stattgefundene Transfusionen von Erythrozyten (EK), Frischplasma (FFP) oder Thrombozyten (TK). Zuletzt wurden die Outcome-Parameter (Einstellung der Therapie (Palliativsituation), terminale Niereninsuffizienz, Dialysepflicht bei Entlassung von Intensivstation/Klinik, Mortalität) festgehalten.

2.4. Statistische Analyse und Auswertung

Die erhobenen Daten der zwei Access-Datenbanken wurden mittels der Statistik-Software GraphPad Prism 5.0 ausgewertet und visualisiert. Für den Verlauf der Homöostaseparameter wurden Boxplots zur Darstellung verwendet und eine univariante Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Die Filterlaufzeiten wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven abgebildet und per Logranktest quantifiziert. Die tabellarische Darstellung der demographischen Parameter erfolgt anhand von Mittelwert ± Standardabweichung. Von statistischer Signifikanz ist bei einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ auszugehen.

3 ERGEBNISSE

3.1. DEMOGRAPHIE

Während des Untersuchungszeitraums von April 2006 bis April 2010 wurden 110 Patienten aufgrund ihres akuten Nierenversagens einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit unterschiedlicher Antikoagulation zugeführt und in die Studie eingeschlossen. Von April 2006 bis Dezember 2007 erhielten 50 Patienten Heparin zur Antikoagulation im Rahmen der Nierenersatztherapie, bei den folgenden 60 Patienten von Januar 2008 bis April 2010 wurde Citrat verwendet. Tabelle 5 zeigt die Geschlechtsverteilung und das Alter, sowie Gewicht, Größe und BMI der Patienten sowohl in der Heparin- als auch der Citratgruppe.

Tabelle 5: Demographische Daten (MW ± SD), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

	HEPARIN	**CITRAT**	**P-WERT**
Patienten [n]	50	60	-
Geschlecht m/w	36/14	44/16	0,75
Alter [Jahre]	68,7 ± 11,0	67,9 ± 11,8	0,94
Gewicht [kg]	85,8 ± 23,2	86,8 ± 20,5	0,60
Letalität [n]	27	30	0,76

Da die Studie auf einer operativen Intensivstation durchgeführt wurde, ist beim Großteil der Patienten die elektive Narkoseausleitung bzw. die intensivmedizinische Überwachung nach einer Operation bzw. Notoperation der Grund für die Aufnahme auf der Intensivstation. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen wieder (vgl. Tab. 6): bei 43 der 50 Heparinpatienten und 55 der 60 Citratpatienten liegen chirurgische Gründe für die intensivmedizinische Therapie vor ($p = 0,23$). Weniger stark vertreten, aber dennoch als relevant zu betrachten ist die SIRS/Sepsis als Grund für die ICU-Aufnahme, die bei jeweils 16 Patienten aus der Heparin- und Citratgruppe zu beobachten war ($p = 0,59$). Hierzu ist zu erwähnen, dass bei einigen Patienten teilweise mehr als eine Ursache für die Aufnahme ausschlaggebend war bzw. einige Patienten mehr als nur genau einer chirurgischen

Fachabteilung zugewiesen werden konnten – diese wurden bei der Auswertung auch jeweils einzeln betrachtet, daher ist eine Überschreitung der Gesamtzahl der Patienten von 110 in diesem Fall möglich.

Tabelle 6: Aufnahmegrund für die Intensivstation und Zuordnung der Patienten zu den jeweiligen chirurgischen Fachrichtungen, [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

	HEPARIN	**CITRAT**
SIRS/SEPSIS-Patienten [n]	16	16
post-chirurgisch [n]	43	55
Abdominalchirurgie [n]	25	24
Gefäßchirurgie [n]	13	19
Neurochirurgie [n]	2	5
Thoraxchirurgie [n]	1	3
Unfallchirurgie [n]	9	8

In Bezug auf die Vorerkrankungen der Patienten wurden folgende unterschieden: arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, pulmonale Erkrankungen, peripher arterielle Verschlusskrankheit, Adipositas, metastasierter Tumor, Leberzirrhose und vorbestehende Dialysepflichtigkeit. Die mittlere Anzahl der Vorerkrankungen pro Patient beträgt in der Heparingruppe 5,9 und in der Gruppe mit Citratantikoagulation 4,5.

Ergänzend hierzu gibt Tabelle 7 Auskunft über die vorbestehende Medikation der Patienten.

Tabelle 7: Vorbestehende Medikation der Patienten mit CRRT, [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

	HEPARIN	**CITRAT**
Keine Medikation	12	25
Diuretika	34	33
Schleifendiuretika	28	19
Antihypertensiva	35	39
Glukokortikoide	16	11
NSAIDs/COX2-Hemmer	9	14
Opioide	8	8
Thrombozytenaggregationshemmer	16	19
Vitamin-K-Antagonist	5	5
ADP-Antagonist	3	7
Heparine	5	7

Bei vier der 50 Patienten mit Heparin-Antikoagulation (8%) und bei sechs der 60 Patienten mit Citrat-Antikoagulation (10%) lag eine Leberzirrhose vor (p = 0,69). Vor Beginn der Nierenersatztherapie waren 40 von 50 Heparinpatienten (80%) und 43 von 60 Patienten aus der Citratgruppe (72%) beatmet (p = 0,41).

3.2. NIERENINSUFFIZIENZ

In Abbildung 12 ist die Verteilung der in die Studie aufgenommenen Patienten auf die einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz zu sehen. Tabelle 8 und 9 zeigen die Verteilung auf die AKIN- bzw. RIFLE-Stadien der Niereninsuffizienz.

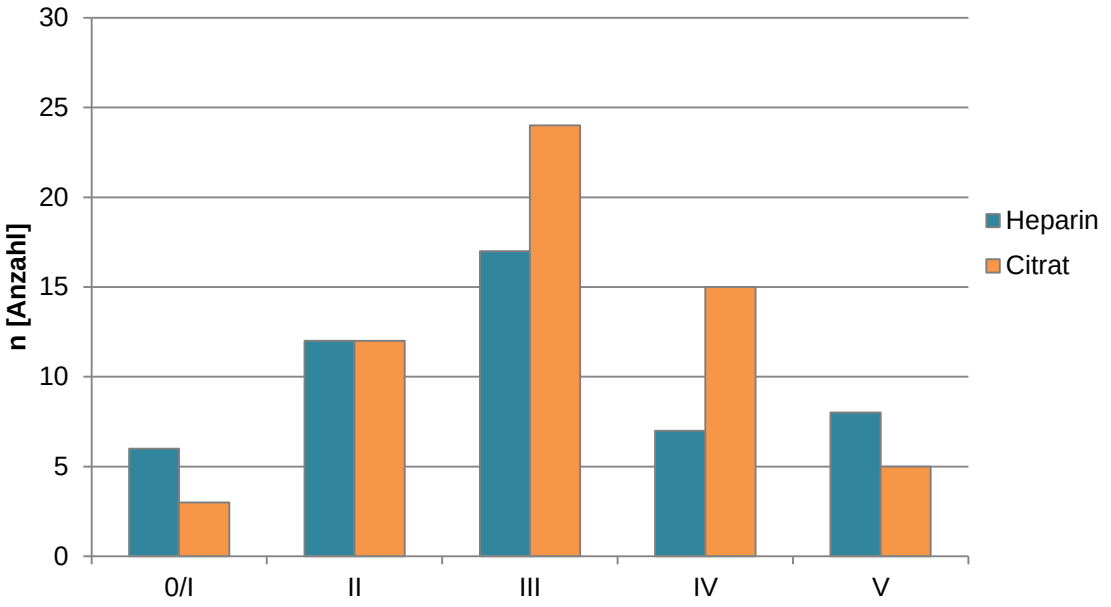


Abbildung 12: Stadien der Niereninsuffizienz nach KDOQI vor ICU-Aufenthalt (p = 0,44),
[Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

Tabelle 8: RIFLE-Stadien zu CRRT-Beginn (p = 0,16),
[Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

	HEPARIN	CITRAT
Risk	6	10
Injury	10	18
Failure	17	18
Loss	8	4
End Stage	9	10

Tabelle 9: AKIN-Stadien zu CRRT-Beginn (p = 0,63),
[Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

	HEPARIN	CITRAT
I	6	10
II	10	18
III	34	32

Tabelle 10 liefert genauere Informationen über die Funktionsfähigkeit der Nieren der Patienten vor dem Klinik-/ICU-Aufenthalt, um die Verschlechterung und das akute Nierenversagen im Rahmen des stationären Aufenthalts besser einordnen zu können. Zusätzlich ist neben der Diurese bis zu 24 Stunden vor Beginn der Nierenersatztherapie und dem Kreatinin vor CRRT-Beginn der SOFA Intensivscore am ersten Tag der Nierenersatztherapie erfasst.

Tabelle 10: Ausgangsstatus Niere vor ICU-Aufenthalt (MW ± SD) und bis 24 h vor Beginn CRRT, [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]
[MDRD-2 Modification of Diet in Renal Disease, SOFA Sequential Organ Failure Assessment]

	HEPARIN	CITRAT	P-WERT
Basales Kreatinin [µmol/l]	225 ± 251	194 ± 138	0,87
MDRD-2 [ml/min/1,73m^2]	51,3 ± 36,7	43,9 ± 24,5	0,51
Basaler Harnstoffwert [mg/dl]	9,7 ± 8,5	10,7 ± 9,1	0,54
Kreatinin [µmol/l] vor CRRT	342 ± 178	337 ± 133	0,87
Diurese [ml] 24 h vor CRRT	974 ± 1563	1688 ± 2133	0,47
SOFA Tag 1	9 ± 3	10 ± 3	0,40

3.3. BEHANDLUNGSDAUER

Insgesamt wurden bei der mit Heparin antikoagulierten Gruppe 335 Filter, bei der mit Citrat antikoagulierten Gruppe 226 Filter ausgewertet. Im Mittel wurden dabei bei jedem Patienten mit Heparinantikoagulation 6,7 ± 2,1 Filter verwendet, bei den Patienten aus der Citratgruppe betrug die Anzahl der verwendeten Filter 4,5 ± 4,1 ($p = 0,07$).

Die durchschnittliche Behandlungsdauer der Patienten lag in der Heparingruppe bei 126,5 ± 75,7 h, bei den Patienten mit Citratantikoagulation bei 219,9 ± 214,7 h ($p < 0,05$). Schließt man den letzten verwendeten Filter aus den Berechnungen aus, da dieser oft aufgrund von Tod bzw. Palliation anstatt eines Clotten des Filters gestoppt wurde, so kommt man bei den Heparinpatienten auf 107,6 ± 45,3 h, im Falle der Citratpatienten auf 190,3 ± 206,0 h ($p < 0,05$).

Die erzielte Dosis betrug bei den mit Heparin antikoagulierten Patienten 20,68 ± 5,56 ml/h/kg KG, bei der Citratantikoagulation 23,95 ± 6,20 ml/h/kg KG.

Betrachtet man die einzelnen Filterlaufzeiten, lässt sich ein klarer Vorteil zugunsten des Citrats erkennen. Mit Werten von 48,7 ± 24,2 h liegt die durchschnittliche Laufzeit der Filter bei der Citratantikoagulation deutlich über den durchschnittlichen Filterlaufzeiten von Heparin mit 18,8 ± 13,5 h und ist damit statistisch signifikant ($p < 0,05$). Den letzten Filter ausgeklammert, ergeben sich Filterlaufzeiten für Heparin von 18,2 ± 13,0 h, für Citrat von 50,1 ± 24,2 h ($p < 0,05$). Diese

Ergebnisse spiegeln sich ebenso in der unten abgebildeten Kaplan-Meier-Kurve (s. Abbildung 13) zum Verlauf der Filterlaufzeiten wider ($p < 0,05$). Mit zunehmender Laufzeit verringert sich stetig die noch funktionsfähige Anzahl der Filter, mit einem deutlichen Unterschied zwischen den gewählten Antikoagulationsverfahren Heparin und Citrat.

