

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Demographische und klinische Daten

##### 3.1.1 Nierenersatztherapie in den Intensivabteilungen (ITS)

Die in dieser Studie aufgenommenen Patienten wurden in sechs Abteilungen für Intensivtherapie der Medizinischen Fakultät, Universitätsklinik Charité Campus Mitte behandelt.

Die Verteilung der Patienten mit Nierenersatztherapie pro Station ist in Tabelle 3.1a dargestellt.

INTENSIVSTATION	ANZAHL	PROZENT
Allgemein-anästhesiologische Intensivstation (ITS I)	47 Patienten	20,1%
Kardiologisch-internistische Intensivstation (ITS II)	32 Patienten	13,7%
Anästhesiologisch-kardiochirurgische Intensivstation (ITS III)	83 Patienten	35,5%
Neurologische Intensivstation (ITS IV)	7 Patienten	3,0%
Allgemein-chirurgische Intensivstation (ITS V)	21 Patienten	9,0%
Internistisch-infektiologische Intensivstation (ITS VI)	44 Patienten	18,8%

Tabelle 3.1a: Anzahl der Patienten mit Nierenersatztherapie auf den jeweiligen Intensivstationen.

Tabelle 3.1b zeigt die Verteilung der in dieser Studie aufgenommenen Patienten mit Nierenersatztherapie auf den einzelnen Intensivstationen. Zusätzlich wird der prozentuale Anteil der Patienten mit akutem Nierenversagen bezogen auf die Gesamtpatientenzahl dargestellt.

STATION	NIERENERSATZ-THERAPIE	PROZENT
ITS I	47 Patienten	4,7%
ITS II	32 Patienten	3,0%
ITS III	83 Patienten	6,4%
ITS IV	7 Patienten	1,8%
ITS V	21 Patienten	3,1%
ITS VI	44 Patienten	4,4%

Tabelle 3.1b: Anzahl der Patienten mit Nierenersatztherapie sowie der prozentuale Anteil von ANV-Fällen bezogen auf die Gesamtzahl aller behandelten Patienten pro Intensivstation im Zeitraum April 2001 bis März 2002.

### 3.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung der Studienpopulation

In dieser Studie wurden insgesamt 234 Patienten aufgenommen, bei denen eine kontinuierliche Nierenersatztherapie angewendet wurde. Das Patientenkollektiv bestand zu 68% aus Männern und zu 32% aus Frauen.

Die Patienten waren zwischen 24 und 93 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug  $67 \pm 13$  Jahre (Median = 70 Jahre). Die Altersverteilung ist dem Bild 3.1 zu entnehmen.

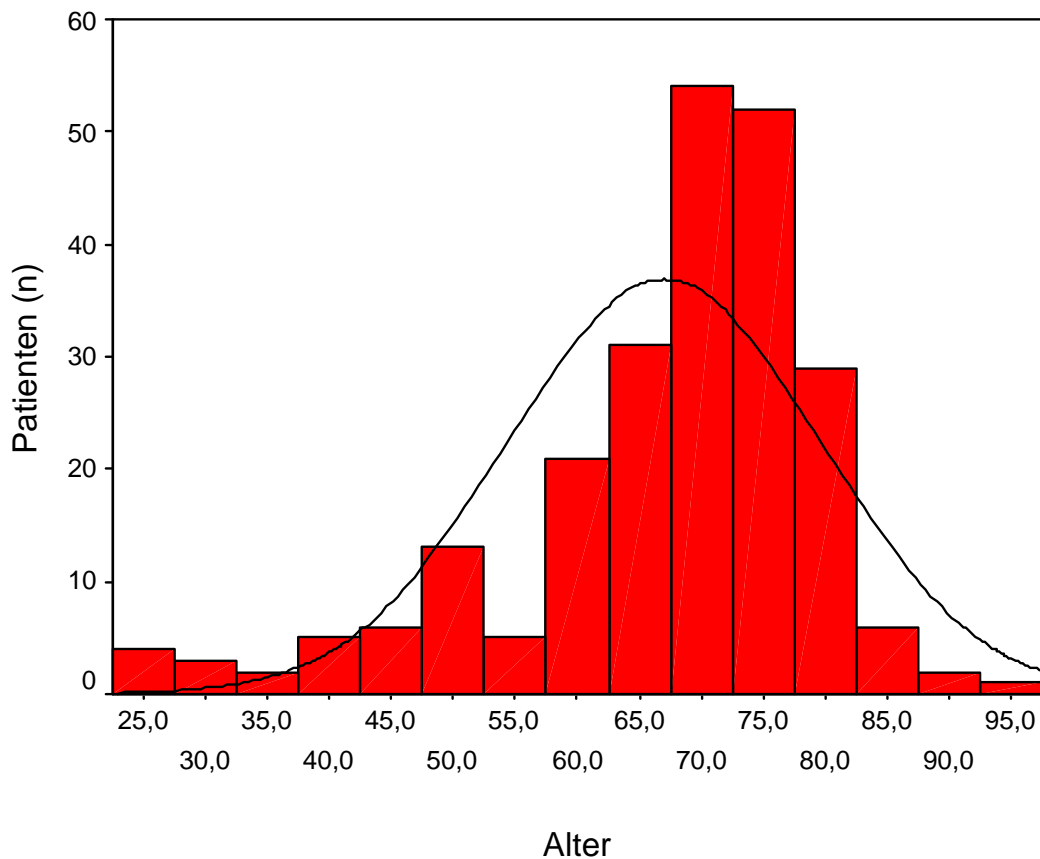


Bild 3.1: Altersverteilung der Studienpopulation.

### 3.1.3 Akutes und chronisches Nierenversagen

Vor der Aufnahme auf die Intensivstation (ITS) litten 25 Patienten (10,7%) an einem dialysepflichtigen chronischen Nierenversagen (CNV). Diese wurden von der weiteren deskriptiven und statistischen Auswertung ausgeschlossen. Es wurden 209 Patienten (89,3%) aufgrund eines akuten Nierenversagens (ANV) behandelt. Bei 31 Patienten (14,8%) mit akutem Nierenversagen bestand ein dialysepflichtiges Nierenversagen auch bei der Verlegung von der Intensivstation fort.

### **3.1.4 Diuretikatherapie und Urinausscheidung**

Von 209 Patienten mit ANV erhielten 147 Patienten (70%) eine diuretische Therapie vor der Nierenersatztherapie. Die mittlere Furosemid-Dosis vor der Nierenersatztherapie betrug  $227 \pm 221$  mg innerhalb der letzten 24 Stunden und  $77 \pm 84$  mg innerhalb der letzten 6 Stunden vor Therapiebeginn. 29 Patienten (19,7%) erhielten zusätzlich Spironolacton (mittlere Dosierung  $65 \pm 69$  mg/Tag).

Bei 80 Patienten (38%) mit akutem Nierenversagen lag die Urinproduktion in den letzten 6 Stunden vor dem Beginn der Dialyse unter 100 ml.

