

1. Einleitung

1.1 Einführung in das Thema, Aufgabenstellung

Die kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT = continuous renal replacement therapy) wird in zunehmendem Maße für das Management des akuten Nierenversagens bei kritisch kranken Patienten angewendet. Die CRRT gilt besonders bei kreislaufinstabilen Patienten als Behandlungsverfahren der ersten Wahl (Metha et al. (1990, 1996)).

Eines der Hauptprobleme aller extrakorporalen Nierenersatztherapieverfahren stellt die hohe Thrombogenität dieser Systeme dar. Eine effiziente Antikoagulation des extrakorporalen Blutkreislaufs ist jedoch für die Gewährleistung eines problemlosen Ablaufs der Nierenersatztherapie entscheidend. Ein häufiges Thrombosieren des Systems führt nicht nur zu einer insuffizienten Entgiftung des Patienten, sondern ist auch mit hohen Blutverlusten verbunden.

Heparin ist das am häufigsten benutzte Antikoagulans. Es ist einerseits sehr effizient, birgt auf der anderen Seite jedoch eine Reihe von Risiken. Das Heparin wird systemisch appliziert und führt sowohl im extrakorporalen Kreislauf als auch im Organismus zu einer Gerinnungshemmung. Dies ist bei Patienten mit aktiver Blutung oder Blutungsneigung (z.B. Trauma, Operationen, gastrointestinale Blutungen usw.) besonders kritisch. In bis zu 30% der Fälle ist Heparin mit dem Risiko lebensbedrohlicher hämorrhagischer Komplikationen assoziiert (Pinnick et al. (1983)). Ein weiteres Problem stellt zudem die wachsende Zahl an Patienten mit heparininduzierten Thrombozytopenien (HIT Typ II) dar, bei denen selbst der Verdacht auf das Vorliegen dieser Erkrankung eine Kontraindikation für die Gabe von Heparin darstellt.

Im Laufe der letzten Jahre wurden große Anstrengungen unternommen, um alternative Präparate zu entwickeln. Hierzu zählten die niedermolekularen Heparine, die Prostaglandine (Prostazyklin, Iloprost), der Serin-Proteinase-Inhibitor Nafamostat oder die rekombinanten direkten Thrombininhibitoren (Hirudin und Analoga).

Aufgrund vielfältiger Nebeneffekte und Einschränkungen fand keine dieser Präparate eine breite Akzeptanz.

Der Gebrauch von Zitrat als Antikoagulans ist eine altbekannte und sehr effiziente Methode um eine ausschließlich regionale, auf den extrakorporalen Kreislauf begrenzte Antikoagulation zu erzielen (Pinnick et al. (1983); van der Meulen et al. (1992)). Das Verfahren geriet zunächst in Vergessenheit, da es wiederholt zu hypokalzämisch induzierten kardialen Problemen (Herzrhythmusstörung) geführt hatte. Der Grund dafür lag darin, dass das ionisierte Kalzium nicht routinemäßig bestimmt werden konnte, da damals die technischen Möglichkeiten noch nicht bestanden.

In den letzten Jahren erlebte die regionale Zitrat-Antikoagulation eine Renaissance. Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten konnten auch den Nutzen der Zitrat-Antikoagulation bei der CRRT demonstrieren (Mehta et al. (1990); Ward und Mehta (1993)).

Die antikoagulatorischen Effekte erzielt Zitrat durch Komplexierung mit freien Kalziumionen. Kalzium ist ein essentieller Kofaktor für eine Vielzahl von Gerinnungsfaktoren. Wird dem Blut Kalzium entzogen, so kann die Gerinnungskaskade nicht mehr ablaufen. Der Vorteil einer ausschließlich extrakorporalen Antikoagulation macht dieses Verfahren für den intensivpflichtigen und blutungsgefährdeten Patienten besonders attraktiv.

Die regionale Zitrat-Antikoagulation birgt jedoch auch potentielle Risiken. Diese beinhalten im wesentlichen Entgleisungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt.

Das Ziel dieser Doktorarbeit war die Inzidenz metabolischer Entgleisungen sowie die Filterlaufzeiten unter Heparin-, Zitrat- und Zitrat-Heparin-Antikoagulation in einem großen klinischen Kollektiv prospektiv zu untersuchen.

1.2 Akutes Nierenversagen (ANV)

Das akute Nierenversagen ist durch eine rasche Abnahme der Nierenfunktion gekennzeichnet, die über Stunden oder Tage anhält und prinzipiell reversibel ist. Diese führt zu Retention harnpflichtiger Substanzen, Störung des Flüssigkeitshaushaltes und der Elektrolythomöostase.

In Abhängigkeit von den Ursachen wird das ANV folgendermaßen unterteilt:

- Prärenales ANV
- Intrarenales ANV:
 - a) Interstitielle Schädigung
 - b) Tubuläre Schädigung
 - c) Glomeruläre Schädigung
 - d) Schädigungen der renalen Gefäße
- Postrenales ANV

Das prärenale Nierenversagen ist pathophysiologisch durch ein vermindertes effektives Blutvolumen mit Abfall der renalen Perfusion charakterisiert. Die Ursachen können Exsikkose, Flüssigkeitsverluste (z.B. Blutung, Verbrennungen), Herzinsuffizienz oder ein septisches Geschehen sein. Die Tubuluszellen und Glomeruli sind zunächst intakt, werden aber bei protrahiertem Verlauf ebenfalls geschädigt.

Das intrarenale Nierenversagen kann vielfältige Ursachen haben. Medikamente können zu interstitiellen und tubulären Schäden im Rahmen allergisch-toxischen Reaktionen führen (Rossert (2001)). Zu den bekanntesten Medikamenten zählen nichtsteroidale Antiphlogistika, zahlreiche Antibiotika (Sulfomethoxazol / Trimetoprim, Aminoglykoside, Methicillin), Röntgenkontrastmittel sowie zahlreiche Zytostatika. Kollagenosen, Vaskulitiden und andere immunologische Erkrankungen können zu glomerulären, vaskulären und interstitiellen Schäden führen. Diese können langsam progressieren oder auch rapid progressiv zu einem akuten Nierenversagen führen. Primäre Glomerulonephritiden können sich ebenfalls als akutes Nierenversagen manifestieren. Zu den selteneren Ursachen zählen Neoplasien (z.B. Plasmozytom),

das hämolytisch-urämische Syndrom, Cholesterinembolien, Hyperkalzämien oder Infekte (z.B. Leptospirose, Hanta-Viren).

Dem postrenalen ANV liegt ursächlich eine Obstruktion im renalen Ausflusstrakt zugrunde (z.B. Obstruktion der Ureteren durch ein Steinleiden, Blutgerinnsel, Harnblasenkarzinom, Obstruktion der Urethra, gynäkologische Neoplasie).

Verlauf des ANV:

Der Verlauf eines ANV kann in drei Phasen gegliedert werden:

1. Initialphase (asymptomatisch, Symptome des Grundleidens)
2. Phase des manifesten Nierenversagens (Verminderung der glomerulären Filtrationsrate mit progredientem Anstieg der Retentionswerte)
3. diuretische oder polyurische Phase (steigende Urinvolumina und Abfall der harnpflichtigen Substanzen)

Im Rahmen des akuten Nierenversagens kann es unabhängig von der Ätiologie zu bedrohlichen Störungen der Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Wasserstoffionenbilanz kommen, die eine Nierenersatztherapie erforderlich machen.

1.2.1 Definition des akuten Nierenversagens und Indikationsstellung zur Nierenersatztherapie

Eine einheitliche Definition des akuten Nierenversagens existiert derzeit nicht. Die Diagnose wird anhand klinischer sowie laborchemischer Parameter gestellt.

Die Indikation für die Nierenersatztherapie ist bei folgenden Zuständen gegeben (Böhler (2003)):

- therapierefraktäre Hyperkaliämie
- Zeichen der urämischen Intoxikation (Perikarditis, Pleuritis, Encephalopathie)

- therapierefraktäre Überwässerung trotz Gabe von Diuretika
- Oligurie / Anurie trotz adäquatem Blutdruck
- Anstieg des Kreatinins auf das doppelte des Ausgangswertes

1.3 Nierenersatztherapieverfahren

Im Volksmund wird die Nierenersatztherapie als „Dialyse“ bezeichnet. Der Begriff „Dialyse“ stammt aus dem griechischen und heißt übersetzt „Auflösung“. Heute wird mit dem Begriff Dialyse der Ersatz der exkretorischen Nierenfunktion bei akuter und chronischer Nierenfunktionsstörung mittels Diffusion gemeint. Sie dient der Eliminierung von harnpflichtigen Substanzen, Wasser und anderen Stoffwechselendprodukten aus dem Organismus und dem Ausgleich der metabolischen Azidose.

Es wurden eine Reihe von Blutreinigungsverfahren entwickelt. Alle gemeinsam haben zum Ziel, die Konzentration der im Stoffwechsel produzierten Stoffe mit der kontinuierlichen oder intermittierenden Blutreinigungstherapie dauerhaft unterhalb der toxischen Grenze zu halten.

Bei der Behandlung von akutem Nierenversagen können im Wesentlichen folgende Verfahren eingesetzt werden:

- kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD)
- kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH)
- kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF)
- intermittierende Hämodialyse
- „slow extended daily dialysis“ (SLED)
- intermittierende Hämofiltration (HD)

Der Stofftransport basiert auf folgenden zwei Mechanismen:

- Diffusion

- Konvektion

Nachfolgend werden die Hämodialyse, die Hämofiltration und die Hämodiafiltration kurz exemplarisch beschrieben.