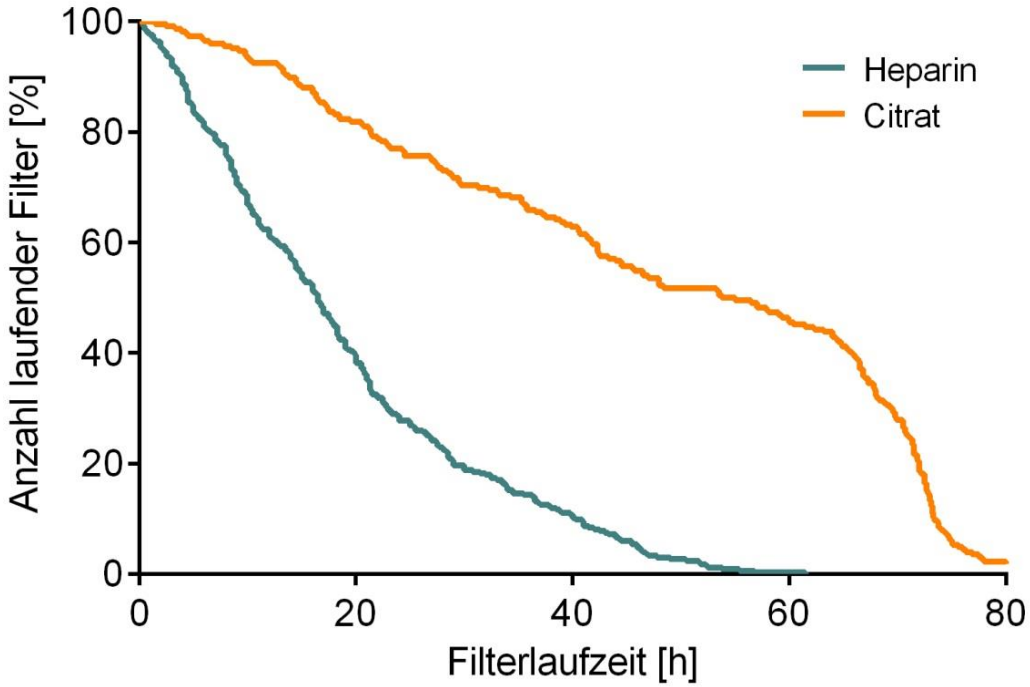


Abbildung 13: Filterlaufzeiten in Abhängigkeit von der Antikoagulation, [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

3.4. METABOLISCHE STABILITÄT

Betrachtet man den Verlauf der Serumkreatininkonzentration (s. Abbildung 14), so ist über den beobachteten Zeitraum von einer Woche bei den Citrat- wie auch bei den Heparinpatienten eine vergleichbare Entwicklung im Sinne absinkender Werte erkennbar: bereits in den ersten 24 Stunden kommt es sowohl innerhalb der Citrat- als auch der Heparingruppe zu einem signifikanten Abfall des Serumkreatinins.

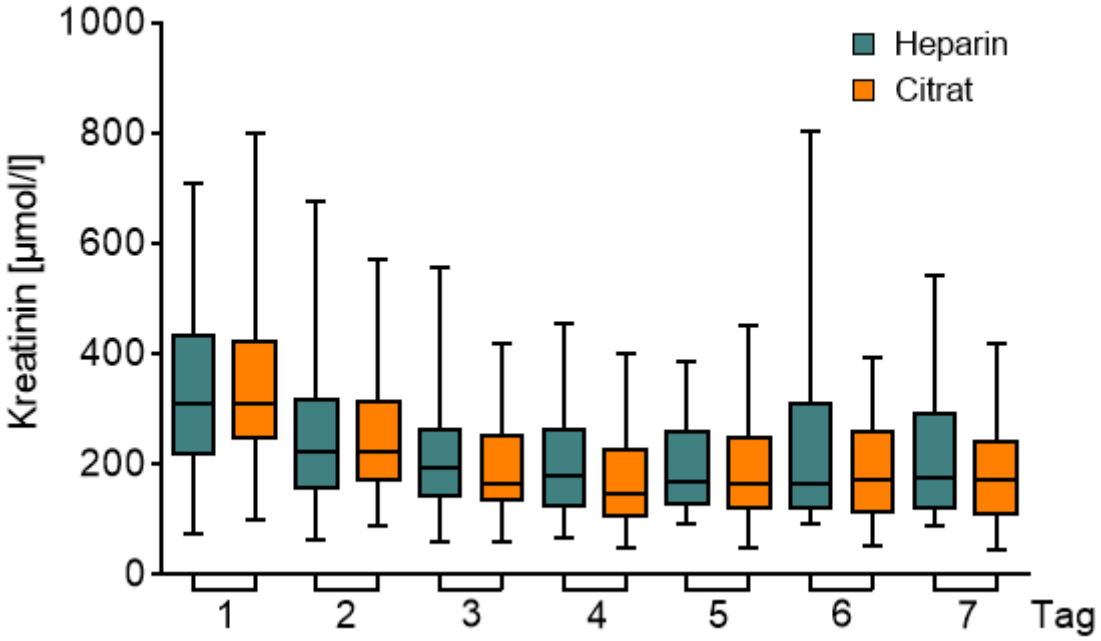


Abbildung 14: Verlauf des Serumkreatinins während CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

Beim Verlauf der Harnstoffwerte über die ersten sieben Tage der kontinuierlichen Nierenersatztherapie (s. Abbildung 15) zeigt sich der signifikante Abfall der Werte innerhalb der ersten 24 Stunden ebenfalls in beiden Gruppen. Auffällig ist hier jedoch der zusätzliche signifikante Unterschied zwischen Citrat und Heparin an den Tagen 3 bis 6.

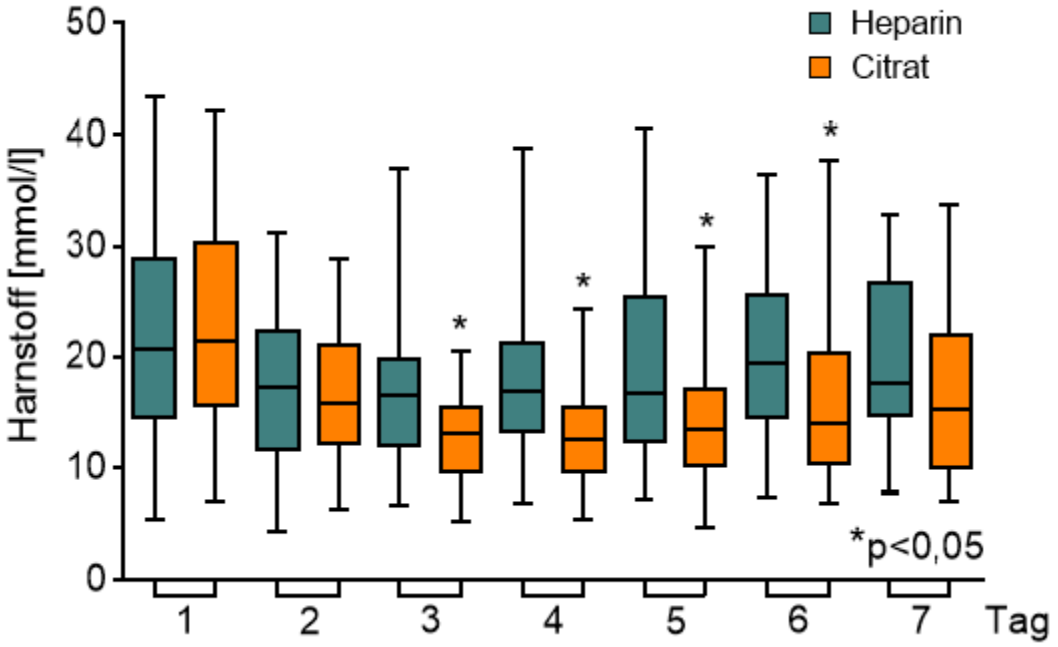


Abbildung 15: Verlauf der Serumharnstoffkonzentration während CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

Die zu Beginn der Nierenersatztherapie vorliegende (grenzwertige) Azidose der Patienten steigt im Verlauf der Therapie bei beiden Gruppen in den normwertigen pH-Bereich an (s. Abbildung 16). Dabei muss erwähnt werden, dass an fast allen Tagen des Beobachtungszeitraums der pH-Wert der Patienten mit Citratantikoagulation signifikant höher liegt als bei den Patienten mit Heparinantikoagulation ($p < 0,05$). Insgesamt entwickelten 14 von 60 Patienten in der Citratgruppe (23%) und zwei von 50 Patienten in der Heparingruppe (4%) eine metabolische Alkalose mit einem pH-Wert größer 7,5 ($p < 0,05$). Auf der anderen Seite kam es bei neun von 60 Patienten der Citratgruppe (15%) und bei zwölf von 50 Patienten der Heparingruppe (24%) zu einer metabolischen Azidose mit einem pH-Wert kleiner 7,25 ($p = 0,33$). Beide Gruppen zeigen jedoch insofern eine stabile Homöostase in Bezug auf den Säure-Basen-Haushalt, als dass es in keiner der beiden Gruppen zu einem Therapieabbruch aufgrund von metabolischen Komplikationen kommen musste.

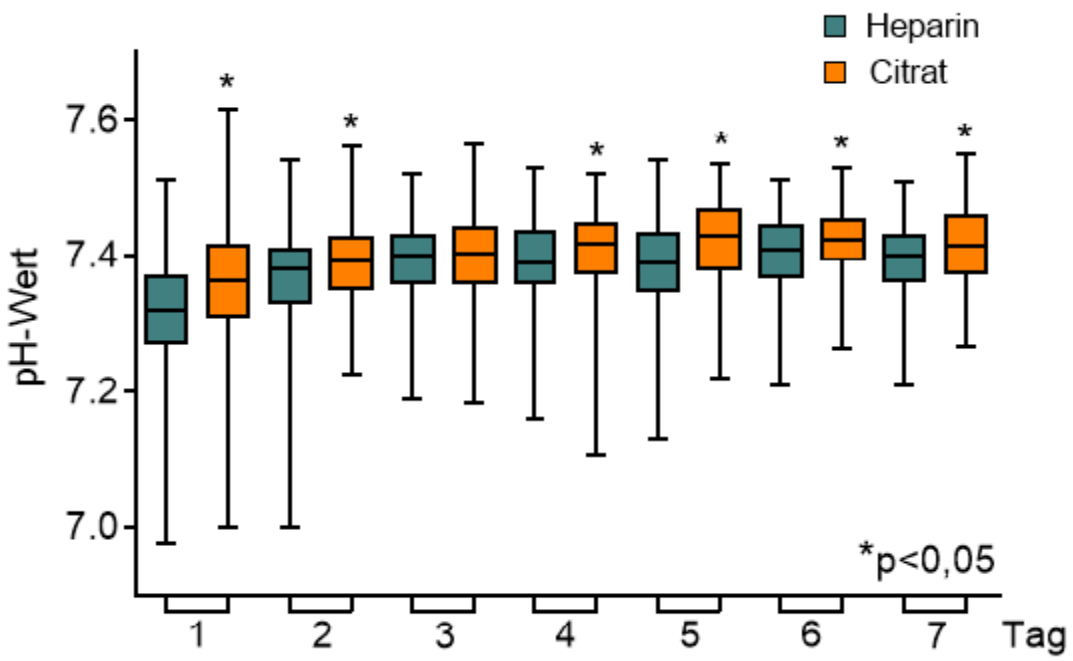


Abbildung 16: Verlauf des pH-Werts während CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

Die eben angesprochene Lage des pH-Werts im oberen Normbereich bei den Citratpatienten spiegelt sich ebenso im Bicarbonat wider (s. Abbildung 17). Hier zeigen sich im Beobachtungszeitraum stets signifikant höhere Bicarbonatkonzentrationen bei den Patienten mit Citratantikoagulation ($p < 0,05$), die jedoch im Mittel, wie auch beim pH-Wert bereits beschrieben, im oberen Normbereich anzusiedeln waren und für den weiteren Therapieverlauf keinen negativen Einfluss hatten. Gleiche Aussagen lassen sich über den Verlauf des Base-Excess treffen (s. Abbildung 18), der ebenso wie die Bicarbonatkonzentration die alkalotische Stoffwechsellage bei Citratantikoagulation widerspiegelt, jedoch auch wiederum im oberen Normbereich bleibt, so dass sich die Therapie in jedem Fall fortführen ließ.