Betrachtet man die letzten 24 Stunden vor Beginn der Nierenersatztherapie, so zeigten 25 Patienten eine Urinmenge unter 100 ml und 46 Patienten eine Urinproduktion zwischen 100 ml und 500 ml.

### **3.1.5 SAPS II zu Beginn der Nierenersatztherapie**

Der SAPS II-Mittelwert aller Patienten mit akutem Nierenversagen betrug  $48 \pm 13$  (Median = 47). Abbildung 3.2 zeigt die genaue Verteilung.

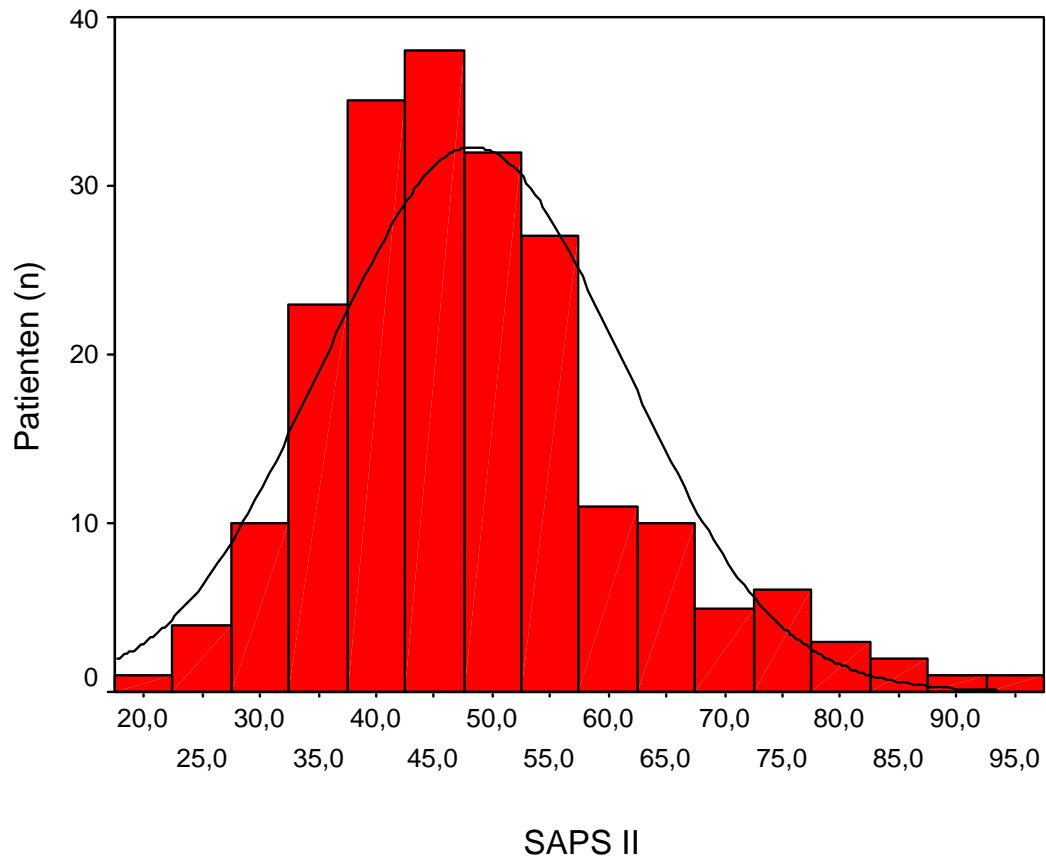


Bild 3.2: SAPS II-Werte Verteilung zu Beginn der Nierenersatztherapie.

### 3.1.6 Sympathomimetika

189 Patienten (90%) mit akutem Nierenversagen erhielten Sympathomimetika vor dem Beginn der Nierenersatztherapie. Tabelle 3.2 zeigt die mittlere Dosis der eingesetzten Sympathomimetika.

Sympathomimetikum	Dosis
Adrenalin	0,18 ± 0,19 µg/kg/min
Noradrenalin	0,23 ± 0,23 µg/kg/min
Dopamin	3,7 ± 2,9 µg/kg/min
Dobutamin	4,7 ± 3,4 µg/kg/min
Perfan	3 ± 2,9 µg/kg/min

Tabelle 3.2: Die mittlere Dosis der eingesetzten Sympathomimetika.

### 3.1.7 Kreatinin- und Harnstoffwerte

Der mittlere Kreatininwert unmittelbar vor Nierenersatztherapie betrug  $3,1 \pm 1,79$  mg/dl (Median = 2,8 mg/dl). Der Harnstoff lag bei  $138 \pm 72,2$  mg/dl (Median = 128 mg/dl).

Bild 3.3 zeigt die Verteilung der Kreatininwerte vor Therapiebeginn.

