

**Aus der Klinik für
Nephrologie
der Medizinischen Fakultät der Charité-
Universitätsmedizin Berlin**

Dissertation

Regionale Zitrat-Antikoagulation bei der kontinuierlichen
veno-venösen Hämodialyse

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité-
Universitätsmedizin Berlin

von
Gitana Voß
aus Šiauliai / Litauen

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. St. Morgera
2. Prof. Dr. med. W. Pommer
3. Prof. Dr. med. Ch. Lehmann

Datum der Promotion: 28. August 2007

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. S. Morgera für die freundliche Überlassung des Themas „Regionale Zitrat-Antikoagulation bei der kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse“ und der hierbei gewährten großzügigen Unterstützung, die stetige und überaus intensive Betreuung sowie für die wissenschaftliche Anleitung und Beratung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit. Ferner danke ich Herrn Professor Dr. med. Hans-H. Neumayer, Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie am Campus Charité Mitte, für seine stets freundliche und kompetente Unterstützung.

Weiterhin danke ich den Chefarzten und Oberärzten der Intensivabteilungen der medizinischen Fakultät Charité, sowie sämtlichen Mitarbeitern dieser Abteilungen für die Möglichkeiten bei der Erfassung der Daten.

Desweiteren danke ich den Mitarbeitern der Dialyseabteilung und der Abteilung für Nephrologie.

Besonders bedanken möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Archivs der medizinischen Fakultät Charité und bei den Mitarbeitern der Universitätsbibliotheken.

Bei Frau Dr. Wegner, Mitarbeiterin des Instituts für medizinische Biometrie, bedanke ich mich sehr herzlich für die Beratung bei Fragen zur statistischen Auswertung der Daten.

Auch allen anderen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe sei für das angenehme Arbeitsklima gedankt.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung.....	8
1.1 Einführung in das Thema, Aufgabenstellung.....	8
1.2 Akutes Nierenversagen (ANV).....	10
1.2.1 Definition des akuten Nierenversagens und Indikationsstellung zur Nierenersatztherapie	11
1.3 Nierenersatztherapieverfahren	12
1.4 Thrombogenität bei der Nierenersatztherapie	15
1.5 Antikoagulanzen	17
1.5.1 Unfraktioniertes Heparin	17
1.5.2 Niedermolekulares Heparin (NMH)	25
1.5.3 Heparinoid-Danaparoid (Orgaran [®])	27
1.5.4 Prostaglandine	28
1.5.5 r-Hirudin	30
1.5.6 Antikoagulationsfreie Nierenersatztherapie	33
1.5.7 Regionale Antikoagulationsverfahren	33
1.5.7.1 Regionale Heparin-Antikoagulation mit Protamin.....	33
1.5.7.2 Regionale Zitrat-Antikoagulation	34
1.5.8 Zusammenfassung der Eigenschaften der Antikoagulanzen	45
2. Material und Methoden.....	47
2.1 Definition des akuten Nierenversagens	47
2.2 Datenerfassung	47
2.3 Nierenersatzprotokolle.....	49
2.3.1 Standard Nierenersatzprotokoll.....	49
2.3.2 Zitrat-Antikoagulationsprotokoll.....	49
2.3.2.1 Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD).....	50
2.3.2.2 Dialysatlösung für regionale Zitrat-Antikoagulation	50
2.3.2.3 Regionale Zitrat-Antikoagulation	51
2.3.2.4 Definition von Entgleisungen des Säure-Basen-Haushaltes unter regionaler Zitrat-Antikoagulation.....	53
2.3.2.5 Komplikationen und Management während der regionalen Zitrat- Antikoagulation	53
2.4 Statistik	55