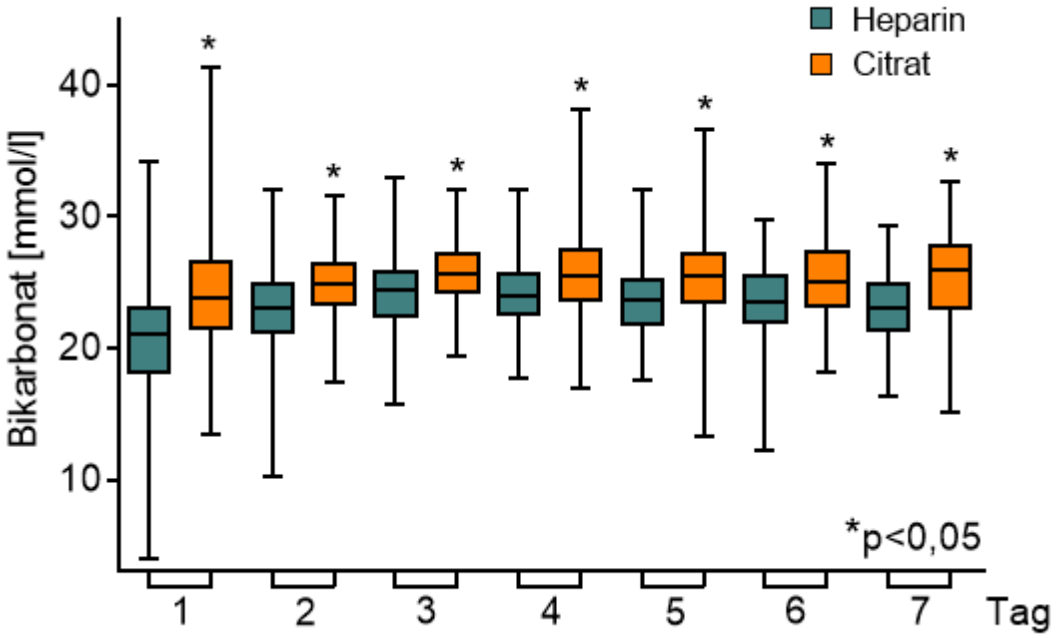


Abbildung 17: Verlauf des Bicarbonats während CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

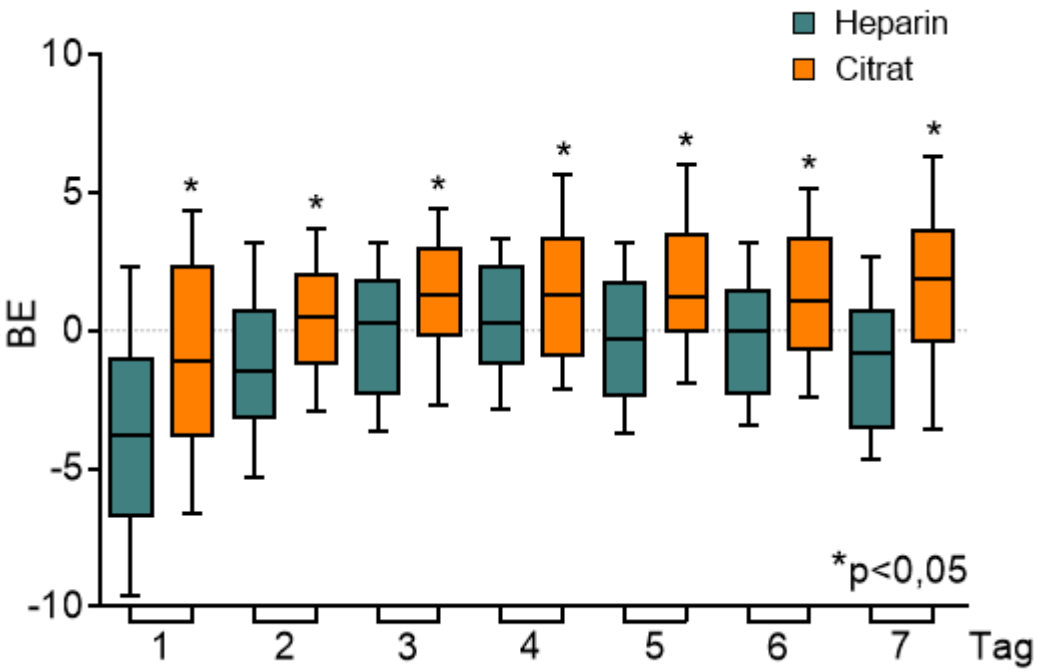


Abbildung 18: Base-Excess-Verlauf (BE) während CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

Die Untersuchung des CO_2-Partialdrucks über die ersten Tage der kontinuierlichen Nierenersatztherapie hat ergeben, dass die Patienten im Grunde normoventiliert waren (s. Abbildung 19), wobei bei den Patienten mit Citratantikoagulation z.T. signifikant höhere p_aCO_2-Werte toleriert wurden ($p < 0,05$), um aufgrund der Citratgabe einer alkalischen Entwicklung respiratorisch so entgegenzuwirken.

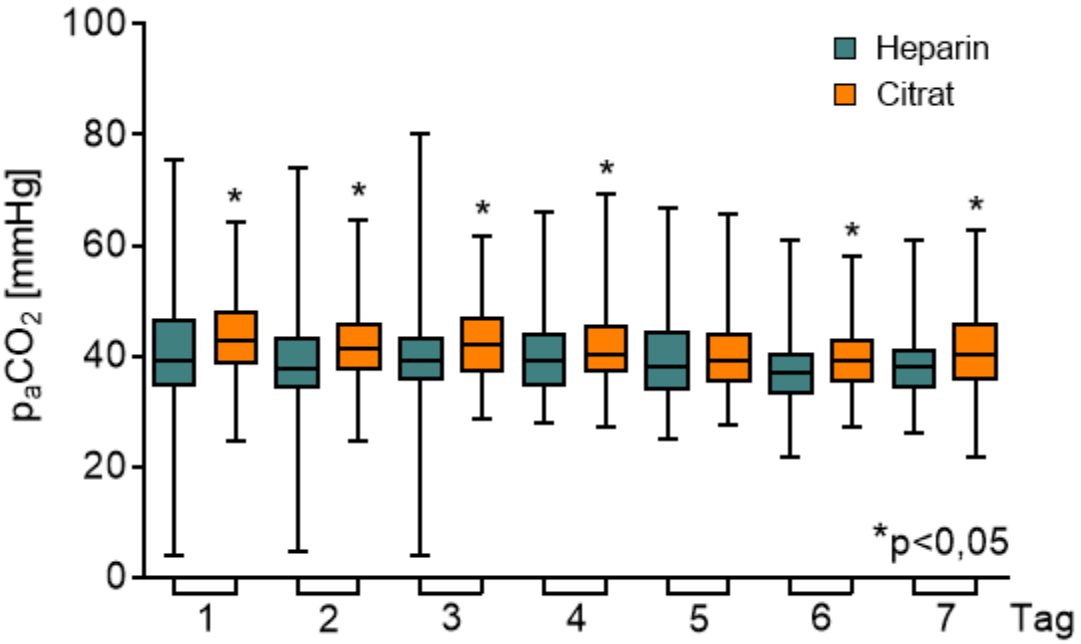


Abbildung 19: Verlauf des CO_2-Partialdrucks (p_aCO_2) während CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

Abbildung 20 zeigt den Verlauf der Natriumkonzentration in beiden Gruppen über die ersten sieben Tage der kontinuierlichen Nierenersatztherapie. Bei nahezu identischen Ausgangswerten an Tag 1 ($p = 0,47$) zeigen sich in der Heparingruppe im Verlauf fallende Werte bis in den unteren Normbereich, bei der Citratgruppe steigen die Werte tendenziell bis an die obere Normgrenze an, so dass sich bereits ab Tag 2 signifikante Unterschiede zeigen ($p < 0,05$). Acht von 60 Citratpatienten (13%) und sieben von 50 Heparinpatienten (14%) entwickelten eine klinisch bedeutsame Hypernatriämie.

In Abbildung 21 wird die Entwicklung der Kaliumkonzentration in der Heparin- und Citratgruppe dargestellt. Hierbei zeigen die Patienten mit Citratantikoagulation geringere Werte im Vergleich zur Heparingruppe, welche an vereinzelten Tagen

im Beobachtungszeitraum sogar signifikant waren ($p < 0,05$ an Tag 3, Tag 4 und Tag 6).

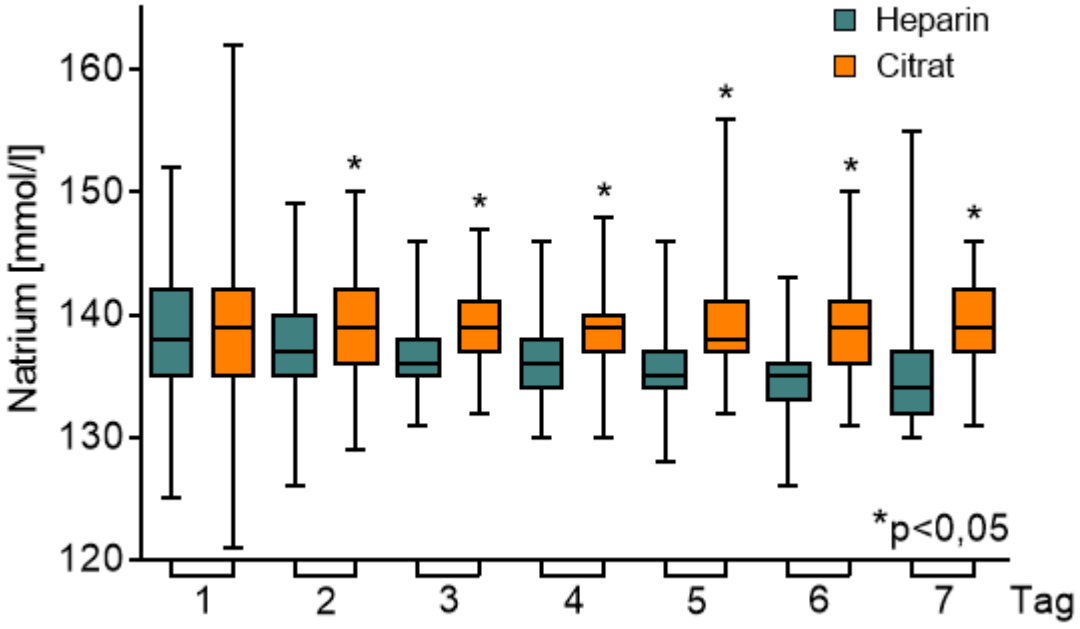


Abbildung 20: Verlauf der Natriumkonzentration während CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

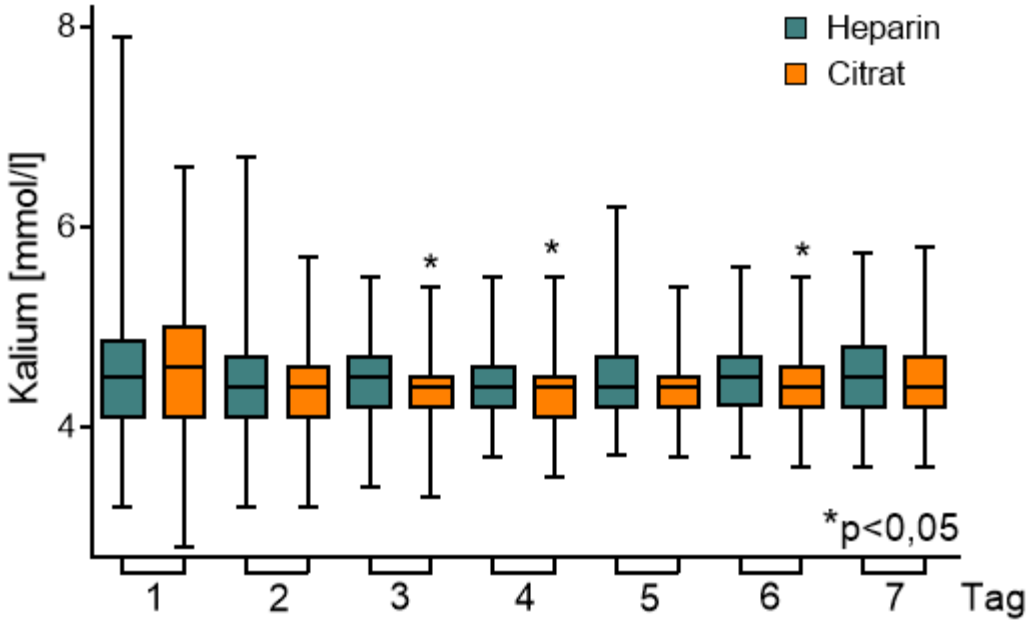


Abbildung 21: Verlauf der Kaliumkonzentration während CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

Abbildung 22 veranschaulicht die Ergebnisse zum Verlauf des ionisierten Calciums in beiden Gruppen über die ersten sieben Tage der kontinuierlichen Nierenersatztherapie. Nachdem in den ersten Tagen keine bedeutenden Unterschiede in der Konzentration des ionisierten Calciums vorlagen ($p > 0,15$), entwickelte sich ab Tag 4 ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p < 0,05$) mit signifikant niedrigeren Calciumkonzentrationen in der Citratgruppe. Insgesamt trat bei acht der 60 Patienten mit Citratantikoagulation (13%) eine Hypocalciämie mit Werten kleiner 0,9 mmol/l auf, verglichen mit sieben von 50 Patienten aus der mit Heparin antikoagulierten Gruppe (14%).