Hämodialyse

Zu den Hämodialyse-Behandlungsverfahren auf den Intensivstationen gehören die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD), die intermittierende Hämodialyse (HD) oder die „slow extended daily dialysis“ (SLED), die eine Sonderform der intermittierenden Hämodialyse darstellt und durch lange Dialyselaufzeiten (8-14 h) bei niedrigerem Blut- und Dialysatfluss charakterisiert ist.

Der Stoffaustausch findet durch Diffusion über semipermeable Dialysatormembranen statt, die das Blut der Patienten vom Dialysat trennt.

Die treibende Kraft ist der Konzentrationsgradient zwischen den Flüssigkeiten. Um das Konzentrationsgefälle möglichst groß zu halten, werden Blut und Dialysat im Gegenstrom geführt und das Dialysat nach einem Durchfluss verworfen.

Im Blut zirkulierende, gelöste Stoffe diffundieren passiv ohne Beteiligung des Lösungsmittels von der Flüssigkeit mit hoher Konzentration zu der mit niedriger Konzentration. Allerdings können nur Stoffe den Dialysator passieren, deren Molekulargewicht kleiner als die Ausschlußgrenze der Membran ist. Auf diese Weise werden urämische Toxine aus dem Blut entfernt und ein Elektrolyt- und Säure-Basen-Ausgleich zwischen Blut und Dialysat erreicht.

Neben der gewünschten Elimination urämischer Toxine kommt es jedoch auch zu einem Verlust wichtiger Moleküle, wie z.B. Bikarbonat, Spurenelemente, Aminosäure und Glukose. Diese müssen in balanzierter Form substituiert werden.

Hämofiltration

Die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) gehört zu den Hämofiltrations-Verfahren.

Die im Blut zirkulierenden, gelösten Stoffe werden ausschließlich durch Konvektion aus dem Blut eliminiert. Der Dialysator dient als Filter und selektiert die Stoffe je nach Membrangröße. Der erforderliche Druckgradient kann durch Überdruck auf der Blutseite oder Unterdruck auf der Filtratseite des Dialysators erzeugt werden.

Das abgepreßte Filtrat wird durch eine sterile Elektrolytlösung ersetzt. Diese Substitution kann vor (Prädilution) oder hinter dem Hämofilter (Postdilution) erfolgen.

Hämodiafiltration:

Die kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF) gehört zu den Hämodiafiltrations-Verfahren.

Der Massentransport gelöster Stoffe durch die Membran beinhaltet eine diffusive und eine konvektive Komponente, die beide einen starken Einfluss auf die Dialysatorclearance ausüben.

Die diffusive Komponente ist vor allem für die Eliminierung der Kleinmoleküle von Bedeutung, für deren Entfernung durch reine Konvektion sehr hohe Filtratflüsse notwendig wären. Maßgebend für den diffusiven Stofftransport ist das Produkt aus Membranpermeabilität und -oberfläche.

Die konvektive Komponente spielt beim Transport der größeren Moleküle die entscheidende Rolle, bei denen die Membranpermeabilität mit zunehmendem Molekulargewicht rasch abnimmt. Die Effektivität des konvektiven Stofftransportes wird durch die Filtrationsrate und den Siebkoeffizienten bestimmt.

1.4 Thrombogenität bei der Nierenersatztherapie

Der Kontakt von Blut mit fremden Oberflächen führt einerseits zur Thrombozytenadhäsion und -aggregation und andererseits zur Kontaktaktivierung der endogenen plasmatischen Gerinnungskaskade (Bild 1.1) über die Faktoren VII, XI, IX, VIII zum Faktor X.

Die Plättchenaktivierung, erkennbar an der Sekretion von Plättchenfaktor 4, β -Thromboglobulin und Thromboxan A₂, bewirkt die Exposition negativ geladener Phospholipide auf die Plättchenmembran, an die sich der aktivierte Faktor Xa, Faktor Va und Prothrombin binden.

In Gegenwart von Kalziumionen wird dadurch Thrombin aus Prothrombin gebildet. Thrombin konvertiert Fibrinogen zu Fibrin und Fibrinopeptid A. Nach Stabilisierung durch Faktor XIII und Kontraktion bildet Fibrin den Gerinnungsthrombus.

Thrombin bildet andererseits ein Komplex mit seinem natürlichen Inhibitor Antithrombin III, den Thrombin-Antithrombin-Komplex.

Die Thrombusbildung bei der Nierenersatztherapie ist ein dynamischer Vorgang, der nicht direkt gemessen werden kann. Er beinhaltet Interaktionen zwischen Dialysemembran, Blutplättchen sowie Proteinen und wird zusätzlich durch die Strömungsverhältnisse und „in vivo“ durch die Patientenbedingungen und Medikation beeinflusst.

Intrinsische Gerinnungskaskade

⇓

XII ⇒ XIIa

⇓ (Ca ++)

XI ⇒ ⇒ ⇓ ⇒ ⇒ XIa

⇓ (Ca ++)

IX ⇒ ⇒ ⇓ ⇒ ⇒ IXa

⇓

Extrinsische Gerinnungskaskade

⇓

⇓

⇓

⇓

(Ca ++), VIII → ⇓

⇓

⇓

VIIa ← ← VII

⇓

⇓

X ⇒ ⇒ ⇒ ⇒ Xa

⇓

Prothrombin ⇒ Thrombin

⇓

(Ca ++), V → ⇓

⇓

Fibrinogen ⇒ Fibrin

⇓

XIII → ⇓

⇓

Gerinnungsthrombus

Bild 1.1: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade.

1.5 Antikoagulanzen

Nierenersatztherapieverfahren sind nur dann möglich, wenn die Gerinnungsneigung des Blutes bei Kontakt mit fremden Oberflächen unterbunden wird (Ouseph and Ward (2000)).

Zur Zeit werden folgende Antikoagulationen in der Nierenersatztherapie eingesetzt:

1. Unfraktioniertes Heparin
2. Niedermolekulares Heparin (z. B. Fragmin[®])
3. Heparinoid-Danaparoid-Natrium (z. B. Orgaran[®])
4. Prostaglandin (z. B. Epoprostenol[®], Ilomedin[®])
5. r- Hirudin (z. B. Refludan[®], Lepirudin[®], Argatroban[®])
6. Nierenersatztherapie ohne Antikoagulation
7. Regionale Heparin-Antikoagulation mit Protamin
8. Regionale Zitrat-Antikoagulation

1.5.1 Unfraktioniertes Heparin

Unfraktioniertes Heparin ist das am häufigsten genutzte Antikoagulans. Heparin wurde 1916 von dem amerikanischen Medizinstudenten McLean (1916) aus der Leber eines Hundes isoliert. Das Heparin wird heute aus Lungengewebe von Rindern oder aus der Darmmukosa von Schweinen extrahiert.

Heparin ist ein saures Mukopolysaccharid, ein Gemisch aus Glykosaminoglykane unterschiedlicher Kettenlänge. Das Molekulargewicht liegt zwischen 3 bis 30 kDa.

Heparin entfaltet seine Wirkung durch Bindung an Antithrombin III (ATIII). Der Komplex hemmt Thrombin, was zur Inaktivierung des Faktors Xa führt.

Die Plasmahalbwertszeit des Heparins beträgt ca. 60 bis 90 Minuten. Die Eliminierung von Heparin erfolgt über Leber und Niere. Bei Niereninsuffizienz oder schwerer Leberschädigungen verlängert sich die Halbwertszeit des Heparins.

Antidot: Protaminsulfat oder -chlorid wird langsam i. v. im Verhältnis 1:1 zur letzten Heparindosis gegeben. Es neutralisiert sofort die Heparinwirkung (Kontrolle der Thrombinzeit). Die Antagonisierung ist nicht unproblematisch, da bei Überdosierung des Protamins, dieser selbst antikoagulatorische Eigenschaften entfaltet.

Die antikoagulative Wirkung wird mit Hilfe der aPTT („activated partial thromboplastin time“) oder als „Bed-side“ Test mittels der ACT („activated clotting time“) bestimmt. Eine gute Koagulation zeigt sich durch eine Zunahme der Ausgangswerte von aPTT oder ACT um das 1,5 bis 2-fache.

Die Heparinabgabe kann entweder kontinuierlich oder intermittierend erfolgen. Bei der kontinuierlichen Applikation wird in der Regel zunächst ein Heparinbolus appliziert (Aufsättigungsdosis), gefolgt von einer konstanten Heparininfusion während der Nierenersatztherapie. Die kontinuierliche Applikation des Heparins ist die gängigste Form der Antikoagulation auf Intensivstationen. Sie liefert eine gleichmäßigere Gerinnungshemmung.

Bei der intermittierenden Verabreichung werden eine oder mehrere Bolusdosen verabreicht. Eine intermittierende Verabreichung zeichnet sich durch abwechselnde Unter- und Überantikoagulation aus und wird vornehmlich in der chronischen Dialyse verwendet (Kostensparnis durch Vermeidung von Heparinpumpen und Schlauchsystem) (Mingardi et al. (1984)).

Für die Behandlung intensivpflichtiger Patienten mit akutem Nierenversagen wird vorwiegend die kontinuierliche Heparinapplikation eingesetzt.

Nach Böhler (2003) werden für die kontinuierlichen Nierenersatztherapieverfahren folgende Therapieempfehlungen gegeben. Dabei sind die Patienten nach Blutungsrisiken unterteilt (siehe Tabelle 1.1).