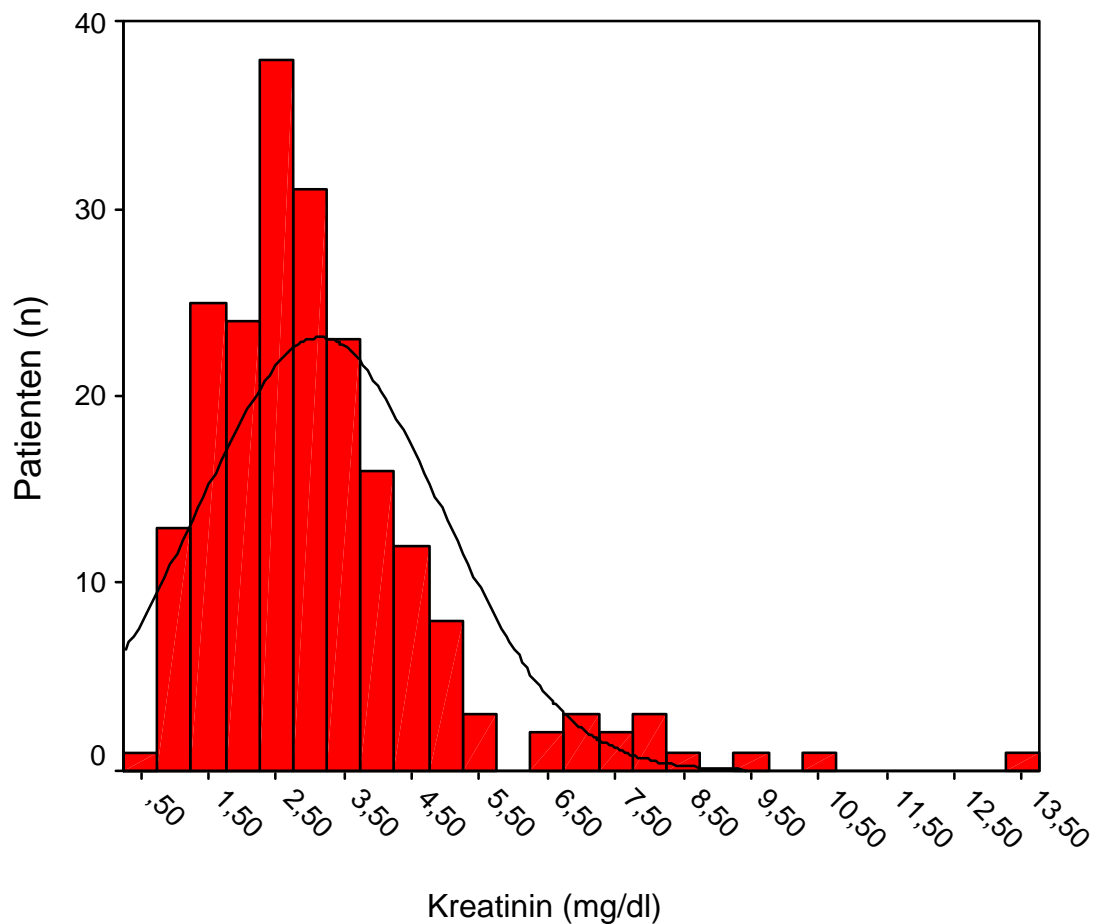


Bild 3.3: Kreatinin bei Beginn der Nierenersatztherapie.

### 3.1.8 Ätiologie des akuten Nierenversagens

Die Hauptursachen für Entwicklung des akuten Nierenversagens waren:

- operative Eingriffe bei 126 Patienten (60%). In 22 Fällen (17%) hat sich hieraus ein septisches Geschehen entwickelt.
- primäre Sepsis bei 50 Patienten (24%)
- kardiopulmonale Dekompensation bei 22 Patienten (11%)

Tabelle 3.3 gibt eine Übersicht über die Ursachen der akuten Niereninsuffizienz.

Gründe für das akute Nierenversagen		Zahl	Prozent
Operationen		126	60%
1	Aortokoronare-Bypass OP	86	68%
2	Klappenersatz OP	28	22%
3	Aortaaneurysma OP	5	4%
4	Magen oder Darm OP	4	3%
5	Nephrektomie	3	2%
Primäre Sepsis		50	24%
Kardiopulmonale Dekompensation		22	11%
Chemotherapie		3	1,4%
Autoimmunerkrankung		2	1,0%
Pankreatitis		2	1,0%
Vorbestehende Niereninsuffizienz bei diabetischer Nephropathie		2	1,0%
Obstruktive Uropathie bei Harnblasenkarzinom		1	0,48%
Hepatorenales Syndrom		1	0,48%
Gesamt		209	100%

Tabelle 3.3: Ätiologie des akuten Nierenversagens.



### 3.1.9 Dauer der Nierenersatztherapie

Im Mittel betrug die Dauer der Nierenersatztherapie  $12,2 \pm 13,19$  Tage (Median=7 Tage). Die längste Nierenersatztherapie betrug 81 Tage (siehe Bild 3.4).

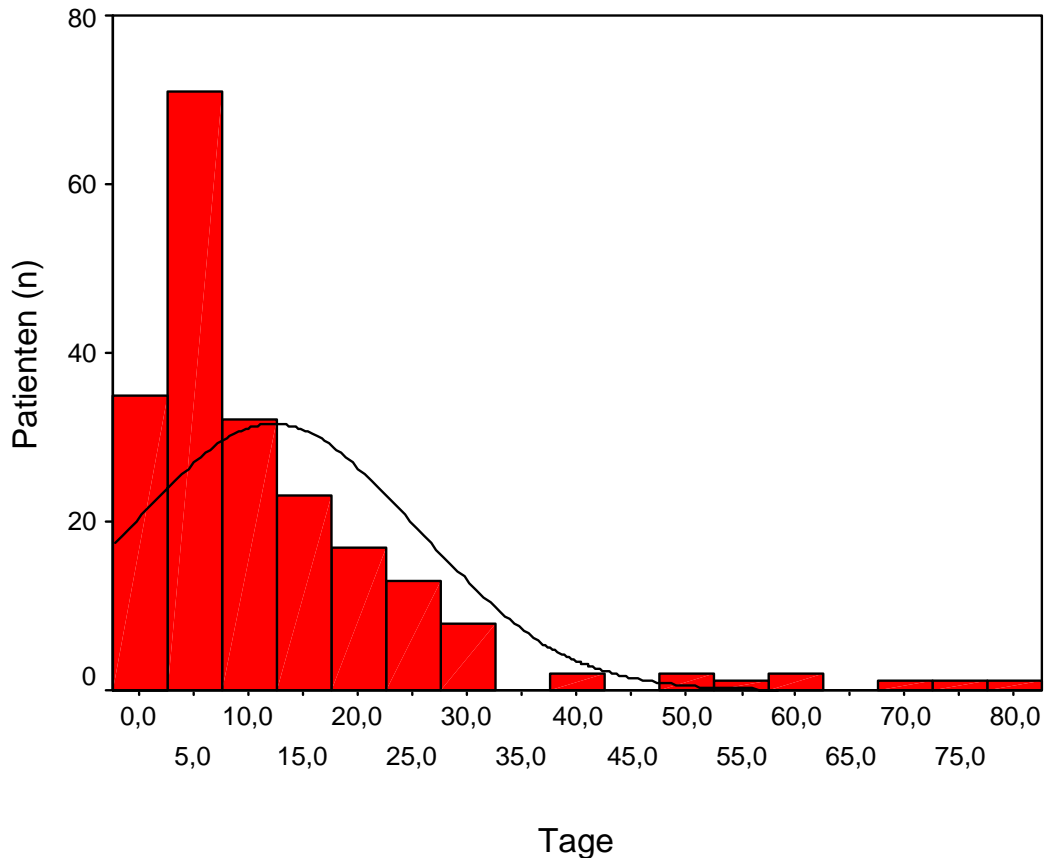


Bild 3.4: Anzahl der Patienten in Abhängigkeit von der Nierenersatztherapiedauer.

### 3.1.10 Sterblichkeitsrate

Die Nierenersatztherapie haben 97 von 209 Patienten (46,4%) mit akutem Nierenversagen überlebt.

Insgesamt sind 112 von 209 Patienten mit akutem Nierenversagen (53,6%) verstorben (davon 94 Patienten (45%) während der Nierenersatztherapie).

Neun von 25 Patienten (36%) mit vorbestehendem chronisch-dialysepflichtigen Nierenversagen verstarben während der Behandlung auf der Intensivstation.

### 3.2 Antikoagulation

#### 3.2.1 Antikoagulanzen

Bei den Patienten wurden während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie verschiedene Antikoagulanzen eingesetzt. Auch individuell kam es im Laufe der Nierenersatztherapie bei einzelnen Patienten zu einem Wechsel der Antikoagulation.

Einen Gesamtüberblick aller Behandlungszyklen mit verschiedenen Antikoagulanzen ist in Tabelle 3.4 dargestellt.