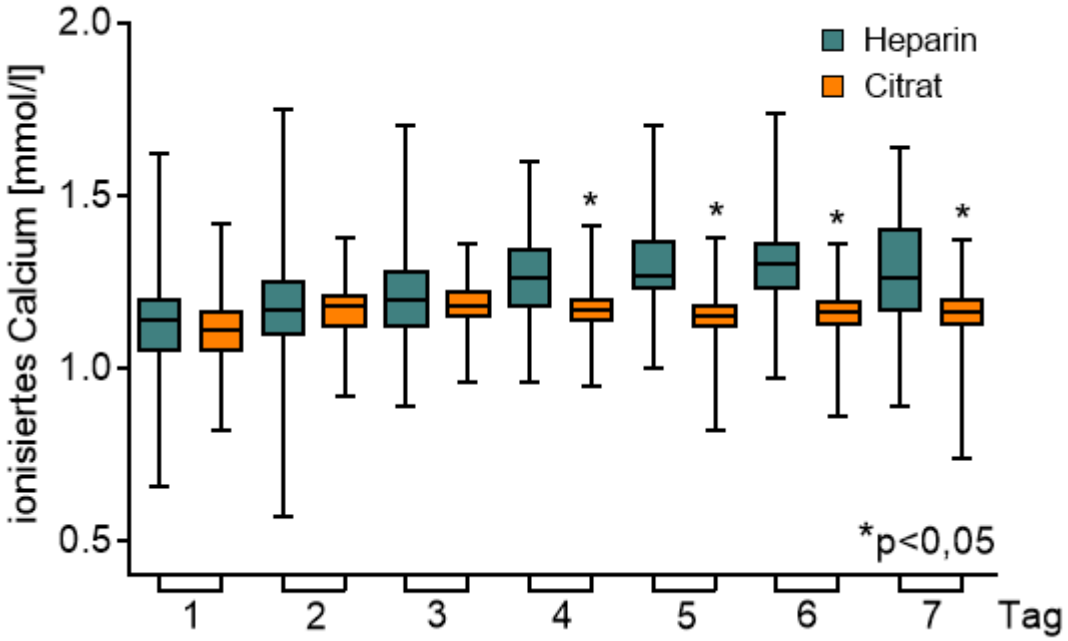


Abbildung 22: Verlauf der Konzentration des ionisierten Calciums während CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

Speziell bei den 60 Patienten aus der Gruppe mit Citrat zur Antikoagulation für die kontinuierliche Nierenersatztherapie war es aufgrund der Wirkungsweise von Citrat über Calcium von Interesse, das Verhältnis von Gesamtcalciumkonzentration zu ionisierter Calciumkonzentration auszuwerten (s. Abbildung 23), um anhand dieser Ratio Aussagen über eine eventuelle Citratakkumulation treffen zu können. Bei drei von 60 Patienten, darunter ein Patient mit nachgewiesener Leberzirrhose, ergaben sich im Verlauf Messwerte von größer 2,5, was definitionsgemäß für eine Akkumulation des Citrats sprechen kann. Diese ließ sich jedoch in allen Fällen

durch eine Reduktion des Blutflusses und der damit zugeführten Citratkonzentration beheben, so dass die kontinuierliche Nierenersatztherapie mit Citrat dennoch fortgesetzt werden konnte. In den anderen Fällen zeigte sich stets eine Ratio $Ca_{gesamt}/Ca_{ionisiert}$ < 2,5 ohne Hinweise auf eine eventuelle Toxizität des Citrats (s. Abbildung 23).

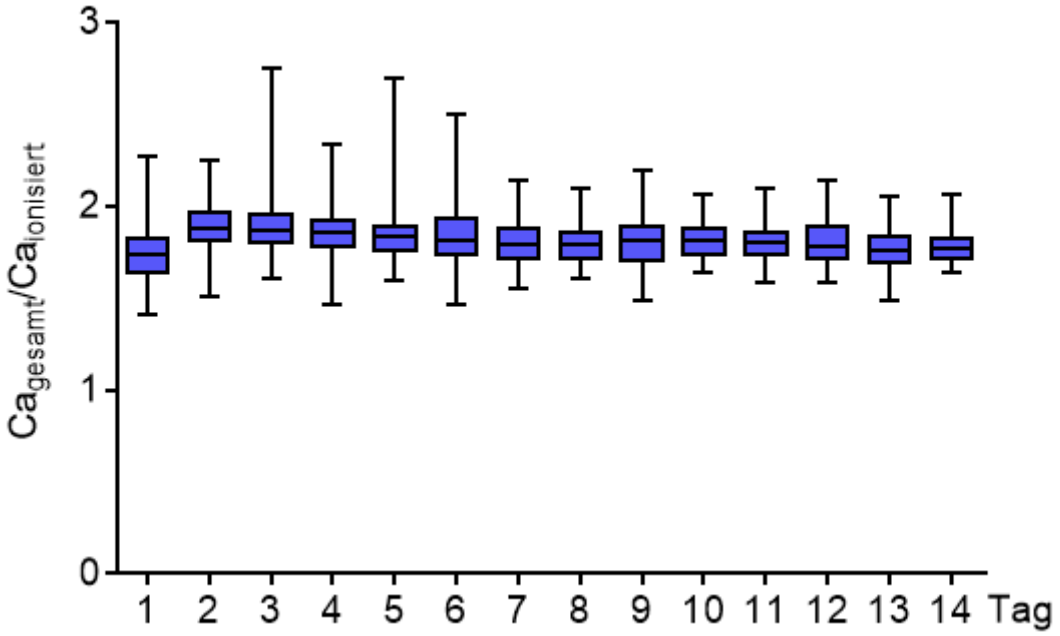


Abbildung 23: Verlauf der Ratio $Ca_{gesamt}/Ca_{ionisiert}$ mit Citratantikoagulation während CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]
[Ca_{gesamt} Gesamtcalciumkonzentration, $Ca_{ionisiert}$ Konzentration des ionisierten Calciums]

3.5. TRANSFUSIONSBEDARF

Ein weiterer Endpunkt der Studie war die Beurteilung des Transfusionsbedarfs anhand des Verlaufs von Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten und PTT sowie anhand des Vergleichs der Mengen der verabreichten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate sowie Frischplasmaprodukte in beiden Gruppen.

Bezüglich der Entwicklung des Hämoglobinwerts über den definierten Beobachtungszeitraum von sieben Tagen haben sich keine signifikanten Unterschiede ergeben (s. Abbildung 24). Durchschnittlich lag die Hämoglobinkonzentration über den gesamten Zeitraum knapp über 10 g/dl bzw. wurde mit der Verabreichung von Blutprodukten in diesem Bereich gehalten.

Ebenso wenig zeigten sich signifikante Unterschiede im Verlauf der Thrombozytenzahlen (s. Abbildung 25). In beiden Gruppen befanden sich die Werte durchschnittlich zwischen 120000/µl und 180000/µl.

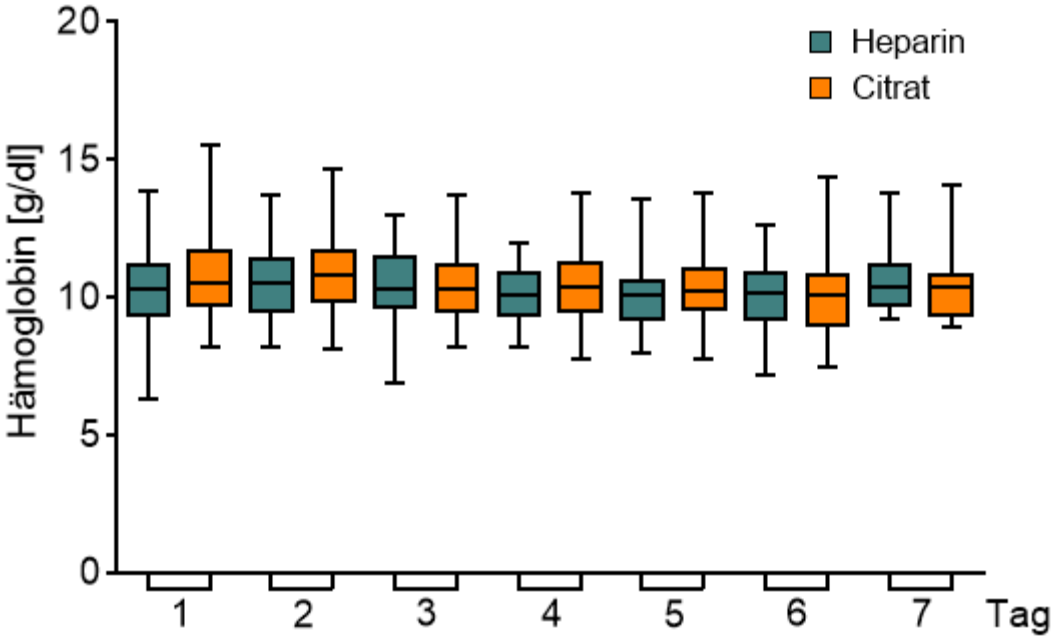


Abbildung 24: Verlauf des Hämoglobins während CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

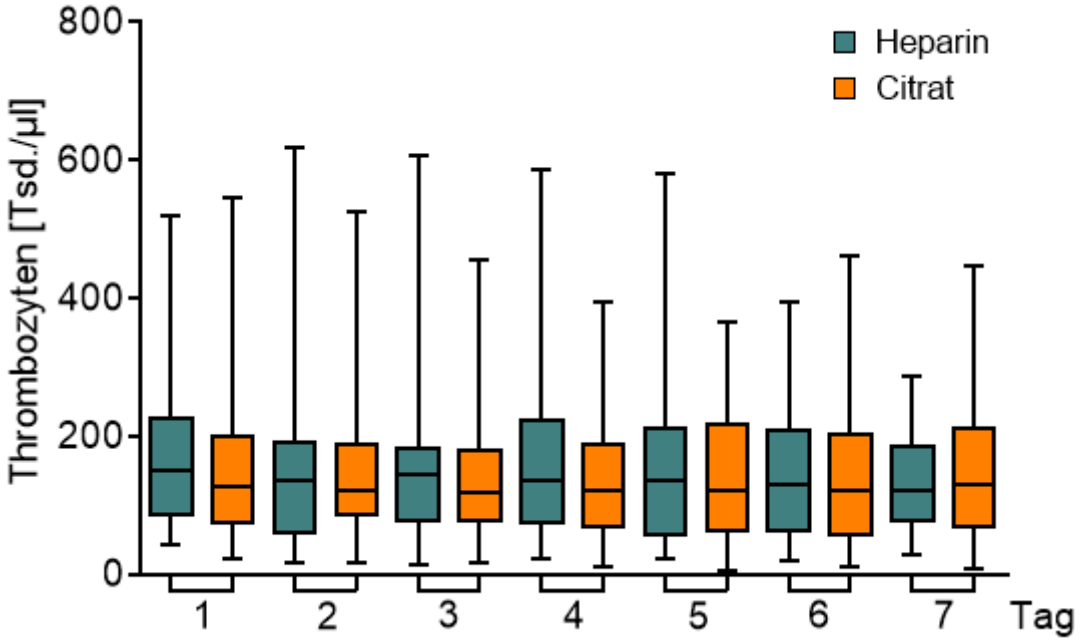


Abbildung 25: Verlauf der Thrombozyten während CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

Abbildung 26 stellt zusätzlich den Verlauf des Hämatokrits dar. Auch hierbei entsprechen sich die beiden Gruppen weitgehend. Lediglich an vereinzelten Tagen ließ sich ein signifikanter Unterschied mit höheren Hämatokritwerten zugunsten der Citratgruppe nachweisen ($p < 0,05$ an Tag 1, Tag 4 und Tag 5).