3. Ergebnisse	57
3.1 Demographische und klinische Daten	57
3.1.1 Nierenersatztherapie in den Intensivabteilungen (ITS)	57
3.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung der Studienpopulation	58
3.1.3 Akutes und chronisches Nierenversagen.....	59
3.1.4 Diuretikatherapie und Urinausscheidung	60
3.1.5 SAPS II zu Beginn der Nierenersatztherapie	60
3.1.6 Sympathomimetika.....	61
3.1.7 Kreatinin- und Harnstoffwerte	62
3.1.8 Ätiologie des akuten Nierenversagens.....	63
3.1.9 Dauer der Nierenersatztherapie.....	65
3.1.10 Sterblichkeitsrate.....	65
3.2 Antikoagulation	66
3.2.1 Antikoagulanzen.....	66
3.2.2 Filterlaufzeit mit Heparin-, Zitrat- und Zitrat-Heparin-Antikoagulation	67
3.2.3 Antikoagulation und Filterlaufzeit in den einzelnen Intensivbereichen.....	68
3.2.4 Filterlaufzeit in Abhängigkeit von der Heparindosierung.....	72
3.2.5 Filterlaufzeit in Abhängigkeit vom Kalziumwert im postfilter Blut	73
3.2.6 Thrombozytenzahlen bei der Heparin- und Zitrat-Antikoagulation.....	75
3.3 Nebenwirkungen während der regionalen Zitrat-Antikoagulation	78
3.3.1 Kalziumwerte (Hyperkalzämie, Hypokalzämie).....	79
3.3.1.1 Gesamtkalzium.....	79
3.3.1.2 Das ionisierte Kalzium im systemischen Blutkreislauf.....	86
3.3.1.3 Das ionisierte Kalzium im postfilter Blut	88
3.1.4 Mittlere Kalziumwerte während der Nierenersatztherapie mit regionaler Zitrat- Antikoagulation	89
3.3.2 pH- und HCO ₃ -Werte (metabolische Alkalose und metabolische Azidose)	90
3.4 Mittlere Behandlungskosten bei Verwendung von Heparin, Zitrat und Zitrat-Heparin ..	93
4. Diskussion	95
4.1 Antikoagulation in der kontinuierlichen Nierenersatztherapie.....	95
4.2 Nierenersatztherapieverfahren mit der regionalen Zitrat-Antikoagulation-eine aktuelle Literaturübersicht.....	96
4.3 Filterlaufzeit während der Heparin- und Zitrat-Antikoagulation.....	101
4.4 Mittlere Behandlungskosten bei Verwendung von Heparin-, Zitrat- und Zitrat-Heparin- Antikoagulation	106
4.5 Thrombozytopenie bei der Heparin-Antikoagulation.....	107
4.6 Nebenwirkungen der Zitrat-Antikoagulation.....	107
4.6.1 Metabolische Alkalose und metabolische Azidose	108

4.6.2 Hypokalzämie bei der Zitrat-Antikoagulation.....	110
4.6.3 Zitratmetabolismus bei Leberinsuffizienz, Hyperkalzämie bei der Zitrat- Antikoagulation.....	113
5. Zusammenfassung.....	117
6. Literaturverzeichnis	119
Lebenslauf.....	127
Erklärung.....	128

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated clotting time
ANV	Akutes Nierenversagen
aPTT	Activated partial thromboplastin time
ATIII	Antithrombin III
BE	Base excess
Ca ⁺⁺	Kalzium
Cl	Chlor
CNV	Chronisches Nierenversagen
CRRT	Continuous renal replacement therapy
CVVH	Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse
CVVHDF	Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase
HCO ₃	Bikarbonat
HD	Intermittierende Hämodialyse
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
HWZ	Halbwertszeit
iCa ⁺⁺	Ionisiertes Kalzium
ITS	Intensivstation
K	Kalium
LDH	Laktatdehydrogenase
Mg	Magnesium
n	Anzahl
Na	Natrium
NMH	Niedermolekulares Heparin
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OP	Operation
p	Signifikanzniveau
PF4	Platelet-Faktor 4
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
SD	Standardabweichung
SLED	Slow extended daily dialysis
UFH	unfraktioniertes Heparin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung

„Ich Gitana Voß, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Regionale Zitrat-Antikoagulation bei der kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse selbst verfasst und keine andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten habe.“

20.12.2006