Heparin	Zitrat	Zitrat-Heparin	Zitrat-Ilomedin-Heparin	Zitrat-Refludan	Zitrat - Ilomedin	Refludan	Heparin-Ilomedin	Ilomedin
184	33	84	5	4	5	8	15	10

Tabelle 3.4: Überblick über die verwendeten Antikoagulanzen und Anzahl der Behandlungszyklen.

Es wurden 131 Behandlungszyklen mit der regionalen Zitrat-Antikoagulation bei 112 Patienten durchgeführt. Von den 112 Patienten mit der regionalen Zitrat-Antikoagulation erhielten 74 Patienten (66%) zunächst eine Heparin-Antikoagulation und danach eine regionale Zitrat-Antikoagulation.

Die mittlere Dauer der Nierenersatztherapie lag mit

Heparin-Antikoagulation bei  $5,4 \pm 6,1$  Tagen,  
Regionale Zitrat-Antikoagulation bei  $5,0 \pm 6,0$  Tagen,  
Zitrat-Heparin-Antikoagulation bei  $5,6 \pm 5,6$  Tagen.

### **3.2.2 Filterlaufzeit mit Heparin-, Zitrat- und Zitrat-Heparin-Antikoagulation**

Abbildung 3.5 zeigt den Vergleich der Filterlaufzeiten unter Heparin-, Zitrat- und Zitrat-Heparin-Antikoagulation. Die mittlere Filterlaufzeit unter Heparin-Antikoagulation unterschied sich von den anderen beiden Antikoagulationsmethoden signifikant ( $p < 0,001$ ). Zitrat-Heparin- und Zitrat-Antikoagulation wiesen aber untereinander keinen signifikanten Unterschied auf ( $p = 0,310$ ).

Die mittlere Filterlaufzeit betrug bei der Heparin-Antikoagulation  $30,22 \pm 32,31$  Stunden (Range: 0,15 h-224 h). Die mittlere Heparindosierung lag bei  $500 \pm 288$  IE/h. Der Hämofilter wurde während der Nierenersatztherapie mit Heparin im Mittel  $4,24 \pm 3,43$  mal gewechselt.

Bei der regionalen Zitrat-Antikoagulation betrug die mittlere Filterlaufzeit  $80,27 \pm 64,04$  Stunden (Range: 4 h-305 h). Der Hämofilter wurde im Mittel  $1,48 \pm 1$  mal gewechselt.

Bei Zitrat-Heparin-Antikoagulation betrug die mittlere Filterlaufzeiten  $74,65 \pm 61,80$  Stunden (Range: 2,3 h-384 h). Der Filter wurde im Mittel  $1,8 \pm 1,27$  mal gewechselt. Es wird darauf hingewiesen, dass bei der Nierenersatztherapie mit Zitrat-Heparin-Antikoagulation das Heparin zur Thromboseprophylaxe der Patienten angewendet wurde. Die mittlere Heparindosis lag bei  $323 \pm 197$  IE/h.

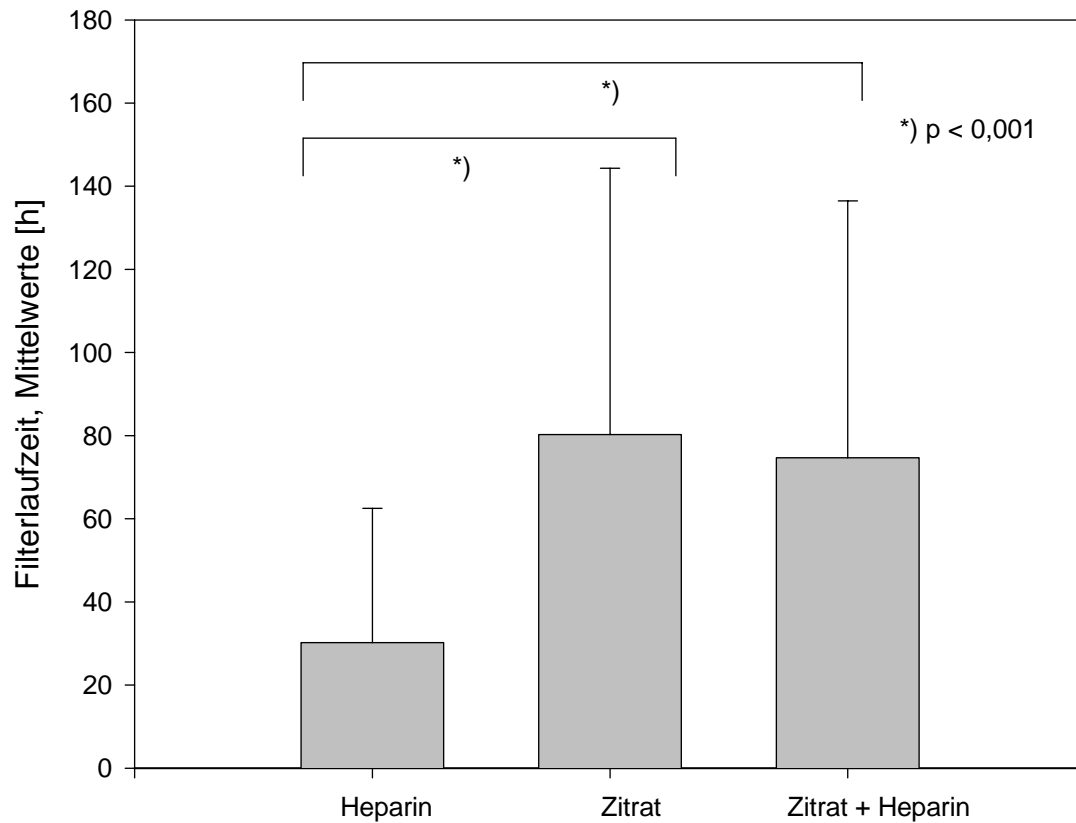


Bild 3.5: Mittelwerte der Filterlaufzeiten während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit Heparin-, Zitrat- und Zitrat-Heparin-Antikoagulation.

### 3.2.3 Antikoagulation und Filterlaufzeit in den einzelnen Intensivbereichen

Die Antikoagulation unterschied sich auf den verschiedenen Intensivabteilungen. Bild 3.5 zeigt die Antikoagulation auf den Intensivabteilungen.

Station, (Patientenzahl)	Behandlungszyklen								
	Heparin	Zitrat	Zitrat-Heparin	Zitrat-Ilomedin-Heparin	Zitrat-Refludan	Zitrat - Ilomedin	Refludan	Heparin-Ilomedin	Ilomedin
ITS I (47)	38	3	22	2	1	0	1	3	2
ITS II (32)	27	2	6	0	0	0	1	3	0
ITS III (83)	68	14	43	3	2	0	1	2	1
ITS IV (7)	7	0	0	0	0	0	0	0	0
ITS V (21)	9	5	2	0	0	5	0	6	7
ITS VI (44)	35	9	11	0	1	0	5	1	0

Tabelle 3.5: Antikoagulation auf den Intensivabteilungen.