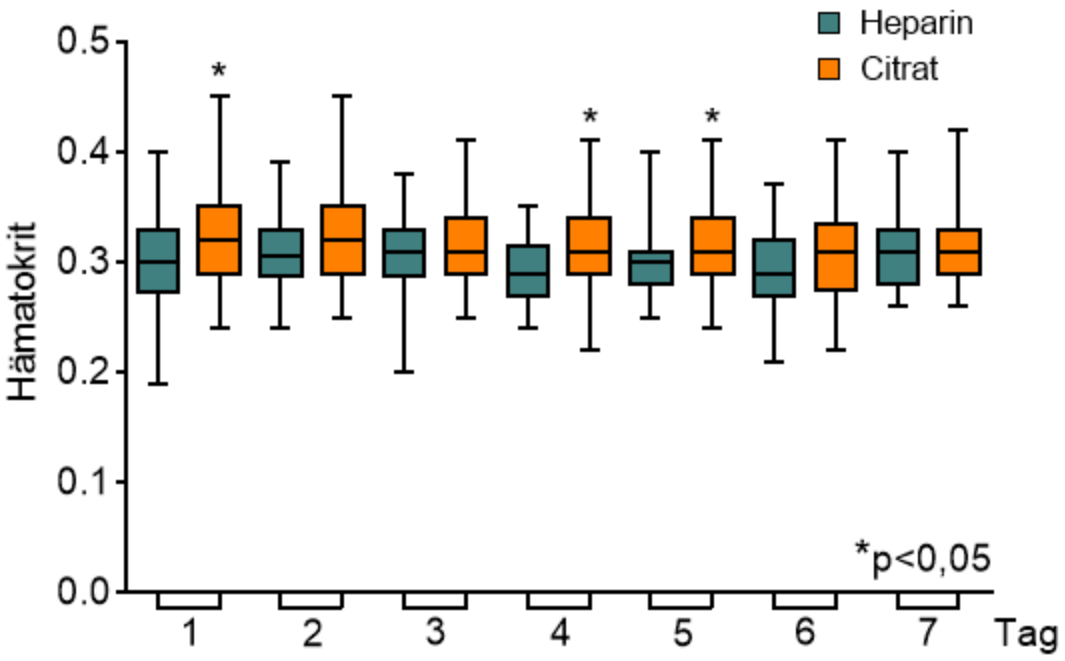


Abbildung 26: Verlauf des Hämatokrits während CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

In Abbildung 27 wurde die Entwicklung der PTT ausgearbeitet. Hier zeigen sich große Unterschiede bzgl. der Heparin- bzw. Citratantikoagulation, welche auf die Wirkungsweise des Heparins und dessen Nachweisbarkeit bzw. Steuerbarkeit anhand der PTT zurückzuführen sind.

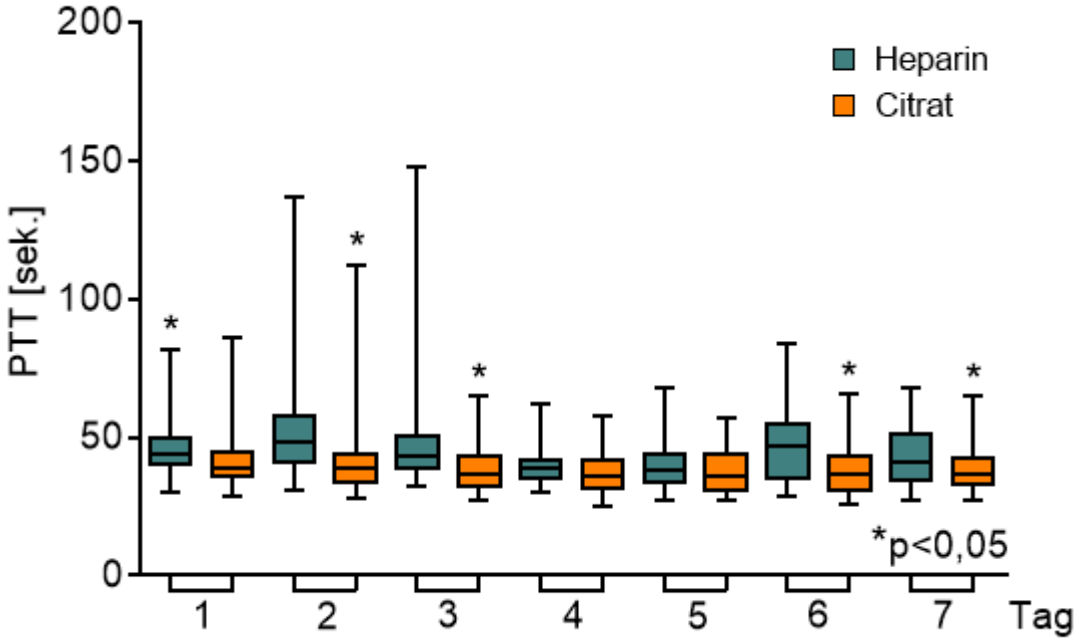


Abbildung 27: Verlauf der PTT (partielle Thromboplastinzeit) während CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy), [Universitätsklinik Ulm 2006-2010]

Bei der Gegenüberstellung der verabreichten Transfusionsprodukte in Form von Erythrozytenkonzentraten (EKs), Thrombozytenkonzentraten (TKs) und Fresh Frozen Plasma-Präparaten (FFPs) ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede in Bezug auf die verabreichten Mengen (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Anzahl der verabreichten Transfusionsprodukte während CRRT (MW ± SD)

	HEPARIN	CITRAT	P-WERT
Erythrozytenkonzentrate (EKs) [n]	4,12 ± 6,41	5,80 ± 8,46	0,34
Thrombozytenkonzentrate (TKs) [n]	0,90 ± 3,25	1,27 ± 3,29	0,59
Fresh Frozen Plasma (FFPs) [n]	3,66 ± 6,33	3,80 ± 6,98	0,95

3.6. KOSTEN

In Tabelle 12 wird die Kostenanalyse der Studie dargestellt. Hierbei zeigt sich ein in Bezug auf die täglichen Kosten pro Patient und die tägliche Vergütung deutlicher finanzieller Vorteil des Heparins. Hochgerechnet jedoch auf die Gesamtlaufzeiten der kontinuierlichen Nierenersatztherapie (Heparin 126,5 ± 75,7 h, Citrat 219,9 ± 214,7 h, $p < 0,05$), ergibt sich eine höhere, jedoch nicht signifikante Vergütung bei der Citratantikoagulation ($p = 0,42$).

Tabelle 12: Kostenanalyse (MW ± SD)

	HEPARIN	**CITRAT**	**P-WERT**
Kosten/Patient [€]	863 ± 1204	1440 ± 2243	0,0017
Tageskosten/Patient [€]	219 ± 72	256 ± 32	0,0006
Vergütung nach OPS/Tag [€]	336 ± 73	328 ± 69	< 0,0001
Vergütung nach OPS/Patient [€]	1553 ± 1550	2143 ± 3025	0,4154

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurden 110 chirurgische Patienten erfasst, welche im Zeitraum von April 2006 bis April 2010 aufgrund eines akuten Nierenversagens eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erhalten haben. Dabei sollte ein Vergleich zwischen den zwei unterschiedlichen Antikoagulationsstrategien Heparin und Citrat geschaffen werden. Schwerpunkte der Studie waren:

- die Behandlungsdauer der Patienten und die Filterlaufzeiten bzw. -standzeiten, sowie die damit verbundene Effizienz/Dosis und ökonomische Aspekte,
- die metabolische Stabilität der Patienten während kontinuierlicher Nierenersatztherapie, im Besonderen der Einfluss von Citrat bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion,
- der Transfusionsbedarf während kontinuierlicher Nierenersatztherapie unter Heparin- und Citratantikoagulation.

Die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchung stellen sich wie folgt dar:

(1) Signifikante Unterschiede bei den Filterlaufzeiten zugunsten des Citrats

(2) Metabolische Stabilität unter Citratantikoagulation, trotz der Entwicklung einer alkalotischen Stoffwechsellage; sicherer Einsatz von Citrat selbst bei Patienten mit Funktionseinschränkungen der Leber

(3) Keine Unterschiede in Hinblick auf den Bedarf an Blutprodukten

(4) Vermehrte Tageskosten bei Citratantikoagulation während kontinuierlicher Nierenersatztherapie, jedoch erhöhte Rentabilität der Citrat- im Vergleich zur Heparinantikoagulation unter Miteinbezug der signifikant verlängerten Filterlaufzeiten unter Citratantikoagulation

Das akute Nierenversagen muss als häufige und schwerwiegende Komplikation bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation angesehen werden, welche unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache starken Einfluss auf die Prognose eines Patienten nimmt und dementsprechend mit einer hohen Mortalität einhergeht [1, 10, 21, 23, 31, 32]. Dies wird besonders in Kombination mit einem

anderen zusätzlichen Organversagen bzw. im Rahmen eines Multiorganversagens deutlich, wobei sich die Letalität mehr als verdoppelt [39].

Therapeutisch stellen die kontinuierlichen Nierenersatzverfahren den Goldstandard in dieser akuten Situation dar. Um eine Aktivierung der Gerinnung im extrakorporalen Schlauchsystem zu verhindern und eine ausreichende Filterlaufzeit zu erzielen, sind effektive Antikoagulationsstrategien erforderlich. Hierbei wurden schon verschiedenste Substanzen mit antikoagulativer Wirkung erprobt [66, 67]. Am weitesten verbreitet, wohl aufgrund der großen Erfahrung und nicht zuletzt des günstigen Preis-Leistungs-Verhältnisses, ist jedoch nach wie vor unfraktioniertes Heparin [68]. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und der Verfügbarkeit von Protamin zur Antagonisierung lässt es sich in seiner Wirkung sehr gut steuern. Demgegenüber steht jedoch aufgrund der systemischen Applikation der große Nachteil von z. T. lebensbedrohlichen Blutungen [46, 64, 69], gerade bei blutungsgefährdeten Patienten auf operativen Intensivstationen, wie sie auch Gegenstand dieser Studie waren.

Durch die ausschließliche Gerinnungshemmung im extrakorporalen Kreislauf mittels des Einsatzes von Citrat anstatt Heparin kann diese schwerwiegende Komplikation umgangen werden. Citrat gelangt teilweise bei Rückgabe des filtrierten Bluts mit in den Kreislauf des Patienten und wird anschließend vorwiegend in der Leber zu Bicarbonat verstoffwechselt [47, 48, 50]. Dabei sind metabolische Komplikationen durchaus denkbar: diese können von der Entwicklung einer Alkalose (durch die ausgeprägte Metabolisierung zu Bicarbonat bei Citratüberdosierung) [43, 47, 48] bis hin zur Entwicklung einer Azidose bzw. eines ungenügenden Azidoseausgleichs in Zusammenhang mit einer Hypocalcämie reichen [14, 42, 43, 47, 48, 50]. Von der metabolischen Azidose sind besonders leberinsuffiziente Patienten betroffen [27, 47], bei denen es durch die verringerte Metabolisierungsleistung der Leber zu einer Citratakkumulation und damit zur Ausbildung einer Azidose kommt. Ebenso kann es bei kreislaufinsuffizienten Patienten beispielsweise im Schock aufgrund der Perfusions- und Oxygenierungsstörungen der einzelnen Organe und Gewebe zu einer metabolischen Azidose durch Citratakkumulation kommen [27, 47], da durch den Mangel an Sauerstoff der für die Citratelimination wichtige Zitronensäurezyklus zum Erliegen kommt.

Ziel der vorliegenden Studie war eine Bewertung der beiden vorgestellten Antikoagulanzien in Bezug auf die eben angesprochene metabolische Komponente einerseits und die gerinnungsbeeinflussende Komponente auf der anderen Seite, um den Patienten im akuten Nierenversagen mittels der kontinuierlichen Nierenersatztherapie und der entsprechenden Antikoagulation ein Verfahren bieten zu können, das effektiv in Hinblick auf die Filterlaufzeiten und zugleich wenig traumatisierend im Sinne von metabolischen und hämorrhagischen Komplikationen ist.