Indikation	Dosierung von unfraktioniertem Heparin während kontinuierlicher Hämodialyse und Hämofiltration	
Patient ohne erhöhtes Blutungsrisiko	2500-5000 IE Bolus initial, dann 10-15 IE/kg/h	im venösen Schlauch: aPTT 60-80s oder ACT > 250s
Patient bei erhöhtem Blutungsrisiko	ohne Bolus 100-500 IE/h (heparinarme Antikoagulation)	Normalwert für aPTT im arteriellen Schlauch; im venösen Schlauch < 60s

ACT - activated clotting time, Normalbereich 90-140 s;

aPTT - aktivierte partielle Tromboplastinzeit, Normalbereich 23-36 s

Tabelle 1.1: Dosierung von unfraktioniertem Heparin während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie nach Böhler (2003).

Das Ziel bei niedrigdosiertem Heparin (heparinarme Antikoagulation) ist, durch Verabreichung möglichst geringer Heparinmengen unter intensiver Überwachung der Wirkung, den Ausgangswert der aPTT bzw. der aktivierten Gerinnungszeit um 20% bis 50% anzuheben. Niedrigdosiertes Heparin hat sich als gute Methode der Antikoagulation bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko bewährt (Böhler (2003)).

Nebenwirkungen des unfraktionierten Heparins

Die häufigste Komplikation des unfraktionierten Heparins ist die Blutung. In bis zu 25%-50% der Fälle ist Heparin mit dem Risiko hämorrhagischer Komplikationen assoziiert (Ward und Mehta (1993), van de Wetering et al. (1996), Hertel (2000)). Das Blutungsrisiko scheint unabhängig von der Heparindosierung zu sein. Zahlreiche Autoren berichten über Blutungsepisoden bei niedrigdosiertem Heparin von bis zu 50% (van de Wetering et al. (1996); Schwarz und Port (1981)). Die Sterblichkeitsrate aufgrund von Heparin assoziierten Blutungen liegt bei bis zu 15% (van de Wetering et al. (1996)).

Blutungen unter Heparin können sich in Form von Ekchymosen, Epistaxis, Schleimhautblutungen (z.B. Zahnfleischblutung, perianale Blutungen), Blutungen im gastrointestinalen Bereich, im zentralen Nervensystem (Subduralhämatom), im Retroperitoneum oder auch im Mediastinum manifestieren. Die Neigung zur Blutung scheint durch Urämie assoziierte Defekte der Thrombozytenfunktion mit eingeschränkter Thrombozytenaggregation sowie urämischer Endothelläsionen begünstigt zu werden (Hertel (2000)).

Die Autoren Schwarz und Port (1979) definierten ein besonders hohes Blutungsrisiko bei folgenden Patientenkollektiven:

1. Patienten, die vor der Nierenersatztherapie bereits eine manifeste Blutung aufweisen
2. Patienten nach chirurgischen Eingriffen oder schweren Verletzungen
3. Patienten, die bereits innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Nierenersatztherapie Blutungskomplikationen aufweisen

Bellomo und Mitarbeiter (1993) erweiterten diese Liste um folgende Patientengruppen:

1. Patienten mit einer Thrombozytenzahl kleiner als 60.000 / μ l
2. Patienten mit einer aPTT größer als 60 Sekunden
3. Patienten mit einem Protrombin größer als 2
4. Patienten mit spontanen Blutungen
5. Das Vorliegen von disseminierter intravasaler Koagulation

Eine weitere klinisch sehr bedeutsame Nebenwirkung des unfraktionierten Heparins stellt die heparininduzierte Thrombozytopenie dar. Dabei werden zwei Varianten unterschieden:

a) Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ I (HIT Typ I)

Die HIT Typ I ist durch eine milde, nur kurzzeitig anhaltende Thrombozytopenie (100.000 / μ l bis 150.000 / μ l, selten 50.000 / μ l) charakterisiert. Sie entsteht in den ersten Behandlungstagen und ist auf eine vorübergehende Aktivierung der Thrombozyten zurückzuführen. Die Heparinbehandlung kann in der Regel fortgeführt werden. Die Inzidenz der heparininduzierten Thrombozytopenie Typ I wird mit 10% bis 20% angegeben (Brieger et al. (1998); Warkentin et al. (1998)).

b) Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT Typ II)

Die HIT Typ II ist eine ernsthafte immunologisch vermittelte Thrombozytopenie (Warkentin et al. (1998); Warkentin and Barkin (1999)). Sie ist durch das Auftreten von venösen und arteriellen Thromben (Zerebrovaskuläre Thrombose, Myokardinfarkten, Arm- und Beinvenenthrombosen, Phlegmasia coerulea dolens) gekennzeichnet.

Der HIT Typ II tritt typischerweise 5 bis 10 Tage nach Beginn einer Heparinbehandlung ein. Richtungsweisend ist ein Abfall der Thrombozyten um mehr als 50% oder ein Abfall auf Werte von 50.000 / μ l und weniger. Ohne Unterbrechung der Heparintherapie wird sich die Thrombozytenzahl nicht normalisieren.

Pathophysiologisch liegt der HIT Typ II eine Komplexbildung aus Antikörper und Antigen zugrunde. Die Antikörper sind üblicherweise vom Typ IgG (HIT Antikörper). Das Antigen besteht aus einem Komplex aus Heparin, welches an Thrombozytenfaktor 4 (PF4) gebunden ist. Die Immunkomplexe von PF4, Heparin und Antikörper aktivieren Plättchen Fc γ IIa-Rezeptoren. Dadurch werden die Blutplättchen aktiviert. Dies führt zur kontinuierlichen Freigabe von PF4 von den Plättchen und zu PF4-Heparin-Komplexbildung. Auf diese Weise entsteht ein sich fortsetzender Zyklus von Plättchenverbrauch und Bildung von auf Plättchen basierenden Mikropartikeln mit starken prokoagulanten Eigenschaften (Warkentin et al. (1998); Warkentin and Barkin (1999)). Siehe hierzu Bild 1.2.

Die HIT II kann zur Verbrauchskoagulopathie führen. Die Letalität des HIT Typs II liegt bei 25% (Brieger et al. (1998)). Die Häufigkeit der heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II wird mit 2% bis 30% angegeben (Brieger et al. (1998)).

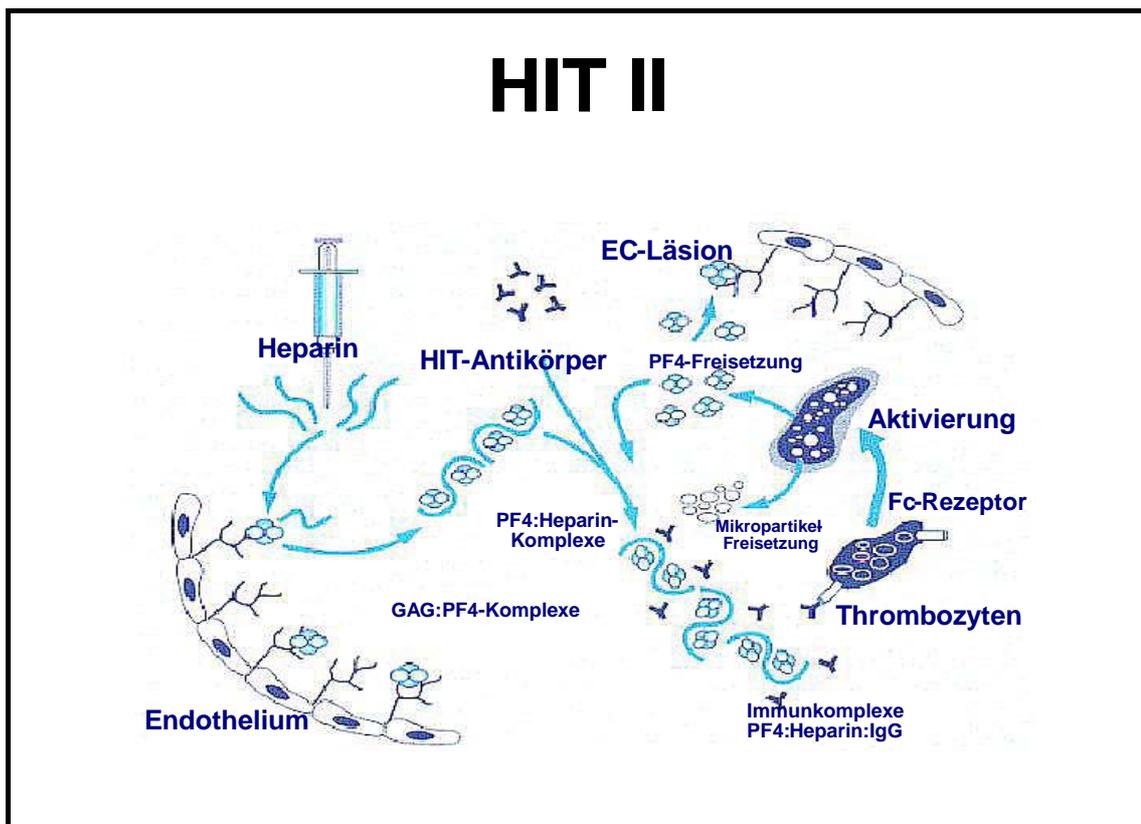


Bild 1.2: Schematische Darstellung der Wirkung von HIT II Antikörper (Brieger et al. (1998)).

Bei klinischem Verdacht auf eine heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II muss die Heparin-gabe unmittelbar eingestellt werden und eine Labordiagnostik angestrebt werden.

Derzeit stehen zur Diagnostik des HIT Typs II folgende Labortests zur Verfügung (Kleinschmidt et al. (1999)): Heparin induzierter Aktivierungstest (HIPA), Heparin-PF4-ELISA, C-14-Serotonin Freisetzungstest. Das Prinzip dieser Tests ist in Tabelle 1.2 zu sehen. Unglücklicherweise ist keine dieser Untersuchungsarten für die Diagnose von HIT II hundertprozentig zuverlässig (Warkentin et al. (1998)).