Die Tabellen 3.6a und 3.6b geben einen Überblick über die Filterlaufzeiten auf den verschiedenen Stationen. Sie zeigen die Filterlaufzeiten auf den einzelnen Stationen bezogen auf das verwendete Antikoagulans.

Heparin war das am häufigsten eingesetzte Antikoagulans. Die mittlere Heparindosierung lag bei  $500 \pm 288$  IE/h.

Die mittlere Heparindosierung unterschied sich zwischen den Intensivabteilungen (vergleiche Bild 3.6a).

Auf der kardiologischen Intensivstation (ITS II) wurden mit  $688 \pm 318$  IE/h die höchsten Heparindosen verabreicht ( $p < 0,001$  versus IST I, III, IV, V, VI). Zwischen ITS I, ITS III, ITS V ( $p = 0,506$ ), bzw. ITS IV, ITS VI ( $p = 0,819$ ) wurde keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Mit  $406 \pm 222$  IE/h wurden auf der allgemeinen chirurgischen Station (IST V) die niedrigsten Heparindosen verabreicht.

Mit der Heparin-Antikoagulation wurden auf den Stationen I und II die längsten mittleren Filterlaufzeiten beobachtet. Die Station ITS III wies die niedrigste mittlere Filterlaufzeit mit Heparin auf (Tabelle 3.6a).

Die regionale Zitrat-Antikoagulation stellte die zweithäufigste Form der Antikoagulation dar. Als Besonderheit lässt sich zwischen Verfahren differenzieren, bei denen ausschließlich Zitrat angewendet wurde (vorwiegend bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder aktiver Blutung) sowie Verfahren, bei denen aus Gründen einer systemischen Thromboseprophylaxe zusätzlich „low dose“ Heparin verabreicht wurde.

Auf den Stationen V und VI wurden die längsten mittleren Filterlaufzeiten bei der Zitrat-Antikoagulation beobachtet. Die niedrigste mittlere Filterlaufzeit bei der Zitrat-Antikoagulation wurde auf Station II ermittelt.

Hinsichtlich der Zitrat-Heparin-Antikoagulation lag auf ITS V die längste mittlere Filterlaufzeit vor. Die Station ITS III wies die niedrigste mittlere Filterlaufzeit mit der Zitrat-Heparin-Antikoagulation auf.

Zu den selten applizierten Antikoagulation gehörten die direkte Thrombininhibitoren (Refludan) sowie die Prostaglandine (Ilomedin). Die Gabe war in der Regel auf einzelne Intensivbereiche begrenzt. In Einzelfällen wurden sowohl die direkten Thrombininhibitoren als auch die Prostaglandine in Kombination mit Zitrat verabreicht. Indikation war in den allermeisten Fällen die Notwendigkeit einer systemischen Antikoagulation.

Tabelle 3.6b liefert die Daten zu den Filterlaufzeiten und Anwendungshäufigkeit. Aufgrund der geringen Patientenzahlen, wurde die Auswertung auf eine rein deskriptive Analyse beschränkt.

Station	Heparin			Zitrat			Zitrat-Heparin			
	Mittlere Filterlauf-Zeit (h)	Anzahl der Patienten	Mittlere Heparin-dosierung IE/St.	Mittlere Filterlauf-zeit (h)	Anzahl der Patienten	Mittlerer postfilter Kalziumwert mmol/l	Mittlere Filterlauf-Zeit (h)	Anzahl der Patienten	Mittlere Heparin-dosierung IE/St.	Mittlerer postfilter Kalziumwert mmol/l
ITS I	38 ± 40	38	437±222	52 ± 26	3	0,29 ±0,049	80 ± 66	22	281 ±175	0,28 ±0,037
ITS II	37 ± 34	27	688 ±318	40 ± 39	2	0,32	78 ± 70	6	258	0,30 ±0,053
ITS III	23 ± 25	68	446 ±215	77 ± 60	14	0,29 ± 0,028	64 ± 48	43	335,9 ±170	0,29 ±0,035
ITS IV	31 ± 34	7	558 ±277	0	0	0	0	0	0	0
ITS V	27 ± 30	9	406 ±222	92 ± 58	5	0,29 ±0,015	161 ± 169	2	100 ±71	0,26 ±0,078
IST VI	33 ± 33	35	571 ±384	93 ± 84	9	0,34 ±0,057	83 ± 60	11	432 ±277	0,31 ±0,035

ITS I: Allgemein-anästhesiologische Intensivstation, ITS II: Kardiologisch-internistische Station, ITS III: Anästhesiologisch-kardiochirurgische Intensivstation, ITS IV: Neurologische Intensivstation, ITS V: Allgemein-chirurgische Intensivstation, ITS VI: Internistisch-infektiologische Intensivstation

Tabelle 3.6a: Filterlaufzeit auf den Intensivstationen mit Heparin-, Zitrat-, Zitrat-Heparin-Antikoagulation.

Station	Zitrat-Heparin-Ilomedin		Zitrat-Refludan		Zitrat-Ilomedin		Refludan		Heparin-Ilomedin		Ilomedin	
	Mittlere Filterlaufzeit	Anzahl der Patienten	Mittlere Filterlaufzeit	Anzahl der Patienten	Mittlere Filterlaufzeit	Anzahl der Patienten	Mittlere Filterlaufzeit	Anzahl der Patienten	Mittlere Filterlaufzeit	Anzahl der Patienten	Mittlere Filterlaufzeit	Anzahl der Patienten
ITS I	<b>111</b> ± 90	2	<b>113</b>	1	<b>0</b>	0	<b>31</b> ± 33	1	<b>50</b> ± 19	3	<b>19</b> ± 14	2
ITS II	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>28</b> ± 22	1	<b>40</b> ± 31	3	<b>0</b>	0
ITS III	<b>159</b> ± 133	3	<b>57</b> ± 12	2	<b>0</b>	0	<b>26</b> ± 8	1	<b>20</b> ± 18	2	<b>35</b>	1
ITS IV	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0
ITS V	<b>0</b>	0	<b>0</b>	0	<b>120</b> ± 77	5	<b>0</b>	0	<b>43</b> ± 41	6	<b>36</b> ± 32	7
ITSVI	<b>0</b>	0	<b>167</b> ± 62	1	<b>0</b>	0	<b>16</b> ± 15	5	<b>23</b>	1	<b>0</b>	0

ITS I: Allgemein-anästhesiologische Intensivstation

ITS II: Kardiologisch-internistische Station

ITS III: Anästhesiologisch-kardiochirurgische Intensivstation

ITS IV: Neurologische Intensivstation

ITS V: Allgemein-chirurgische Intensivstation

ITS VI: Internistisch-infektiologische Intensivstation

**Tabelle 3.6b:** Filterlaufzeit in den Intensivstationen mit Zitrat-Heparin-Ilomedin-, Zitrat-Refludan-, Zitrat-Ilomedin-, Refludan-, Heparin-Ilomedin-, Ilomedin-Antikoagulation.