4.1. PATIENTENKOLLEKTIV

In der vorliegenden Studie werden 60 chirurgische Patienten mit Citrat als Antikoagulanz für die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit 50 chirurgischen Patienten verglichen, welche mit unfraktioniertem Heparin im Rahmen der kontinuierlichen venovenösen Hämodiafiltration antikoaguliert wurden. Diese Arbeit reicht mit ihren Patientenzahlen an bereits vorangegangenen Publikationen zu diesem Thema heran [18, 47] bzw. übertrifft damit kleinere Fallstudien in ihrer Repräsentativität und Aussagekraft [9, 29, 40, 52]. Die beiden Patientengruppen zeigen hinsichtlich ihrer demographischen Zusammensetzung (Alter, Größe, Gewicht, Geschlechtsverteilung) und hinsichtlich der Schwere ihrer Vorerkrankung keine signifikanten Unterschiede und stellen somit zwei vergleichbare Patientenkollektive dar. Daneben bilden sie eine repräsentative Stichprobe für das heutige Patientenspektrum auf operativen Intensivstationen. Ebenso war die vorbestehende renale Funktionseinschränkung (vgl. Verteilung AKIN- und RIFLE-Stadien, Serumkreatinin- und Harnstoffkonzentration sowie Diurese vor CRRT-Beginn) in beiden Kollektiven vergleichbar. Im Gegensatz zu anderen Studien, welche die unterschiedlichen Antikoagulationsstrategien mit Cirat bzw. Heparin während kontinuierlicher Nierenersatztherapie vergleichen [9, 40, 47, 52], werden in der hier vorliegenden Studie Patienten mit Funktionseinschränkungen der Leber nicht ausgeschlossen. In der Gruppe mit Heparin als Antikoagulanz waren 8% der Patienten leberinsuffizient, in der Gruppe mit Citratantikoagulation 10%. Dadurch ließen sich innerhalb der Citratgruppe zusätzlich Aussagen über mögliche negative metabolische Auswirkungen der Antikoagulation mit Citrat treffen, welches größtenteils über die Leber verstoffwechselt wird und bei verminderter Syntheseleistung der Leber akkumulieren könnte.

4.2. FILTERLAUFZEITEN

In Bezug auf die Filterlaufzeiten ließ sich, wie auch in vorangegangenen Studien bereits gezeigt [18, 29, 40, 42, 52], ein klarer Vorteil des Citrats als Antikoagulanz in der kontinuierlichen Nierenersatztherapie nachweisen (Citrat Median 59,9 h, Heparin Median 16,4 h, $p < 0,05$). Zu diesem Ergebnis kamen auch Monchi et al. (2004) und Kutsogiannis et al. (2005). Allerdings weisen deren Ergebnisse im Median, unabhängig von der verwendeten Antikoagulation mit 70 h bzw. 124,5 h für Citrat und 40 h bzw. 38,3 h für Heparin zum Teil deutlich längere Filterlaufzeiten auf als in der hier vorliegenden Studie gezeigt werden konnte. Diese Unterschiede sind zum großen Teil auf die unterschiedlichen Rahmenbedingungen durch die zu Grunde liegenden Protokolle und die folglich unterschiedlichen applizierten Dosen von Citrat bzw. Heparin zurückzuführen und limitieren somit einen direkten Vergleich der Laufzeiten. Im hier zugrunde liegenden Protokoll bestand beispielsweise eine Laufzeitbegrenzung für Citrat von 72 h, weshalb keine längeren Laufzeiten von größer 72 h unter Citratantikoagulation möglich waren. Dennoch spricht auch dieses Ergebnis trotz der insgesamt kürzeren Laufzeiten für die Citratantikoagulation. Zusätzlich muss bei den Studien von Monchi et al. (2004) und Kutsogiannis et al. (2005) die Zahl der in die Studie aufgenommenen Patienten ($n = 20$ bzw. $n = 30$) sowie die geringe Anzahl der analysierten Filter ($n = 49$ bzw. $n = 79$) berücksichtigt werden, welche deutlich unter den 110 Patienten und 561 ausgewerteten Filtern in dieser Studie liegt und somit gewisse Fehlermöglichkeiten mit sich bringen kann. Identische Filterlaufzeiten wie in der hier vorliegenden Studie ergaben sich bei Park et al. (2010) mit 59,5 h für Citrat und 15,6 h unter Heparinantikoagulation. Bei Hetzel et al. (2011) zeigten sich ebenfalls signifikant längere Filterlaufzeiten unter Citratantikoagulation (37,5 h vs. 26,1 h), wobei hier die Laufzeiten unter Citratantikoagulation mit 37,5 h kürzer waren. 2012 erschien eine Metaanalyse von Wu et al. [72], die sechs randomisierte, kontrollierte Studien beinhaltet, welche die regionale Antikoagulation mit Citrat der Heparinantikoagulation während kontinuierlicher Nierenersatztherapie gegenüberstellt. Unter anderem beinhaltet die Metaanalyse auch die oben bereits erwähnten Studien von Hetzel et al. (2011), Kutsogiannis et al. (2005) und Monchi et al. (2004). Bezüglich der Filterlaufzeiten konnten in der Metaanalyse die zum Teil signifikanten Unterschiede zugungsten der Citratantikoagulation jedoch nicht bestätigt werden. Der Grund dafür, obwohl die Mehrheit der Studien für sich genommen ein

signifikantes Ergebnis zugunsten der Citratantikoagulation zeigte, ist in den heterogenen Ergebnissen der Studien zu sehen, die miteinander in der Metaanalyse kombiniert wurden. Aufgrund des hohen Maßes an Heterogenität konnte sich in der Metaanalyse eine Signifikanz nicht bestätigen.

4.3. METABOLIK

4.3.1. Metabolik des Gesamkollektivs

Die Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff ließen sich bereits wie erwartet innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der kontinuierlichen Nierenersatztherapie bei beiden Gruppen signifikant senken, was für eine vergleichbare Wirksamkeit und Effizienz beider Verfahren spricht. In Bezug auf die Harnstoffkonzentrationen konnten in dieser Studie jedoch Unterschiede aufgezeigt werden: nach anfänglich kongruentem Verlauf der Harnstoffwerte unter Citrat- bzw. Heparinantikoagulation, ergaben sich ab Tag 3 der kontinuierlichen Nierenersatztherapie signifikante Unterschiede zugunsten der Antikoagulation mit Citrat. Ähnlich verhielt sich der Kurvenverlauf des Kreatinins bzw. des Kaliums, hierbei wurden die Unterschiede jedoch nicht signifikant. Zu gleichem Ergebnis kamen auch Monchi et al. (2004), was dafür spricht, dass auch bei den durchschnittlich längeren Filterlaufzeiten unter Citratantikoagulation die Membranen in den Filtern in Bezug auf die Clearance kleiner Mokelüle funktionsfähig bleiben [40]. Die längeren Filterlaufzeiten unter Citratantikoagulation scheinen dazu beizutragen, dass sich Harnstoff, aber auch Kreatinin und Kalium nach gewisser Zeit im Vergleich zur Hämodiafiltration mit Heparin signifikant besser eliminieren lassen, wohingegen bei Heparin durch die häufigen Systemwechsel und die damit verbundenen längeren Standzeiten doch eine Minderung der Effektivität zu verzeichnen ist. Auch die zusätzliche Filtrationskomponente bei der Hämodiafiltration mit Heparin scheint für die Elimination kleinerer Moleküle wie etwa Harnstoff und Kreatinin im Vergleich zur Hämodialyse keinen zusätzlichen positiven Effekt zu bringen.

Bezüglich des Natriumverlaufs haben sich Unterschiede zwischen den beiden antikoagulativen Verfahren ergeben mit tendenziell höheren Konzentrationen bei Citratantikoagulation. Zurückzuführen sind die höheren Natriumkonzentrationen auf die verwendete Citratlösung, die in der Regel als Trinatriumcitrat vorliegt und

dadurch Hypernatriämien verursachen kann [43, 50]. Zu Hypernatriämien, die jedoch ohne klinische Konsequenz blieben, kam es bei insgesamt 13% der Citratpatienten. Dies unterschied sich auch nicht von den aufgetretenen Hypernatriämien der Heparingruppe mit 14%.

Die durch das akute Nierenversagen bedingte metabolische Azidose ließ im Verlauf der Nierenersatztherapie korrigieren, wobei dies unter Citratantikoagulation in der Frühphase des akuten Nierenversagens deutlich schneller möglich war (vgl. signifikante pH-Wert-Unterschiede an Tag 1 und 2 der CRRT). Auffällig war zudem, dass es in der Citratgruppe jedoch vermehrt zur Ausbildung einer metabolischen Alkalose (pH > 7,5) kam (23% vs. 4%, $p < 0,05$). Diese musste jedoch in keinem Fall therapiert werden. Die Ergebnisse decken sich weitgehend mit der bisherigen Literatur [16, 42]. In der Studie von Morgera et al. (2004) zeigten sogar mehr als 50% der Patienten innerhalb der ersten 72 h nach Therapiebeginn eine metabolische Alkalose (pH > 7,45). Die Entwicklung einer metabolischen Alkalose ist zu einem hohen Prozentsatz auf das verwendete Citrat selbst zurückzuführen, dass nur zu 50% über den Hämofilter eliminiert wird und zu 50% folglich in den systemischen Kreislauf gelangt. Dort wird es vorwiegend in der Leber bzw. in geringen Mengen auch im Skelettmuskel und der Nebennierenrinde zu Bicarbonat metabolisiert (1 mmol Citrat ergeben 3 mmol Bicarbonat) [43, 47, 48, 50]. Dementsprechend ließen sich unter Citratantikoagulation im gesamten Beobachtungszeitraum auch signifikant höhere Bicarbonatwerte und folglich auch höhere Werte für den Base Excess feststellen ($p < 0,05$). Durch engmaschige Kontrollen des Säure-Basen-Haushalts mittels Blutgasanalysen und dem damit frühzeitigen Erkennen metabolischer Veränderungen, konnte über eine Adaptation der Dialyseeinstellungen (Erhöhung des Dialysatflusses bzw. Reduktion des Blutflusses zur Vermeidung einer metabolischen Alkalose) der Entwicklung einer metabolischen Alkalose entgegengewirkt werden, so dass kein Therapieabbruch notwendig war.

4.3.2. Metabolik bei eingeschränkter Leberfunktion

Auf der anderen Seite besteht während der regionalen Citratantikoagulation das Risiko der Entwicklung einer metabolischen Azidose, welches vor allen Dingen bei Patienten mit Leberinsuffizienz von Bedeutung werden kann. Aufgrund der eingeschränkten Metabolisierungsleistung der Leber kann die anfallende Citrat-

menge nicht mehr verstoffwechselt werden, wodurch es in der Folge zur Citratakkumulation mit der Ausbildung einer metabolischen Azidose kommt. Kritiker der Citratantikoagulation warnen vor dem Einsatz von Citrat bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen [2, 27]. Im Gegensatz zu anderen Studien, welche die Effizienz und Sicherheit der Antikoagulanzien Heparin und Citrat für die kontinuierliche Nierenersatztherapie vergleichen [9, 40, 47, 52], waren Einschränkungen der Leberfunktion in der hier durchgeführten Studie kein Ausschlusskriterium. 8% der Patienten mit Heparinantikoagulation und 10% der Patienten aus der Citratgruppe wiesen eine bioptisch gesicherte Leberinsuffizienz auf. Eine metabolische Azidose entwickelten insgesamt 24% der 50 Patienten mit Heparinantikoagulation und nur 15% der 60 Citratpatienten. Dies verdeutlicht, dass das Risiko der Entwicklung einer metabolischen Azidose während Citratantikoagulation, selbst bei Patienten mit Funktionseinschränkungen der Leber, unter engmaschiger Kontrolle der Laborparameter, gering einzuschätzen ist.

Ebenso können Veränderungen der Calciumhomöostase (vermindertes ionisiertes Calcium im Serum bzw. ein erhöhter Quotient aus Gesamtcalciumkonzentration zu ionisierter Calciumkonzentration) ein Indikator für eine Citratakkumulation sein [5, 38, 43, 48, 49, 50]. Die Analyse des Calciumhaushalts ergab nach einigen Tagen unter Citratantikoagulation signifikant geringere Konzentrationen für das ionisierte Calcium gegenüber der mit Heparin antikoagulierten Gruppe. Diese niedrigeren Calciumkonzentrationen sind auf die Verluste über den Hämofilter und die vorübergehende Komplexbildung des Calciums mit Citrat zurückzuführen. Hypocalciämien mit Werten für das ionisierte Caclium < 0,9 mmol/l entwickelten 13% der Patienten mit Citratantikoagulation. Jedoch auch bei den Patienten mit Heparinantikoagulation betrug die Rate der Hypocalciämien 14%. Diese Zahlen liegen deutlich über den Ergebnissen der Metaanalyse von Wu et al. (2011). Hierbei ergab sich bei den mit Citrat antikoagulierten Patienten eine Hypocalciämierate von 4,8% verglichen mit 0,8% bei den Patienten mit Heparinantikoagulation [72].