Test	Prinzip	Sensitivität	Spezifität
Heparin-induzierter Aktivierungstest (HIPA)	gewaschene Thrombozyten eines gesunden Spenders werden mit Heparin agglutiniert	93%	88%
Heparin-PF4-ELISA	Enzymatischer Antikörpertest gegen Heparin/PF4-Komplexe	69-97%	86%
C-14-Serotonin Freisetzungstest	Markierte Thrombozyten eines gesunden Spenders werden mit Heparin inkubiert. Bei einer Thrombozytenaktivierung kommt es zu einer Freisetzung des markierten Serotonins	88-99%	81-100%

Tabelle 1.2: Labortests des HIT Typs II nach Kleinschmidt et al. (1999)

Bei der immunologisch vermittelten Thrombozytopenie muss eine notwendige systemische Antikoagulation mit Alternativpräparaten durchgeführt werden. Gemieden werden sollten die niedermolekulare Heparine, da diese in über 90% der Fälle immunologische Kreuzreaktionen aufweisen. Auch bei der Verwendung des Danaparoid-Natrium (Orgaran[®]) sollte bedacht werden, dass in bis zu 10% Kreuzreaktionen (in vitro) auftreten können (Böhler (2003)) (dennoch ist Orgaran[®] für die Behandlung bei HIT Typ II zugelassen!).

Weitere, wenn auch für den kritisch kranken Patienten weniger relevante Nebenwirkungen des Heparins sind:

- Dyslipidämie
- Osteoporose
- Allergie
- Hautnekrosen
- Anstieg von Serumtransaminasen (GOT, GPT), LDH, Lipase
- Schmerzkrisen
- Leukopenie

Die Kosten für unfraktioniertes Heparin sind sehr niedrig. Sie betragen ca. 3 €/Tag.

1.5.2 Niedermolekulares Heparin (NMH)

Heparin mit niedrigem Molekulargewicht besteht aus Fragmenten von unfraktioniertem Heparin, die durch einen enzymatischen oder chemischen Depolymerisationsprozess oder Fraktionierung hergestellt werden. Das mittlere Molekulargewicht beträgt etwa 5 kDa.

Das niedermolekulare Heparin bindet Antithrombin III zur Steigerung der Inhibition des Faktors Xa. Ihm fehlt jedoch die für die Thrombinaktivität notwendige zweite Bindungssequenz.

Die Bioaktivität der NMH wird als Ausdruck der Aktivität von Anti-Xa mit Hilfe eines chromogenen Substrates gemessen. Die Aktivität wird in Anti-Xa oder Anti-aPTT-Einheiten angegeben. 160 Anti-Xa-E NMH entsprechen etwa der Wirkung von 1 mg unfraktioniertem Heparin.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 3 bis 4 Stunden.

Niedermolekulare Heparine werden zu 50% renal eliminiert und sie sind nicht hämofiltrierbar. Beim ANV verlängert sich die Halbwertszeit der NMH erheblich, so dass die Dosierung reduziert werden muss. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Bei schweren Blutungskomplikationen kann Protaminchlorid (1 mg Protaminchlorid neutralisiert 100 Anti-Faktor-Xa-E) versucht werden. Aufgrund der schweren Steuerbarkeit der NMH werden NMH nicht zur routinemäßigen Antikoagulation der extrakorporalen Nierenersatztherapieverfahren bei intensivpflichtigen Patienten eingesetzt.

Tabelle 1.3 zeigt die aktuelle Dosisempfehlung für den Einsatz von NMH bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie.

Indikation	Dosierung vom Fragmin [®] während kontinuierlicher Hämodialyse und Hämofiltration	
Patient ohne erhöhtes Blutungsrisiko	Bolus 30-35 IE/kg, danach 10-15 IE/kg/h	anti-Xa Zielspiegel 0,5 IE/ml
Patient bei erhöhtem Blutungsrisiko	Bolus 5-10 IE/kg, danach 4-5 IE/kg/h	anti-Xa Zielspiegel 0,2-0,3 IE/ml max. 0,4 IE/ml

Tabelle 1.3: Fragmindosierung während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie nach Böhler (2003).

Das Nebenwirkungsprofil der niedermolekularen Heparine ähnelt dem des unfraktionierten Heparins, wenn auch in deutlich milderer Ausprägung. Die heparinspezifischen Nebenwirkungen wie Thrombozytopenien und Blutungen wurden nur vereinzelt beobachtet. Es liegt eine geringere Induktionsrate der heparininduzierten Thrombopenie Typ II vor.

Kosten für das niedermolekulare Heparin (Fragmin[®]) liegen bei ca. 15 €/Tag.

1.5.3 Heparinoid-Danaparoid (Orgaran®)

Danaparoid ist ein Heparinoid mit niedrigem Molekulargewicht und ist ein höchst selektiver Inhibitor von Faktor Xa. Es besteht aus einer Mischung von Heparansulfaten (85%), Dermatansulfaten (10%) und Chondroitinsulfaten (5%). Heparin und NMH sind nicht enthalten. Analog zu den NMH muss zum Dosismonitoring die Faktor Xa Aktivität bestimmt werden.

Danaparoid ist eine alternative Antikoagulation bei Patienten mit HIT Typ II. Danaparoid hat eine niedrige Kreuzreaktion mit HIT Antikörpern. Danaparoid zeigt in vitro in ca. 10% der Fälle eine allergische Kreuzreaktion gegenüber Heparin (Böhler (2003)). 6,5% der HIT-Patienten entwickelten eine erneute Thrombopenie nach dem Einsatz von Danaparoid (Tardy-Poncet (1999)).

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 24 Stunden. Die Elimination erfolgt vorwiegend renal. Bei Niereninsuffizienz ist die HWZ auf bis zu 31 Stunden verlängert. Danaparoid ist nicht hämofiltrierbar. Ein Antidot existiert nicht.

Aufgrund der langen Halbwertszeit, dem fehlenden Antidot und der schweren Steuerbarkeit, ist das Danaparoid kein ideales Antikoagulans für die kontinuierliche Nierenersatztherapie.

Tabelle 1.4 gibt die aktuelle Dosisempfehlung.

Dosierung vom Danaparoid während kontinuierlicher Hämodialyse und Hämofiltration	
Bolus 2500 IE/kg i.v., danach 600IE/h für 4h, 400 IE/h für 4h, danach 2-600 IE/h	anti-Xa Zielspiegel 0,5 bis 1 IE/ml im venösen Schlauch

Tabelle 1.4: Dosierung von Danaparoid während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie nach Böhler (2003).

Kosten für das Danaparoid (Orgaran[®]) betragen ca. 132 bis 326 €/Tag.

1.5.4 Prostaglandine

Im Wesentlichen werden für die Antikoagulation der Nierensatztherapieverfahren zwei Prostaglandine eingesetzt: Prostaglandin PGI₂ - Prostacyclin (Epoprostenol[®]) und Prostaglandin PGE₂-Iloprost (Ilomedin[®]).

Iloprost (PGE₂) ist ein chemisch stabiles, synthetisches Carbazyklinderivat des natürlich vorkommenden Prostacyclins (PGI₂). Es unterscheidet sich vom PGI₂ darin, dass zwischen C₁₈ und C₁₉ eine Dreifachbindung besteht, dass C₁₆ eine Methylgruppe trägt und dass der Enolsauerstoff durch eine Methengruppe ersetzt wird.

Natürliche und synthetische Prostaglandine hemmen die Thrombozytenaggregation sowie durch aktivierte Thrombozyten verursachte Leukozytenaktivierung und Leukozytenadhäsion. Die Wirkung entsteht durch Bindung an Prostaglandin-Thrombozyten-Rezeptoren. Hierdurch wird die Adenylatcyclase aktiviert, was zu einem intrazellulären Anstieg des cAMP (zyklisches Adenosin-Monophosphat) führt. Dies senkt die zytosolische Kalziumkonzentration und reduziert die Exposition fibrinogenbindender Rezeptoren (Grant und Goa (1992)). Die Prostaglandine gehören zu den Vasodilatoren.

Die Plasmahalbwertszeit von Prostacyclin liegt bei ein bis drei Minuten und die von Iloprost liegt bei 20 bis 30 Minuten. Wegen der kurzen Halbwertszeit muss die Infusion vor Dialysebeginn eingesetzt werden und über die gesamte Zeit der Nierenersatztherapie andauern. Die Applikation erfolgt direkt in den arteriellen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs.

Die Dosierung für das Prostacyclin liegt bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie bei 4 ng/kg/min (Böhler (2003)). Beim Iloprost liegt die Dosierung bei 0,5-2 ng/kg/min. Dosismonitoring bzw. Spiegelkontrollen sind nicht routinemäßig möglich.

Die Elimination erfolgt renal und biliär.

Die Prostaglandine werden oft mit Heparin kombiniert, um sowohl die Dosis der Prostaglandine als auch des Heparins zu reduzieren (Langenecker et al. (1994)).

Es sind keine metabolischen Komplikationen bekannt. Prostaglandine können bei der HIT Typ II eingesetzt werden.

Zu den Nebenwirkungen der Prostaglandine zählen:

1. Flush
2. Kopfschmerzen
3. Erbrechen
4. Hypotonie (wegen Vasodilatation)
5. Tachykardie
6. Blutung

Kosten für Prostaglandin (Ilomedin[®]) betragen ca. 110 bis 440 €/Tag.