### 3.2.4 Filterlaufzeit in Abhängigkeit von der Heparindosierung

Bild 3.6 zeigt die Abhängigkeit der Filterlaufzeit von der Heparindosierung. Die Ausgleichsgerade durch die Datenpunkte wurde mittels der Regressionsanalyse erstellt. Sie zeigt, dass mit zunehmender Heparindosierung die Filterlaufzeiten statistisch signifikant ansteigen. Der Korrelationskoeffizient  $r$  nach Pearson lag bei 0,078 und der  $p$ -Wert lag bei 0,031.



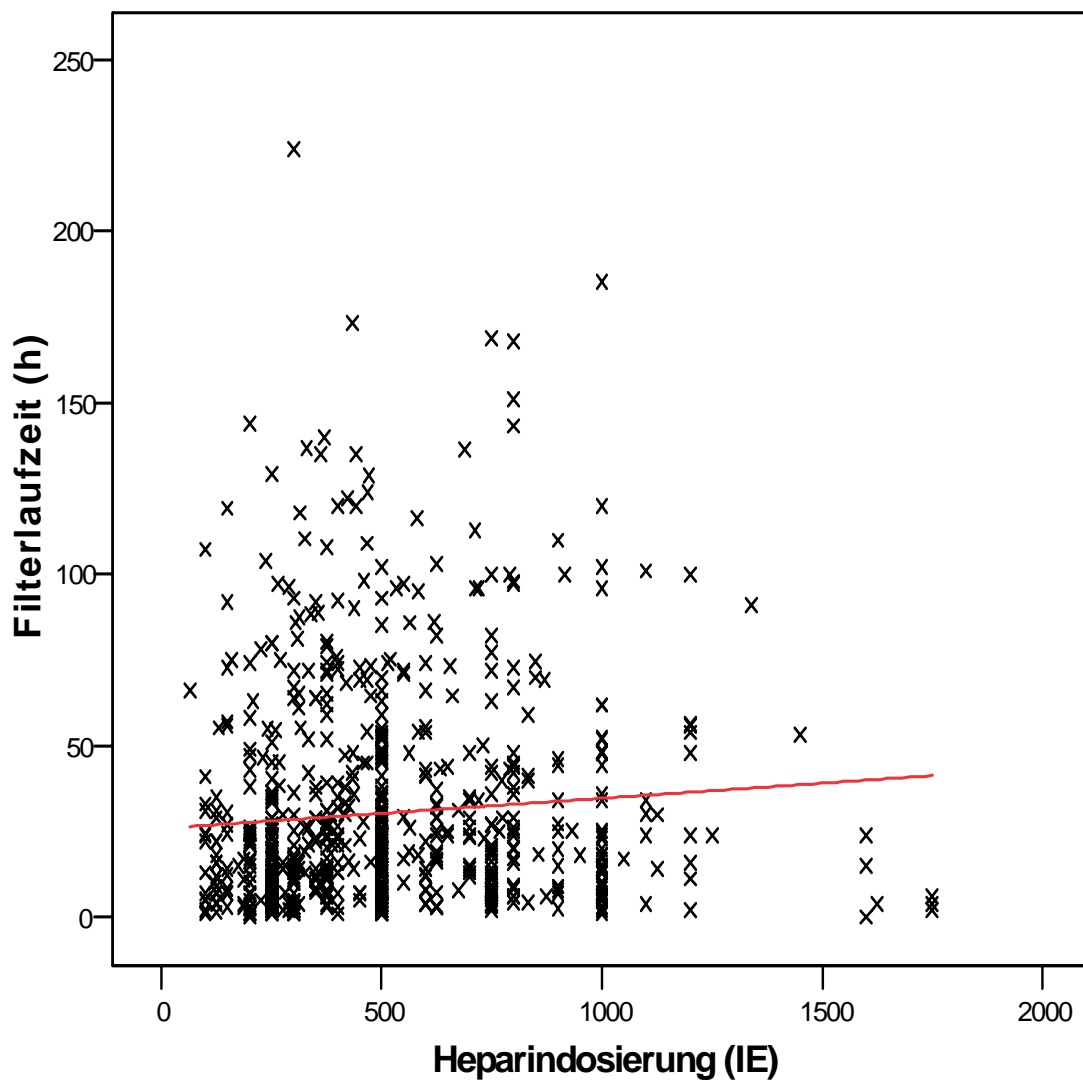
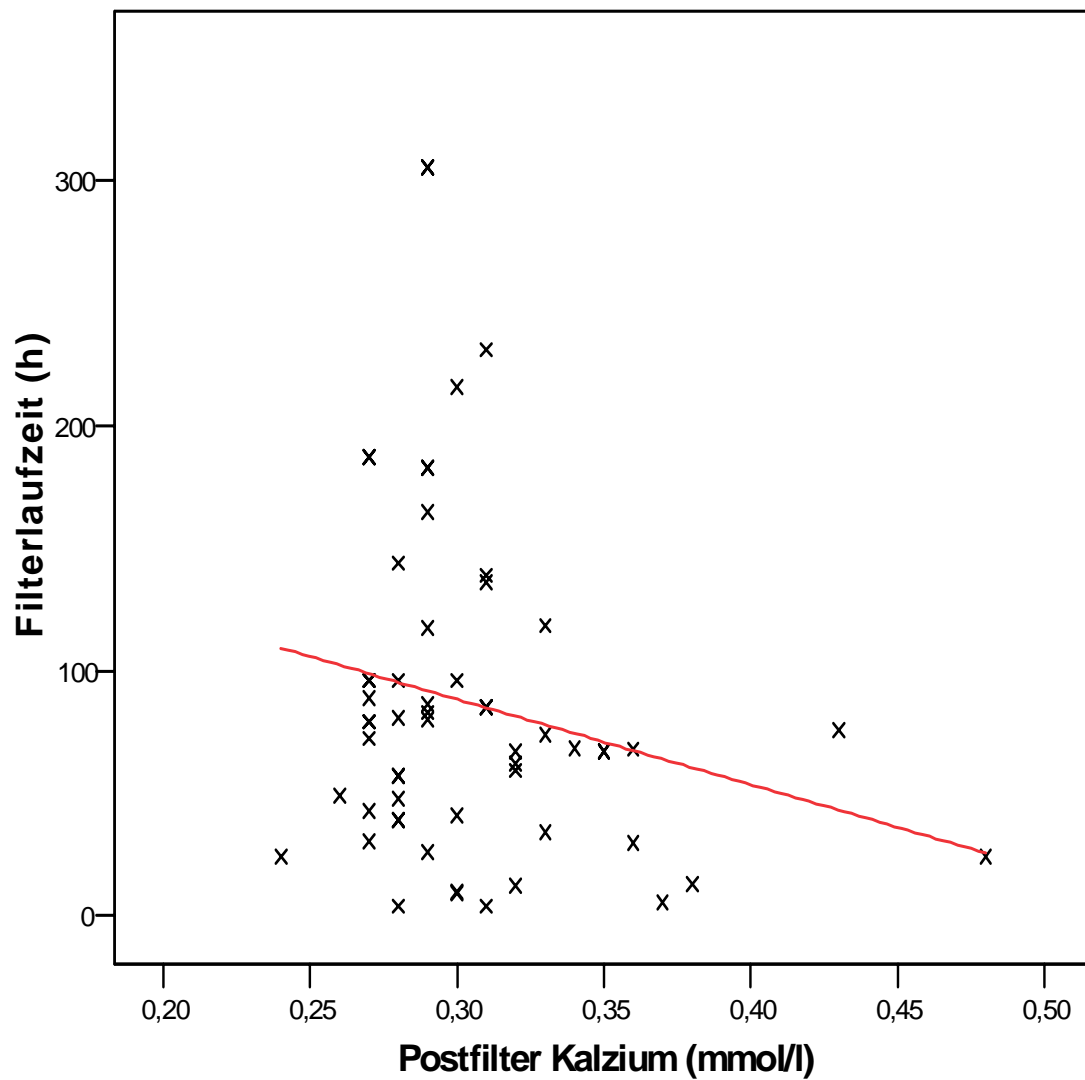