Lediglich bei drei von 60 Citratpatienten entwickelten sich in der hier vorliegenden Studie zeitweise Messwerte für das Verhältnis von Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium von > 2,5, was auf eine Citratakkumulation hindeuten kann. Durch eine Reduktion des Blutflusses und der damit zugeführten Citratmenge bzw. eine Erhöhung des Dialysatflusses zur Steigerung der Citratclearance, ließ sich die Citratakkumulation jedoch korrigieren, so dass die kontinuierliche Nierenersatzthe-

rapie in allen Fällen fortgesetzt werden konnte. Lediglich einer der drei Patienten davon hatte eine bioptisch gesicherte Leberzirrhose, was unter engmaschiger Therapiekontrolle und entsprechender Adaptation und apparative Korrektur für die durchaus sichere Anwendbarkeit von Citrat auch bei leberinsuffizienten Patienten spricht.

Auch wenn insgesamt nur ein geringer Bruchteil der beiden Patientenkollektive an einer Leberinsuffizienz litt, was valide Aussagen bzgl. der Entwicklung einer metabolischen Azidose unter Citratantikoagulation bei vorliegender Leberzirrhose erschwert, so spricht die Tatsache, dass die metabolische Azidose in der mit Heparin antikoagulierten Gruppe deutlich häufiger auftrat, doch für die Theorie anderer Publikationen [58, 61], dass Citrat unter Anwendung vordefinierter Therapiealgorithmen sowie entsprechendem Monitoring und ständiger Reevaluation, selbst bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sicher angewendet werden kann. Slowinski et al. haben 2011 in der bisher größten Studie zur Citratantikoagulation bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion gezeigt, dass während kontinuierlicher Nierenersatztherapie eine Antikoagulation mit Citrat hier durchaus möglich und sicher anzuwenden ist. Innerhalb der drei Gruppen von Patienten mit leicht-, mittel- und hochgradig eingschränkter Leberfunktion, eingeteilt anhand der Serumbilirubinwerte, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Hinblick sowohl auf die Entwicklung einer metabolischen Alkalose als auch einer metabolischen Azidose, einer Hypo- oder Hypercalciämie.

4.4. Blutprodukte

Betrachtet man sich das Patientenkollektiv dieser Studie, so muss von einem erhöhtem Blutungsrisiko der Patienten ausgegangen werden, da alle in die Studie aufgenommenen Patienten verschiedenen chirurgischen Fachrichtungen entstammen und postoperativ einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren zugeführt werden mussten. Für solche Patienten geht die erforderliche systemische Antikoagulation mit Heparin zur kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit einem erhöhten Risiko an hämorrhagischen Komplikationen einher [46, 64, 69]. Anders als mehrheitlich in der Literatur zitiert [9, 18, 29, 40, 47, 52, 72] konnten in dieser Studie dennoch keine signifikanten Unterschiede unter Heparin- bzw. Citratantikoagulation hinsichtlich der verabreichten Blutprodukte nachgewiesen werden. So-

wohl bei den Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten als auch beim verwendeten Fresh Frozen Plasma lagen die Mittelwerte unter Citratantikoagulation wider Erwarten sogar leicht über den Heparin-Mittelwerten. Auch im Verlauf des Hämoglobins und Hämatokrits verhielten sich beide Gruppen weitgehend identisch, so dass sich keine signifikanten Unterschiede ergaben. In der Literatur hingegen ließ sich sowohl bei Monchi et al. (2004) als auch bei Betjes et al. (2007) eine Signifikanz($p < 0,05$) in Hinblick auf die pro Tag verabreichten Erythrozytenkonzentrate zeigen mit einer höheren Transfusionsrate bei den Heparinpatienten. Ebenso ergab sich eine Tendenz zu mehr transfundierten Einheiten bei den mit Heparin antikoagulierten Patienten in der Studie von Kutsogiannis et al. (2005), diese wurde jedoch nicht signifikant. Die Metaanalyse von Wu et al. (2011) bestätigte ebenfalls die verminderte Blutungsneigung bei Patienten mit Citratantikoagulation.

Eine mögliche Fehlerquelle, die mitverantwortlich für dieses Ergebnis sein könnte, ist die fehlende Randomisierung, denn dadurch war es theoretisch möglich, bei blutungsgefährdeten Patienten in der Übergangsphase von systemischer Heparin- auf regionale Citratantikoagulation Ende 2007/Anfang 2008 das zusätzliche Blutungsrisiko von Heparin durch Ausweichen auf Citrat zur extrakorporalen Antikoagulation zu umgehen. In der Folge hätten die Patienten in der Citratgruppe ein höheres Blutungsrisiko aufgewiesen und somit auch einen höheren bzw. gleich hohen Bedarf an Transfusionen im Vergleich zur Heparingruppe gezeigt und der in anderen Publikationen [9, 29, 40] nachgewiesene geringere Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten bei Citrat wäre letztendlich verschleiert worden. Jedoch ergaben die Auswertungen des Hämoglobins, Hämatokrits und der Thrombozytenkonzentration zu Beginn der Nierenersatztherapie keine signifikanten Unterschiede, was für eine Vergleichbarkeit der Gruppen in Bezug auf das Blutungsrisiko und folglich gegen die gerade erwähnte mögliche Theorie spricht.

Eine andere Begründung dieses Ergebnisses könnte auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass sich in dem Zeitraum, in welchem die Studie durchgeführt worden ist, die Indikationshäufigkeit für die Verabreichung kolloidaler Volumenersatzmittel (HAES) aufgrund eines sich in der aktuellen Datenlage abzeichnenden potenziell nierenschädigendem Effekts deutlich reduziert hat. So wäre es möglich, dass die Patienten aus der Citratgruppe, welche zu einem späteren Zeitraum in die Studie aufgenommen wurden als die Patienten mit Heparinantikoagulation,

tendenziell weniger kolloidale Lösungen bekommen und statt dessen mehr bzw. frühzeitiger Tranfusionen von Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma erhalten haben.

4.5. KOSTENANALYSE

Die Kostenanalyse spricht trotz der ökonomischen Vorteile des Heparins hinsichtlich der täglichen Kosten pro Patient ($p < 0,05$) und der täglichen Vergütung ($p < 0,05$) dennoch für die Citratantikoagulation als effizienteres antikoagulatives Verfahren bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie. Hauptgrund sind die inzwischen mehrfach belegten und signifikant verlängerten Filterlaufzeiten mit regionaler Citratantikoagulation und die damit verbundene Reduktion der Kosten für ständig neues Material wie neue Filtrations-Sets sowie die Reduktion des Arbeitsaufkommens für das Personal durch seltener notwendige Systemwechsel. Daneben ergibt sich aus den verringerten Blutverlusten durch seltener geclottete Filter eine Reduktion der benötigten Transfusionen und damit wiederum der Kosten pro Patient. Morgera et al. (2004) haben sich ebenfalls mit den finanziellen Aspekten der kontinuierlichen Nierenersatztherapie befasst. Die Kosten wurden hier in fixe Kosten (Antikoagulanz, Dialysierflüssigkeit) und variable Kosten (Hämofilter, Schlauchsysteme) gegliedert. Heparin schnitt dabei in Bezug auf die fixen Kosten besser ab als Citrat (1482 € vs. 1579 €). Die variablen Kosten miteingerechnet (608 € Heparin, 228 € Citrat) ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten des Citrats ($p < 0,01$), ähnlich wie in den hier vorliegenden Ergebnissen. Daneben haben sich auch Park et al. (2011) unter anderem mit den Kosten der systemischen Heparin- und der regionalen Citratantikoagulation befasst. Trotz der höheren Kosten des Citrats als Antikoagulanz für die kontinuierliche Nierenersatztherapie (83 $ für Citrat, 44 $ für Heparin), konnte auch hier, aufgrund der verlängerten Filterlaufzeiten (59,5 h für Citrat, 15,6 h für Heparin) und der damit verbundenen Kostenersparnis durch weniger zusätzlich erforderliches Material und durch weniger zusätzlich erforderliche Transfusionen, einschließlich der damit verbundenen zusätzlichen Laborkontrollen, ein finanzieller Vorteil des Citrats (757 $ für CVVHDF-Citrat/Tag, 1209 $ für CVVHDF-Heparin/Tag) belegt werden.

Zusammenfassend müssen die vorgestellten Ergebnisse der Studie jedoch mit folgenden methodischen Limitationen betrachtet und interpretiert werden: das Studiendesign wurde ohne Randomisierung der Patienten entworfen und durchgeführt. Die Studie erfolgte im Rahmen der Umstellung von Heparin-CVVHDF auf Citrat-CVVHD im Dezember 2007/Januar 2008 und analysierte somit die letzten zwei Jahre der Anwendung der CVVHDF mit Heparin sowie die ersten zweieinhalb Jahre der CVVHD mit Citrat. Des Weiteren war keine Verblindung der zuständigen Ärzte möglich, da diese aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime und Kontrollparameter wie beispielsweise PTT-Laborkontrollen während Heparinantikoagulation oder Calciumkonzentrationsbestimmungen bei Citratantikoagulation über die Antikoagulationsweise des Patienten informiert waren.

Die vorliegenden Ergebnisse und die sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen können dennoch als verwertbar betrachtet werden, da sich die beiden Patientengruppen trotz der fehlenden Randomisierung in ihren Ausgangsdaten entsprachen und somit eine vergleichende Gegenüberstellung zuließen. Des Weiteren entspricht das Patientengut in Bezug auf seine Zusammensetzung und die Erkrankungsschwere der einzelnen Patienten den Kollektiven anderer Publikationen zu dieser Thematik und stellt somit eine repräsentative Stichprobe für das heutige Patientenspektrum auf operativen Intensivstationen dar.

Abschließend ergeben sich aus der durchgeführten Studie folgende Schlussfolgerungen:

- Citrat stellt eine sichere und effektive Möglichkeit zur extrakorporalen Antikoagulation während kontinuierlicher Nierenersatztherapie dar. Mögliche negative Auswirkungen des Citrats auf den Stoffwechsel (metabolische Alkalose, metabolische Azidose, Hypernatriämie, Hypocalcämie) können durch einfache, vordefinierte Therapiealgorithmen sowie engmaschigem Monitoring und entsprechender Adaptation der Therapie sicher behandelt werden.
- Die Verwendung von Citrat als Antikoagulanz bietet langfristig gesehen ökonomische Vorteile für die Intensivstationen. Zum größten Teil dafür verantwortlich sind die im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin signifikant verlängerten Filterlaufzeiten unter Citratantikoagulation, wodurch eine Kosten-

ersparnis durch seltener erforderliche Systemwechsel und die damit verbundenen Kosten für Neumaterial und Personal erreicht wird.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die kontinuierliche Nierenersatztherapie stellt das Standardverfahren zur Therapie der akuten Nierenschädigung bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen dar. In der Regel ist zur komplikationslosen Durchführung der kontinuierlichen Nierenersatztherapie, zur Verlängerung der Filterlaufzeiten und Steigerung der Effizienz eine effektive Gerinnungshemmung erforderlich. Hierfür stehen neben systemisch verabreichtem unfraktioniertem Heparin als der am häufigsten verwendeten Substanz eine Reihe anderer Antikoagulanzien zur Verfügung, darunter auch Citrat, das im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin unter anderem den Vorteil einer ausschließlich extrakorporalen Gerinnungshemmung hat und folglich keinen Einfluss auf das Blutungsrisiko des Patienten nimmt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die beiden antikoagulativen Substanzen in Bezug auf Sicherheit, Effektivität und Behandlungsdauer miteinander zu vergleichen. Hierzu wurden zwei Gruppen mit jeweils 50 bzw. 60 Patienten einander gegenübergestellt, welche im Verlauf ihres Aufenthalts auf der anästhesiologischen Intensivstation eine akute Nierenschädigung entwickelten und einer kontinuierlichen venovenösen Hämodiafiltration mit Heparin bzw. einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse mit Citrat zugeführt wurden.

Es ließen sich signifikante Unterschiede zugunsten des Citrats hinsichtlich der Laufzeiten der einzelnen Filtrationssysteme nachweisen, welche mit den Ergebnissen anderer aktueller Publikationen mit dieser Thematik vereinbar sind. Entgegen den Ergebnissen anderer Arbeiten konnten keine Vorteile des Citrats in Hinblick auf einen geringeren Bedarf an Bluttransfusionen und den damit verbundenen Kosten gezeigt werden. Über einen längeren Zeitraum von mehreren Tagen bzw. Wochen gesehen, ergibt sich jedoch ein finanzieller Vorteil der regionalen Antikoagulation mit Citrat, hauptsächlich auf die verlängerten Filterlaufzeiten zurückzuführen, da durch die seltener erforderlichen Systemwechsel eine Kostenersparnis durch Materialeinsparung sowie eine verringerte Arbeitsbelastung des Personals erreicht werden kann.