1.5.5 r-Hirudin

Hirudin ist ein Polypeptid aus den Pharyngealdrüsen des Blutegels (*Hirudo medicinalis*). Die antikoagulatorische Wirkung des Hirudins ist lange bekannt. Bereits 1926 wurde Hirudin von Dr. Haas in Gießen als Antikoagulant bei den ersten Nierenersatztherapien am Menschen angewendet.

Hirudin ist ein direkter Thrombininhibitor. Hirudin reagiert mit Thrombin im Verhältnis 1:1 und bildet einen nichtkovalenten Komplex, der Thrombin direkt inhibiert. Hirudin blockiert das aktive Thrombinzentrum während der Formation des stoichiometrischen Komplexes (Kem (1999)).

Die Wirkung erfolgt, im Gegensatz zum Heparin, antithrombinunabhängig. Hirudin hat keine Wirkung auf Thrombozyten. Hirudin zeigt keine Kreuzallergie zu Heparin, induziert keine HIT und gilt bei Nierengesunden daher als Antikoagulans erster Wahl bei der HIT Typ II (Greinacher et al. (1999); Böhler (2003)).

Die antikoagulative Wirkung wird mit Hilfe der aPTT, der Ecarin-Gerinnungszeit oder den direkten Hirudinspiegel im Blut bestimmt. Nach Nowak und Bucha (1996) ist das Monitoring mit der Ecarin-Gerinnungszeit bzw. durch die direkte Hirudinbestimmung im Blut besser als das Monitoring mit der aPTT. Die Bestimmung der aPTT liefert einen nur unzuverlässigen Wert (Bild 1.3) (Nowak und Bucha (1996)).

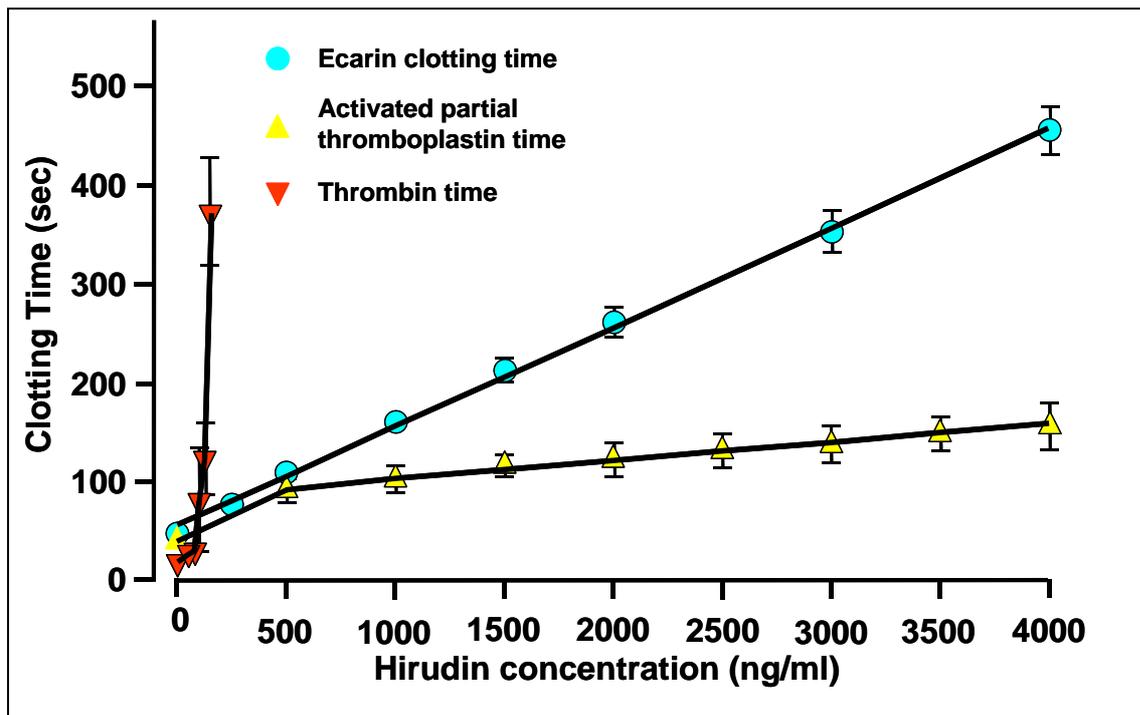


Bild 1.3: aPTT, Ecarin-Gerinnungszeit und Thrombinzeit in Abhängigkeit von Hirudinkonzentration nach Nowak und Bucha (1996).

Die Elimination des Hirudins erfolgt vorwiegend renal. Die Plasmahalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion beträgt 1 bis 3 Stunden. Bei Niereninsuffizienz verlängert sie sich bis auf das 100-fache (168 bis 316 Stunden).

Zusätzlich ist bekannt, dass in 40-44% der Behandlungen mit Hirudin Hirudin-Antikörper (IgG) auftreten (Böhler (2003)). Diese Antikörper reduzieren die Plasmaclearance und können so die Plasmahalbwertszeit sowie den antikoagulatorischen Effekt des Hirudins verlängern (Davenport, Mehta (2003)).

Es gibt kein Antidot für das Hirudin.

Obwohl Hirudin aus den oben genannten Gründen ungeeignet für den Einsatz bei nierenkranken Patienten ist, wurden dennoch mangels Alternativen Therapiestrategien für Antikoagulation des extrakorporalen Kreislaufs erarbeitet.

Tabelle 1.5 zeigt die heute gültigen Dosisempfehlungen.

Dosierung vom Hirudin während kontinuierlicher Nierenersatztherapie	
Bolus 0,005-0,01 mg/kg, wiederholen wenn aPTT fällt	Hirudinspiegel 0,5 -0,8 µg/ml, Ziel vom aPTT 50-60s

Tabelle 1.5: Hirudindosierung während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie nach Böhler (2003).

Die Hauptnebenwirkung stellt die Blutungskomplikation dar. Ebenfalls bekannt sind allergische Reaktionen auf das Hirudin.

Das Argatroban[®] ist ein neuer direkter Trombininhibitor mit einer Plasmahalbwertszeit von 39 bis 51 Minuten. Argatroban[®] wird vorwiegend hepatisch eliminiert. Bei reduzierter Leberfunktion ist die Plasmahalbwertszeit auf 181 Minuten verlängert. Argatroban[®] kumuliert nicht bei Niereninsuffizienz und die Plasmahalbwertszeit bleibt bei Nierenversagen unbeeinflusst (Kathiresan (2002); Böhler (2003)). Große Studien zur Anwendung von Argatroban[®] während der Nierenersatztherapie existieren derzeit jedoch noch nicht (Böhler (2003)).

Die Dosierung vom Argatroban[®] liegt bei 2 µg / kg / min. Die Wirkung kann mit Hilfe der aPTT überwacht werden (Zielbereich ist das 1,5 bis 3-fache der Norm). 2 Stunden nach Infusionsende ist die aPTT wieder normal (Böhler (2003)).

Kosten für r-Hirudin (Refludan[®]) betragen ca. 20 €/Tag.

1.5.6 Antikoagulationsfreie Nierenersatztherapie

Bei Patienten mit manifester Blutung oder Blutungsneigung ist die Gabe von Heparin oder anderen systemisch wirkenden Antikoagulationen nicht erwünscht. In diesen Fällen wird in einigen Zentren eine antikoagulationsfreie Nierenersatztherapie mittels intermittierender Kochsalzspülung durchgeführt.

Die Spülungen werden in Intervallen von ca. 30 Minuten mit 100 bis 250 ml Kochsalzlösung durch den Dialysator gegeben (Hertel et al. (2000)). Die Spülungen werden je nach Notwendigkeit öfter oder seltener durchgeführt. Während der Spülvorgänge wird der extrakorporale Kreislauf auf Thrombenbildung inspiziert und ggf. prophylaktisch das gesamte extrakorporale System einschließlich Dialysator ausgetauscht. (Hertel et al. (2000)).

Diese Methode ist sehr arbeitsintensiv und aufgrund des dennoch hohen Clotting-Risikos nur begrenzt einsetzbar (Tu und Ahmad (2000)).

1.5.7 Regionale Antikoagulationsverfahren

1.5.7.1 Regionale Heparin-Antikoagulation mit Protamin

Protamin ist ein Protein, dass sich mit Heparin bindet und so einen stabilen Komplex bildet. Jedes Milligramm Protamin neutralisiert etwa 100 Einheiten Heparin.

Bei der regionalen Heparin-Antikoagulation mit Protamin wird zunächst Heparin kontinuierlich in den arteriellen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs appliziert. Zur Neutralisierung des Heparins erhält der Patient eine an die Heparindosis adaptierte Menge Protamin in den venösen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs. Die Protamingabe erfolgt ebenfalls kontinuierlich und führt im Idealfall zur kompletten Inhibierung der Heparinwirkung (Maher et al. (1963)).

Die Heparinantagonisierung mit Hilfe von Protamin ist jedoch nicht unproblematisch. Protamin kann toxische (Leukopenie und Thrombozytopenie) und anaphylaktische Reaktionen (Hypotonus, Bradykardie, Dyspnoe) verursachen und wirkt bei Überdosierung selbst gerinnungshemmend. Zusätzlich besteht die Gefahr der postdialytischen Nachblutung durch Zerfall der Heparin-Protamin-Komplexe (Hampers et al. (1966)). Flanigan et al. (1987) berichten über Blutungen während oder nach der Nierenersatztherapie in 24% der Fälle der Heparin-Antikoagulation mit Protamin.

Das Verfahren der Heparinantagonisierung mittels Protamin hat sich im klinischen Alltag nicht bewährt und wird nicht mehr durchgeführt.