Bild 3.6: Filterlaufzeit in Abhängigkeit von der mittleren Heparindosierung.

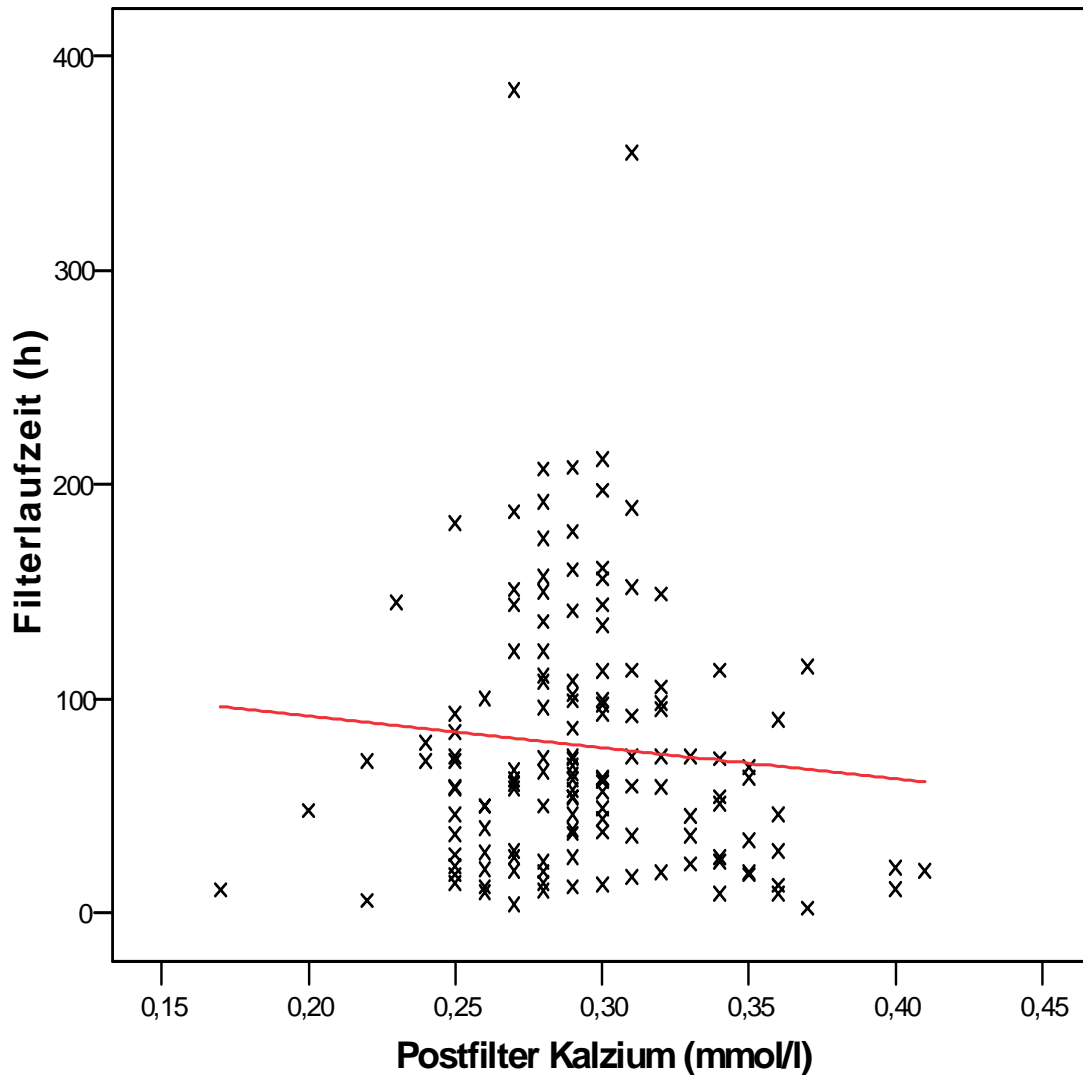
### 3.2.5 Filterlaufzeit in Abhängigkeit vom Kalziumwert im postfilter Blut

Die Bilder 3.7 und 3.8 stellen die Abhängigkeit der Filterlaufzeiten von den mittleren Kalziumwerten im postfilter Blut bei der Nierenersatztherapie mit Zitrat- bzw. Zitrat-Heparin-Antikoagulation dar. Wurden bei einem Patienten mehrere Filterlaufzeiten ermittelt, so wurde jede einzelne Filterlaufzeit bei der statistischen Auswertung unabhängig betrachtet. Die Anpassungslinien in den Bildern 3.7 und 3.8 zeigen, dass die Filterlaufzeiten mit zunehmenden mittleren postfilter Kalziumwerten abnehmen,

wenn auch statistisch nicht signifikant ( $r = -0,209$  und  $p = 0,116$  bei der Zitrat-Antikoagulation sowie  $r = -0,082$  und  $p = 0,320$  bei der Zitrat-Heparin-Antikoagulation).



**Bild 3.7:** Filterlaufzeit in Abhängigkeit von den mittleren Kalziumwerten im postfilter Blut während der regionalen Zitrat-Antikoagulation.



**Bild 3.8:** Filterlaufzeit in Abhängigkeit von den mittleren Kalziumwerten im postfilter Blut während der Zitrat-Heparin-Antikoagulation.

### 3.2.6 Thrombozytenzahlen bei der Heparin- und Zitrat-Antikoagulation

74 Patienten erhielten zunächst eine Heparin-Antikoagulation und anschließend eine regionale Zitrat-Antikoagulation. Der Übergang war fließend. Eine Nierenersatztherapiepause lag nicht vor. Die Indikation zum Wechsel des Antikoagulationsregimes lag entweder im erhöhten Blutungsrisiko oder einer Blutungskomplikation.