Daneben zeigt sich Citrat als eine effektive und sichere Alternative zu unfraktioniertem Heparin bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie. Mögliche metabolische Komplikationen im Sinne von pH-Wert-Verschiebungen und Elektrolytstörungen können unter den Voraussetzungen eines algorithmusbasierten Monito-

rings mittels Blutgasanalysen und Laborkontrollen schnell und einfach erkannt und reguliert werden. Selbst beim leberinsuffizienten Anteil des Patientenkollektivs war Citrat sicher einzusetzen, so dass kein Therapieabbruch aufgrund von metabolischen Komplikationen indiziert war und die kontinuierliche Nierenersatztherapie bis zur Erholung der Nierenfunktion fortgeführt werden konnte.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1 **Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, Macleod A** Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study

J Am Soc Nephrol 2007, 18: 1292-1298

2 **Aspner R, Schwarzenhofer M, Derfler K, Zauner C, Ratheiser K, Kranz A** Impairment of citrate metabolism in acute hepatic failure

Wien Klin Wochenschr 1997, 109: 123-127

3 **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

4 **Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R** A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients

Nephrol Dial Transplant 2008, 23: 1203-1210

5 **Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H, Kingma P, van der Voort PH** Detection of citrate overdose in critically ill patiens on citrate-anticoagulated veno-venous haemofiltration: the use of ionised and total/ionized calcium

Clin Chem Lab Med 2006, 44: 962-966

6 **Bastien O, French P, Paulus S, Filley S, Berruyer M, Dechavanne M, Estanove S** Antithrombin III deficiency during continuous venovenous hemodialysis

Contrib Nephrol 1995, 116: 154-158

7 **Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup** Acute renal failure – definition, outcomes, measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second Interna-

tional Concensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group

Crit Care 2004, 8: 204-212

8 **Bellomo R, Kellum JA, Ronco C** Acute kidney injury

Lancet 2012, 380: 756-766

9 **Betjes MG, van Oosterom D, van Agteren M, 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

10 **Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW** Acute kidney injury, mortality, length of stay and costs in hospitalized patients

J Am Soc Nephrol 2005, 16: 3365-3370

11 **Davenport A, Will EJ, Davidson AM** Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure

Crit Care Med 1993, 21: 328-338

12 **Demirkilic U, Kuralay E, Yenicesu M, Caglar K, Oz BS, Cingöz F, Günay C, Yildirim V, Ceylan S, Arslan M, Vural A, Tatar H** Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery

J Card Surg 2004, 19: 17-20

13 **Druml W** „Dialytrauma“ – „Filtrationstrauma“: Wie harmlos ist die Nierenersatztherapie bei Intensivpatienten?

Intensiv News 01/2009

14 **Du Cheyron D, Bouchet B, Bruel C, Daubin C, Ramakers M, Charbonneau P** Antithrombin supplementation for anticoagulation during continuous hemofiltration in critically ill patients with septic shock: a case-controll study

Crit Care 2006, 10: R45

15 **Elahi M, Asopa S, Pflueger A, Hakim N, Matata B** Acute kidney injury following cardiac surgery: impact of early versus late haemofiltration on morbidity and mortality

Eur J Cardiothorac Surg 2009, 35: 854-863

16 **Gabutti L, Marone C, Colucci G, Duchini F, Schönholzer C** Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration : a metabolic challenge

Intensive Care Med 2002, 28: 1419-1425

17 **Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T** Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late

Intensive Care Med 1999, 25: 805-13

18 **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 hemofiltration: a prospective randomized multicentre trial

Nephrol Dial Transplant 2011, 26: 232-239

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

Chest 2001, 119: 64-94

20 **Joannes-Boyau O, Laffargue M, Honore P, Gauche B, Fleureau C, Roze H, Janvier G** Short filter life span during hemofiltration in sepsis: antithrombine (AT) supplementation should be a good way to sort out this problem

Blood Purif 2005, 23: 149-174

21 **Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, Metnitz PG** Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN ver-

sus RIFLE using the SAPS 3 database

Intensive Care Med 2009, 35: 1692-1702

22 **Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, Mogensen SS, Leung AA, Wald R, Bagshaw SM** A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis

Crit Care 2011, 15: R72

23 **Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, Linde-Zwirble WT** Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis

Intensive Care Med 2002, 28: 29-37

24 **Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N** Developing a consensus classification system for acute renal failure

Curr Opin Crit Care 2002, 8: 509-514

25 **Kierdorf HP, Sieberth HG** Continuous treatment modalities in acute renal failure

Nephrol Dial Transplant 1995, 10: 2001-2008

26 **Kindgen-Milles D** Akutes Nierenversagen – Die Behandlung des akuten Nierenversagens mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren

Fresenius Medical Care 2005

27 **Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C, Gangl A** Citrate phamacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients

Crit Care Med 2003, 31: 2450-2455

28 **Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F** Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics

Klin Wochenschr 1977, 55: 1121-1122

29 **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

30 **Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M** Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study

J Am Soc Nephrol 2004, 15: 1597-1605

31 **Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, Schmidlin D** Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure?

Crit Care Med 2008, 36: 1129-1137

32 **Liano F, Pascual J** Outcomes in acute renal failure

Semin Nephrol 1998, 18:541-550

33 **Lins RL, Elseviers MM, van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, Devriendt J, SHARF investigators** 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

34 **Martel N, Lee J, Wells PS** Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis

Blood 2005, 106: 2710-2715

35 **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

36 **Mehta RL, McDonald BR, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, Kaplan RM, Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU** A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure

Kidney Int 2001, 60: 1154-1163

37 **Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury Network** Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury

Crit Care 2007, 11: R31

38 **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

39 **Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, Le Gall JR, Druml W** Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients

Crit Care Med 2002, 30: 2051-2058

40 **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

41 **Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer HH** Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies

Am J Kidney Dis 2002, 40: 275 - 279

42 **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 veno-

venous hemodialysis: single-center experience

Nephron Clin Pract 2004, 97: 131-136

43 **Morgera S** Die regionale Antikoagulation mit multiFiltrate CiCa® – Grundlagen und klinische Durchführung

Fresenius Medical Care 2005

44 **Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS** Regional citrate anticoagulation during hemodialysis using citrate

Am J Med Sci 1961, 242: 32-43

45 **Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S, German Competence Network Sepsis (Sepnet)** Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock – a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study

Nephrol Dial Transplant 2008, 23: 904-909

46 **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

47 **Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PHJ, Wester JP, van der Spoel JI, Dijksman LM, Zandstra DF** Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration

Crit Care Med 2009, 37: 545-552

48 **Oudemans-van Straaten HM, Fiaccadori E, Baldwin I** Anticoagulation for renal replacement therapy: different methods to improve safety

Contrib Nephrol 2010, 165: 251-262

49 **Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R** Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy – heparin or citrate?

Crit Care 2011, 15: 202

50 **Oudemans-van Straaten HM, Ostermann M** Bench-to-bedside review: Citrate for continuous renal replacement therapy, from science to practice

Crit Care 2012 16: 249

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 **Park JS, Kim GH, Kang CM, Lee CH** Regional anticoagulation with citrate is superior to systemic anticoagulation with heparin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration

Korean J Intern Med 2011, 26: 68-75

53 **Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA** Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding

N Engl J Med 1983, 308: 258-261

54 **Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, Santamaria JD** A controlled trial of low-molecular-weight-heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration

Crit Care Med 1999, 27: 2224-2228

55 **Rewa O, Bagshaw SM** Acute kidney injury – epidemiology, outcomes and economics

Nat Rev Nephrol 2014, 10: 193-207

56 **Ricci Z, Cruz D, Ronco C** The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review

Kidney Int 2008, 73: 538-546

57 **Ronco C, Bellomo R, Brendolan A, Pinna V, La Greca G** Brain density changes during renal replacement in critically ill patients with acute renal fail-

ure. Continuous hemofiltration versus intermittent hemodialysis

J Nephrol 1999, 12: 173-178

58 **Schultheiß C, Saugel B, Phillip V, Thies P, Noe S, Mayr U, Haller B, Einwächter H, Schmid RM, Huber W** Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study

Crit Care 2012, 16: R162

59 **Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A** Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients

Crit Care Med 2007, 35: 1165-1176

60 **Selleng S, Selleng K, Wollert HG, Muellejans B, Lietz T, Warkentin TE, Greinacher A** Heparin-induced thrombocytopenia in patients requiring prolonged intensive care unit treatment after cardiopulmonary bypass

J Thomb Haemost 2008, 6: 428-435

61 **Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, Henneberg T, Stocker R, Helset E, Andersen K, Wehner M, Kozik-Jaromin J, Brett S, Hasslacher J, Stover JF, Peters H, Neumayer HH, Kindgen-Milles D** Multicenter prospective observational study on safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in CVVHD in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Treshold Study (L-CAT)

Crit Care 2011, 15: P127

62 **Srisawat N, Kellum JA** Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome

Curr Opin Crit Care 2011, 17: 548-555

63 **Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber BL, Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology** World incidence of AKI: a meta-analysis

Clin J Am Soc Nephrol 2013, 8: 1482-1493

64 **Tan HK, Baldwin I, Bellomo R** Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients

Intensive Care Med 2000, 26: 1652-1657

65 **Tillman J** Heparin versus citrate for anticoagulation in critically ill patients treated with continuous renal replacement therapy

Nurs Crit Care 2009, 14: 191-199

66 **Tolwani AJ, Wille KM** Antikoagulation for continuous renal replacement therapy

Semin Dial 2009, 22(2): 141-145

67 **Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Schetz MR, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Beginning and Ending SupportiveTherapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators Writing Committee** Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury

Int J Artif Organs 2007 a, 30: 281-292

68 **Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, 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 b, 33: 1563-1570

69 **Van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chang PC** Heparin use in continous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage

J Am Soc Nephrol 1996, 7: 145-150

70 **Verma AK, Levine M, Shalansky SJ, Carter CJ, Kelton JG** Frequency of heparin-induced thrombocytopenia in critical care patients

Phamacotherapy 2003, 23: 745-753

71 **Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, Pallot JL, Chiche JD, Taupin P, Landais P, Dhainaut JF, Hemodiafe Study Group** Continuous venovenous hemodiafiltration versus intermittent hemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomized trial

Lancet 2006, 368: 379-385

72 **Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW** Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials

Am J Kidney Dis 2012, 59: 810-818

73 **Zhang Z, Hongying N** Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy

Intensive Care Med 2012, 38: 20-28

ANHANG

CiCa® Protokoll

Kontinuierliche Nierenersatzverfahren — **Anordnung und Dokumentation**

Verfahren	Lösungen	Antikoagulation	Laborkontrollen				Patientenetikett
			4-6 stündlich (BGA)	6-8 stündlich (BGA)	täglich (Labor)		
○ CVVHD CiCa	○ CiCa K2 ○ Na-Citrat ○ Ca-Chlorid	○ CiCa	iCa^{2+} peripher pH BE	iCa^{2+} post Filter	Ca^{2+} ges. Mg^{2+} PO_4^{2-}		
○ CVVHDF ○ CVVHD CVVHF	○ Multibic ○ _____ ○ _____	○ Heparin ○ _____ ○ _____					Ärztliche Anordnung durch Datum Name

Datum	Zeit	System Neu Start Ende	Geräteeinstellung Blutfluss [ml/min]	Zitrat/Blut [mmol/l]	Calcium / Filtrat [mmol/l]	Dialysat [ml/h]	Substitution [ml/h]	Ultrafiltration [ml/h]	Labor Anti-koagulans	iCa^{2+} peripher [mmol/l]	iCa^{2+} post Filter [mmol/l]	Ca^{2+} gesamt [mmol/l]	pH	BE [mmol/l]	Signatur

Universitätsklinik Ulm — Anästhesiologische Intensivstation — Seite 1

DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich bei allen, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren.

An erster Stelle bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Hendrik Bracht und Prof. Dr. med. Karl Träger für die Bereitstellung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Wolfgang Stahl, unter dessen Anleitung die Arbeit entstand, für die umfassende, stets gute und hilfreiche Betreuung, für die konstruktiven Korrekturen und Verbesserungsvorschläge sowie die Unterstützung bei der Lösung auftretender Probleme.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Dr. med. Sebastian Hafner und Dr. med. Martin Wepler für die große Unterstützung bei der Datengewinnung und der Auswertung der Ergebnisse der Studie.

Ebenso gilt mein Dank Dipl.-Dok. (FH) Michael Tänzer für die große Hilfe bei der Erstellung der Datenbanken und anschließenden Datenverarbeitung.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern, meinen Geschwistern und bei Norbert Liebherr bedanken für Korrekturen und Anregungen, vor allem aber auch für ihre Geduld und ihr Verständnis.

LEBENSLAUF

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.