1.5.7.2 Regionale Zitrat-Antikoagulation

Der Gebrauch von Zitrat als Antikoagulans ist eine altbekannte und sehr effiziente Methode, um eine ausschließlich regionale Antikoagulation zu erzielen (Pinnick et al. (1983), van der Meulen et al. (1992)).

Zitrat ist als Trinatrium-Zitrat ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 + 2\text{H}_2\text{O}$) kommerziell erhältlich und hat ein Molekulargewicht von 294,1 Dalton. Die antikoagulatorischen Effekte erzielt Zitrat durch Komplexierung mit freien, ionisierten Kalziumionen (iCa^{++}). Das ionisierte Kalzium ist ein essentieller Kofaktor für eine Vielzahl von Gerinnungsfaktoren. Fehlt Kalzium, können diese Gerinnungsfaktoren nicht in ihre aktive Form überführt

werden und eine normale Gerinnung kann nicht stattfinden. Das Blut wird ungerinnbar (siehe Bild 1.4).

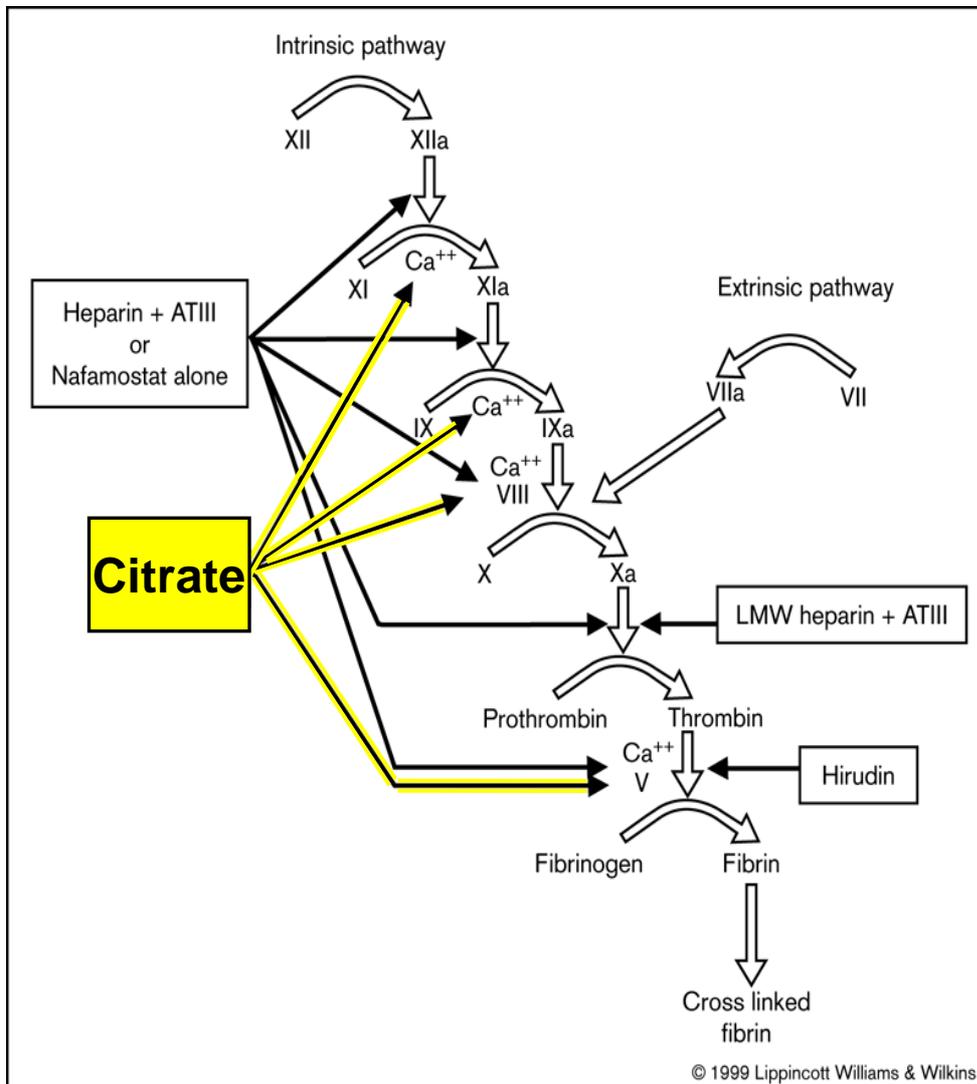


Bild 1.4: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade und der antikoagulativen Zitratwirkung.

Die gebildeten Kalzium-Zitrat-Komplexe werden je nach Hämofilter unterschiedlich gut filtriert (Macias (1996)). Besonders effektive Eliminationseigenschaften zeigen high flux Dialysatoren.

Freies und auch komplexiertes Zitrat, welches in den systemischen Kreislauf gelangt, werden vorwiegend in der Leber, aber auch in der Skelettmuskulatur und den Nieren unter Freisetzung von Bikarbonat zu CO_2 und H_2O metabolisiert. Das komplexierte Kalzium wird hierbei vom Zitrat abgespalten und freigesetzt.

Jedes Mol Zitrat wird gemäß der folgenden Formel zu drei Mol Bicarbonat metabolisiert.



Zitronensäure ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$) hat eine Halbwertszeit von ca. fünf Minuten. Der pH-Wert der Zitronensäure beträgt 7,4 (Flanigan et al. (1996)). Der Zitratmetabolismus (Zitronensäurezyklus) ist im Bild 1.5 zu sehen.

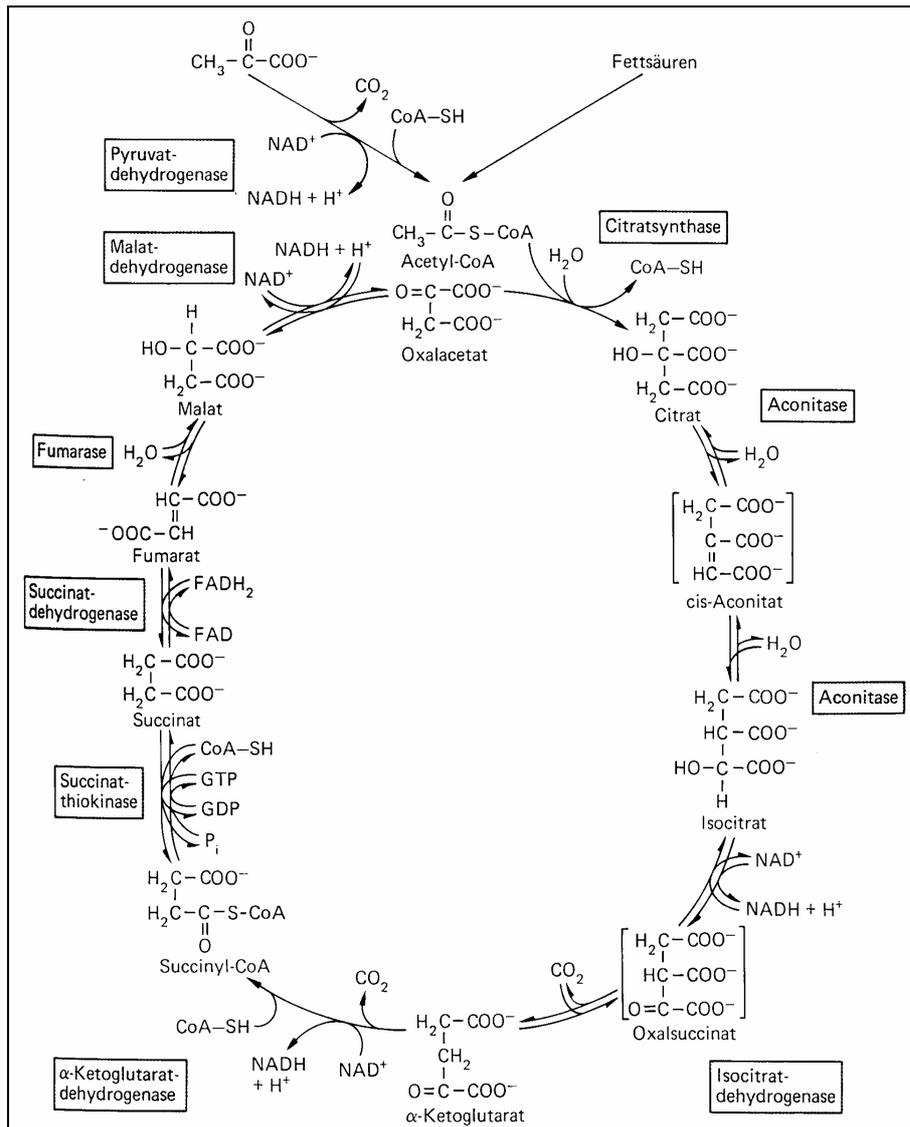


Bild 1.5: Zitratmetabolismus nach Löffler und Petrides (1988).

Zitrat ist ungiftig (Flanigan et al. (1996)). Die physiologische Zitratkonzentration im Blut liegt unter 1 mmol/l. In der Literatur wurden asymptotische Werte von über 40 mmol/l bei der Transfusionstherapie dokumentiert (Flanigan et al. (1996)). Die Leber ist in der Lage, eine bis zu 100-fach erhöhte Blut-Zitratkonzentration effektiv zu metabolisieren (Denlinger et al. (1976)).

Eine systemische Antikoagulation durch Zitrat tritt nicht auf.

Zur Antikoagulation des extrakorporalen Kreislaufs wird Zitrat in den arteriellen Schenkel appliziert. Die Steuerung der Zitratdosierung kann entweder über die Messung der aPTT oder auch durch Bestimmung des ionisierten Kalziums im postfilter Bereich erfolgen. Im klinischen Alltag hat sich die Bestimmung des Kalziums im postfilter Bereich durchgesetzt.

Die Effektivität der antikoagulatorischen Wirkung korreliert eng mit dem ionisierten Kalzium im postfilter Bereich. Calatzis und Mitarbeiter (2001) konnten zeigen, dass ab einem ionisierten Kalziumwert von $< 0,5$ mmol/l die Gerinnungszeit exponentiell zunimmt. Bei einem ionisierten Kalziumwert von $0,25$ mmol/l findet praktisch keine Gerinnung mehr statt (siehe Bild 1.6).

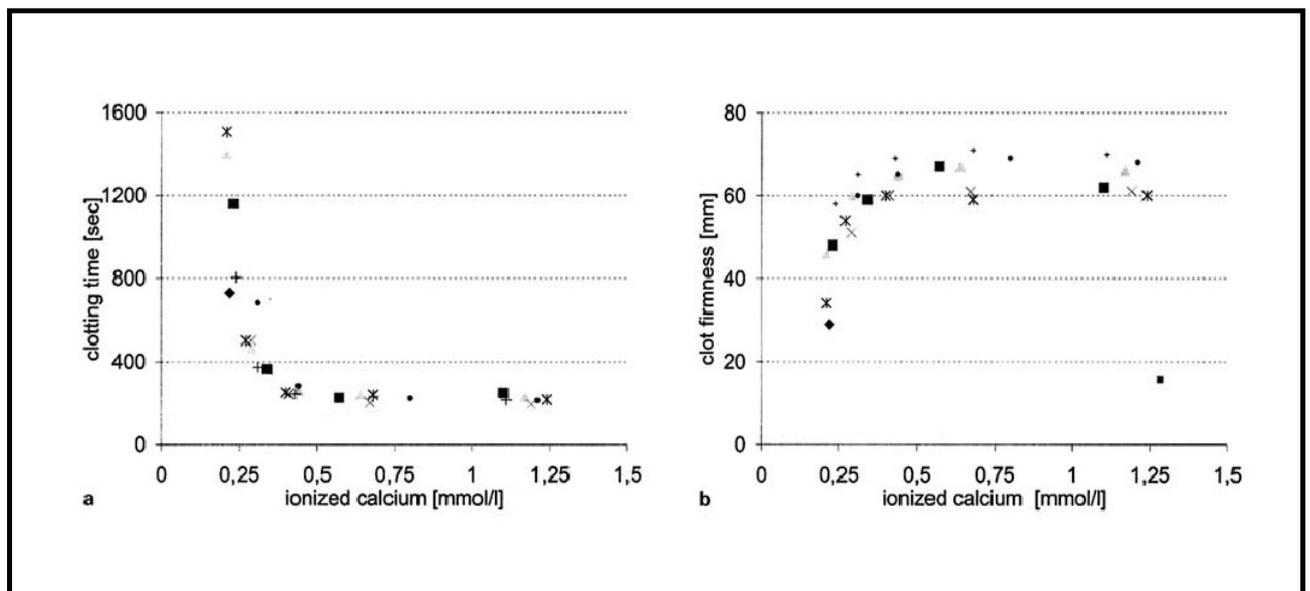


Bild 1.6: Abhängigkeit zwischen Gerinnungszeit und ionisiertem Kalzium (a) und zwischen Festigkeit des sich formierenden Thrombus und ionisiertem Kalzium (b) nach A. Calatzis et al. (2001).

Um ein Absinken der ionisierten Kalziumwerte im Körperkreislauf zu verhindern, ist unter regionaler Zitrat-Antikoagulation eine systemische Kalziumsubstitution zwingend erforderlich. Die Kalziumsubstitution erfolgt in der Regel über einen separaten zentralen Venenzugang. Die Kalziumgabe in den extrakorporalen Kreislauf sollte vermieden werden, um ein Clotting in den Schlauchsystemen zu verhindern.

Die Dosierung des Kalziums richtet sich nach dem Serum-Kalziumwert. Angestrebt werden Normalwerte.

Die regionale Antikoagulation mit Trinatrium-Zitrat stellt besondere Anforderungen an die zu verwendende Dialysatlösung. Diese beruhen auf metabolischen Nebenwirkungsprofilen des Trinatrium-Zitrats. Neben der derzeitigen experimentellen Untersuchung unterschiedlichster Dialysatlösungen werden diese auch bereits heute klinisch eingesetzt (von Brecht et al. (1986), Mehta et al. (1990,1993), Macias (1996), Böhler (2003)). Diese Dialysatlösungen sind nicht kommerziell erhältlich und müssen bislang noch auf Rezept von Apotheken oder der Industrie hergestellt werden. Um

metabolische Alkalose zu vermeiden ist die Bikarbonatpufferkonzentration in der Dialysatlösung oft reduziert. Einige Protokolle, so auch unseres, verwenden bikarbonatpufferfreie Dialysate. Die Kalziumkonzentration im Dialysat muss abgesenkt oder auf Null reduziert werden, um ein Clotting innerhalb des Filters zu vermeiden. Auch die Natriumkonzentration muss adaptiert werden. Da Zitrat als Trinatrium-Zitrat verabreicht wird, kommt es unter regionaler Zitrat-Antikoagulation zu einer deutlichen Natriumbelastung. Demzufolge muss die Natriumkonzentration des Dialysats reduziert werden. In der Tabelle 1.6 wird die Zusammensetzung der Dialysatlösung für die regionale Zitrat-Antikoagulation, die in der Universitätsklinik Charité Campus Mitte angewendet wird, gezeigt.

Zusammensetzung der Dialysatlösung für die regionale Zitrat-Antikoagulation	Konzentration
Natrium	117 mmol/l
Magnesium	1,5 mmol/l
Chlorid	122 mmol/l
Kalium	2 mmol/l

Tabelle 1.6: Zusammensetzung der Dialysatlösung für die regionale Zitrat-Antikoagulation.

Abbildung 1.7 zeigt schematisch den Aufbau der in der Universitätsklinik Charité Campus Mitte eingesetzten regionalen Zitrat-Antikoagulation. Als Nierenersatzmodus wird die kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse eingesetzt.

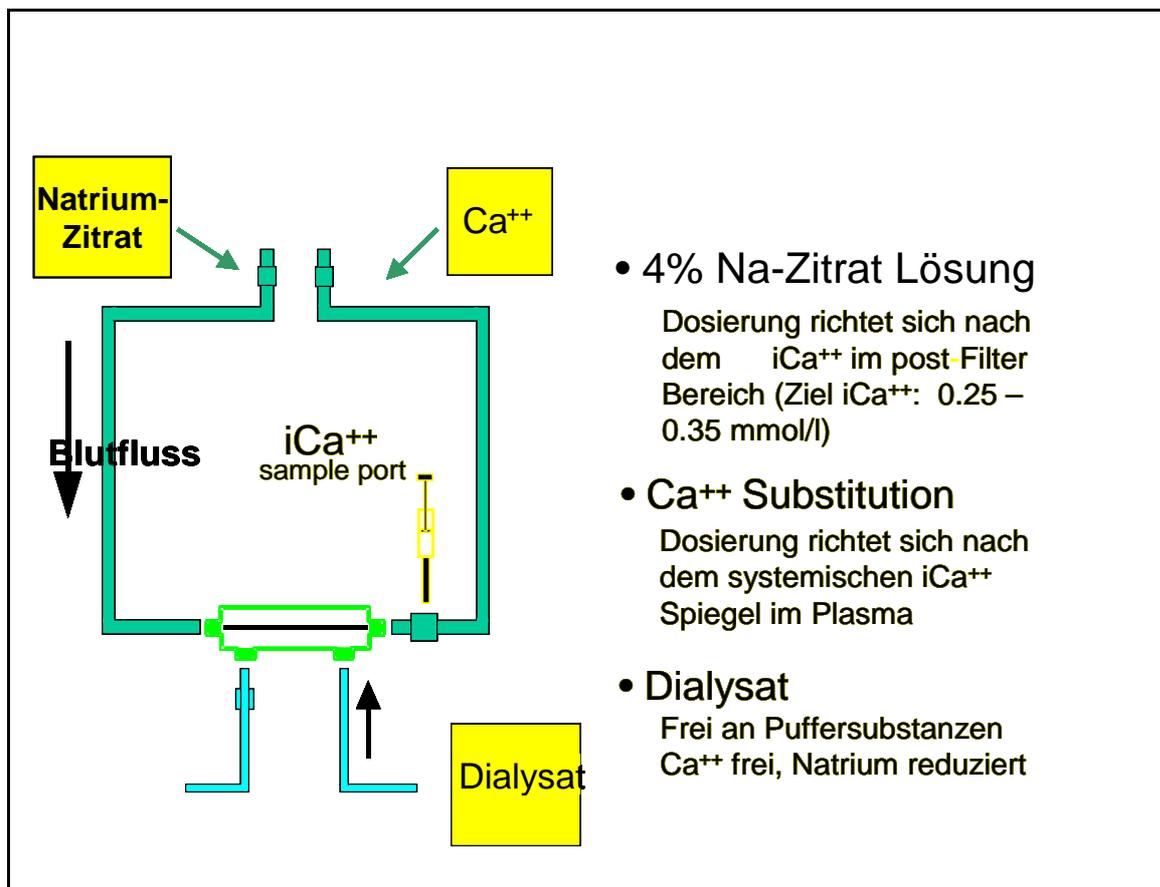


Bild 1.7: Schematische Darstellung der regionalen Zitrat-Antikoagulation der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Universitätsklinik Charité Campus Mitte.

Nebenwirkungen der regionalen Antikoagulation mit Zitrat

□ Metabolische Alkalose:

Zitrat wird vorwiegend hepatisch zu HCO_3^- metabolisiert. Das Risiko einer metabolischen Alkalose steigt insbesondere bei Verwendung von Dialysaten mit Bikarbonat oder Bikarbonatäquivalenten (Laktat / Acetat).

Die Kompensationsmechanismen des Organismus gegen Alkalose sind schlechter entwickelt als gegen Azidosen. Die metabolische Alkalose im Rahmen der regionalen Zitrat-Antikoagulation wird durch schrittweise Erhöhung des Dialysatzumsatzes (bei Einsatz von Dialysaten mit erniedrigter oder fehlender Pufferlösung) oder Vergrößerung der Dialysator austauschfläche behandelt. Nur in Ausnahmefällen wird eine ansäuernde Maßnahme wie HCl-Infusion (7,5%, 2 mmol/ml) verwendet. Durch die Erhöhung des Dialysatflusses bzw. Vergrößerung der Austauschfläche werden vermehrt Kalzium-Zitrat-Komplexe aber auch Bikarbonat eliminiert. Durch den Zitrat- und Bikarbonatverlust kommt es rasch zu einer Stabilisierung des Säure-Basen-Haushaltes (Macias (1996), Böhler (2003)).

□ Hypokalzämie und Hyperkalzämie:

Serum Kalzium setzt sich aus drei Fraktionen zusammen (Denlinger et al. (1976)):

- 47% ionisiertes Kalzium (iCa^{++})
- 40% Protein-Kalzium-Komplex (Ca_{Prot})
- 13% andere diffuse Kalzium-Komplexe (Ca_{R})

Diese Fraktionen sind dynamisch. Die Temperatur, der pH-Wert des Serums und die Proteinkonzentration spielt eine Rolle im Metabolismus des ionisierten Kalziums (Denlinger et al. (1976)).

Im Bild 1.8 wird schematisch die Entstehung der Hypokalzämie und Hyperkalzämie während der Zitratdialyse dargestellt. Zitrat bindet Kalzium (Chelatbildung), wodurch eine Hypokalzämie entstehen kann. Die Hyperkalzämie entwickelt sich bei einer Metabolisierungsstörung des Zitrats. Wird das Zitrat in der Leber nicht oder nur verzögert abgebaut (z.B. beim Leberversagen), so kumuliert Zitrat als Kalzium-Zitrat-Komplex im Blut und führt zu einem Anstieg des Gesamtkalziums. Das ionisierte Kalzium ist hierbei normal oder erniedrigt.

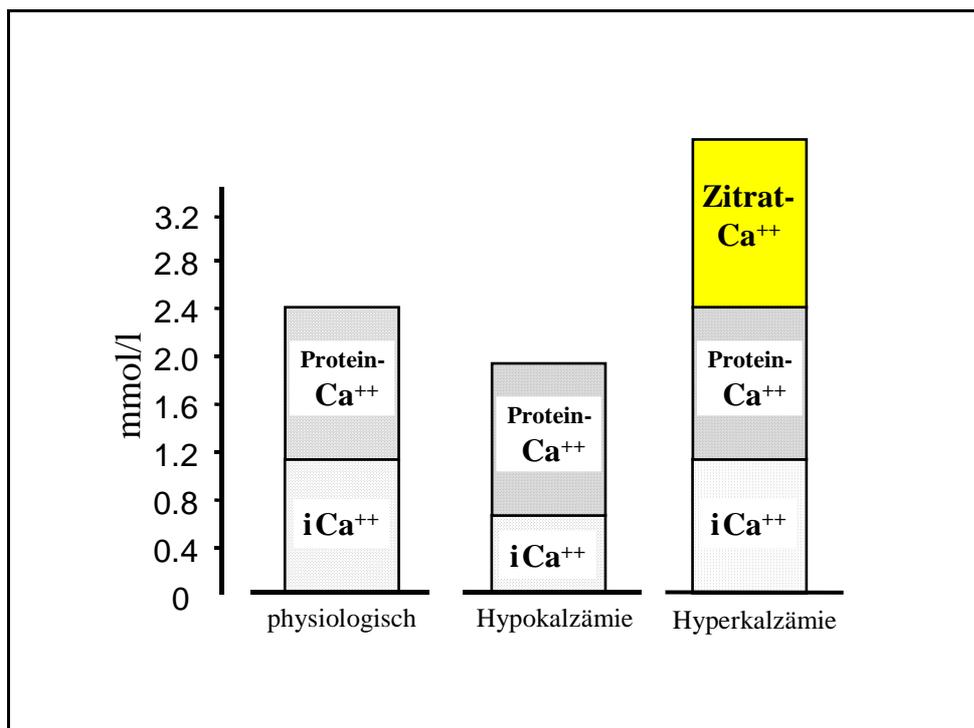


Bild 1.8: Hypokalzämie und Hyperkalzämie im Plasma während der regionalen Zitrat-Antikoagulation.

Geringfügige Hypokalzämien sind oft asymptomatisch. In schweren Fällen können durch Hypokalzämie folgende Symptome entstehen: Parästhesien, Muskelkrämpfe, Tetanie, Übelkeit, Hypotension, QT-Verlängerung. Bei ausgeprägter Hypokalzämie können Arrhythmien entstehen, was zu Herzstillstand und Tod führen kann.

Bei Vorliegen einer Leberinsuffizienz wird Zitrat nur verzögert metabolisiert. Bei hoher Zitratbelastung kann es daher zu einer Kumulation von Zitrat kommen, welche vorwiegend in Form von Kalzium-Zitrat-Komplexen erfolgt.

Als Folge der erhöhten Zitrat-Kalzium-Komplexe kommt es zu einem Anstieg des Plasma-Gesamtkalziums (freies ionisiertes Kalzium + proteingebundenes Kalzium + zitratgebundenes Kalzium). Dabei bleibt freies Kalzium an Zitrat gebunden und das ionisierte Kalziumniveau fällt. Die Gesamtkalziumwerte sind normal oder erhöht (Abramson und Niles (1999)). Wegen einer Beeinträchtigung des Zitratmetabolismus wird bei der Nierenersatztherapie mit Leberinsuffizienz die Zitratlösung niedriger dosiert.

Die Bedeutung der Hyperkalzämie bei der Zitratdialyse ist unklar, da meist nicht das ionisierte Kalzium erhöht ist sondern das Gesamtkalzium.

□ Hypernatriämie (Na >150 mmol/l)

Bei der Anwendung von Trinatrium-Zitrat kann es zur Natriumbelastung mit Natriumkumulation kommen.

Über Hypernatriämie wurde in vielen Studien, wie in denen von Brecht (1986), Dhondt et al. (2000) und Tolwani et al. (2001), berichtet. Die Autoren beobachteten hierbei keine ernsthaften Komplikationen aufgrund von Hypernatriämie.

Um Hypernatriämie im Rahmen der regionalen Antikoagulation mit Zitrat zu verhindern, werden natriumarme Dialysate verwendet.

□ Leukopenie

Aufgrund von Leukozytendegranulation und Komplementaktivierung kann sich in sehr seltenen Fällen eine Leukopenie unter Zitrat-Antikoagulation entwickeln (Seaton et al. (1983), Wiegmann et al. (1988), Janssen et al. (1993), Böhler et al. (1996), Bos et al. (1997)).

Kosten für Natrium-Zitrat und Kalzium: ca. 19 €/Tag.

1.5.8 Zusammenfassung der Eigenschaften der Antikogulanzen

In den Tabellen 1.7 und 1.8 sind die Eigenschaften und Tageskosten der verschiedenen Antikoagulanzen zusammengestellt.

Antikoagulation	Inhibition, Wirkung	HWZ	Elimination	Steuerung	Antidot	Dialysierbar
Unfraktioniertes Heparin	Inb. F IIa,Xa über ATIII; Thrombozyten	1-1,5 Std.	Leber, renal	aPTT und ACT	Protamin	nein
Niedermolekulares Heparin	Inhibition von F Xa über ATIII	3-4 Std.	50 % renal	Anti-F-Xa-Aktivität	Protamin	nein
Danaparoid	Inhibition von F Xa, weniger FIIa	24 Std., bei Niereninsuff. 31 Std.	50% renal	Anti-F-Xa-Aktivität	kein	nein
r- Hirudin	Inhibition des Thrombins	1-3 Std., bei Niereninsuffizienz 168-316 Std.	renal	aPTT, Ecarin-Zeit, Hirudinspiegel im Blut	kein	ja
Zitrat	Chelat-Bildung mit Kalzium		in der Leber zu Bicarbonat metabolisiert	Ca ⁺⁺ im postfilter Bereich, Na-Zitrat, aPTT	kein	1/3 ja
Prostaglandin	Inhibition der Thrombozytenaggregation	Prostacyclin <3 min, Iloprost 20-30 min	Leber, renal	keine	kein	40-60% ja

Tabelle 1.7: Eigenschaften der Antikoagulanzen.

Antikoagulation	Tageskosten
Unfraktioniertes Heparin	ca. 3 €/Tag
Niedermolekulares Heparin (Fragmin [®])	ca. 15 €/Tag
Danaparoid (Orgaran [®])	ca. 132-326 €/Tag
r- Hirudin (Refludan [®])	ca. 9-18 €/Tag
Trinatrium-Zitrat und Kalzium	ca. 19 €/Tag
Prostaglandin (Ilomedin [®])	ca. 110-443 €/Tag

Tabelle 1.8: Vergleich der Tageskosten der Antikoagulanzen.