In der Phase der Heparin-Antikoagulation lag die mittlere Heparindosierung bei  $475 \pm 267$  IE/h. Die mittlere Filterlaufzeit betrug  $23 \pm 28$  Stunden. Die Dauer der Heparin-Antikoagulation betrug  $3,5 \pm 4,5$  Tage. Die Zahl der Filterwechsel pro Patient lag bei  $3 \pm 3,35$ . Der Mittelwert der Thrombozytenzahl während der Heparin-Antikoagulation lag bei  $135 \times 10^3 \pm 92 \times 10^3 / \mu\text{l}$ .

In der Phase der Zitrat-Antikoagulation, die nach einer Heparin-Antikoagulation durchgeführt wurde, lag die Zahl der Filterwechsel pro Patient bei  $1 \pm 1,48$ . Die mittlere Filterlaufzeit betrug  $77,5 \pm 65$  Stunden. Die Dauer der Zitrat-Antikoagulation betrug  $4,9 \pm 5,7$  Tage. Die Menge des Dialysatflusses lag bei  $1,17 \pm 0,3$  l/h. Bei der Nierenersatztherapie mit regionaler Zitrat-Antikoagulation lag der Mittelwert der Thrombozytenzahl bei  $115 \times 10^3 \pm 74 \times 10^3 / \mu\text{l}$ .

Die Bilder 3.9 und 3.10 zeigen die Thrombozytenzahlen in Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungstage von Patienten, bei denen zunächst eine Heparin-Antikoagulation (Bild 3.9) und dann eine Zitrat-Antikoagulation (Bild 3.10) angewendet wurde.

Die Thrombozytenzahlen wurden mit dem GEE-Verfahren als lineare Funktion der Zeit modelliert, wobei berücksichtigt wurde, dass pro Patient mehrere Messungen auftreten (siehe oben in Kapitel „Statistik“). Die Werte wurden explorativ betrachtet. Während der Heparin-Antikoagulation nahmen die Thrombozytenzahlen mit der Anzahl der Behandlungstage statistisch signifikant ab. Intercept lag bei  $164 \times 10^3 / \mu\text{l}$  ( $p < 0,0001$ ) und der Anstieg war  $-12 \times 10^3 / \mu\text{l}$  pro Tag ( $p = 0,0023$ ).

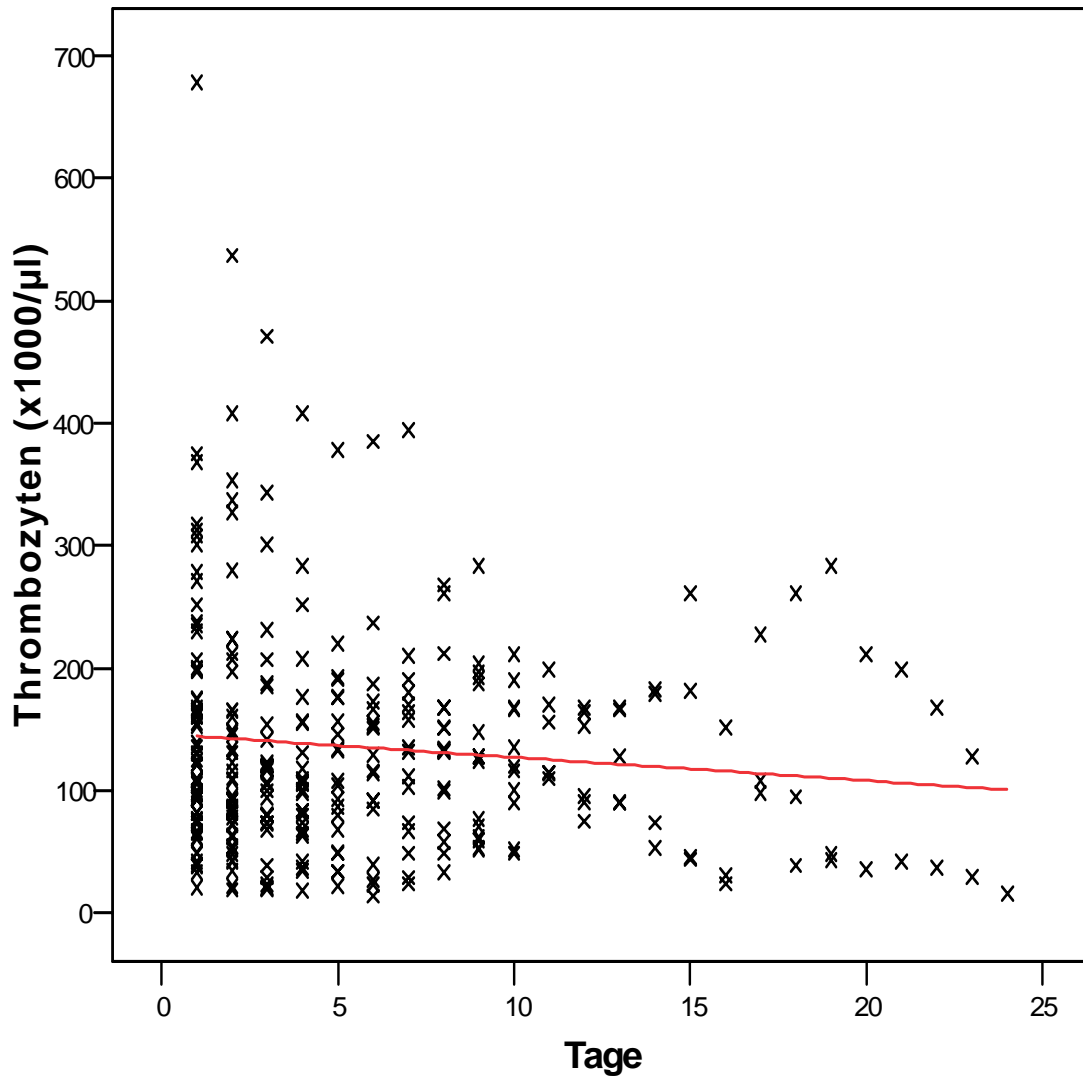


Bild 3.9: Thrombozytenzahl in Abhängigkeit der Anzahl der Behandlungstage während der Heparin-Antikoagulation.

Wurde eine Nierenersatztherapie mit regionaler Zitrat-Antikoagulation nach einer Heparin-Antikoagulation durchgeführt, stiegen die Trombozytenzahlen statistisch signifikant mit der Anzahl der Behandlungstage an, wie in Bild 3.10 dargestellt ist. Intercept lag bei  $84,7 \times 10^3 / \mu\text{l}$  ( $p < 0,0001$ ) und der Anstieg war  $5,09 \times 10^3 / \mu\text{l}$  Thrombozyten pro Tag ( $p < 0,0001$ ). Auch hierbei wurde das GEE-Verfahren angewendet (siehe „Statistik“).

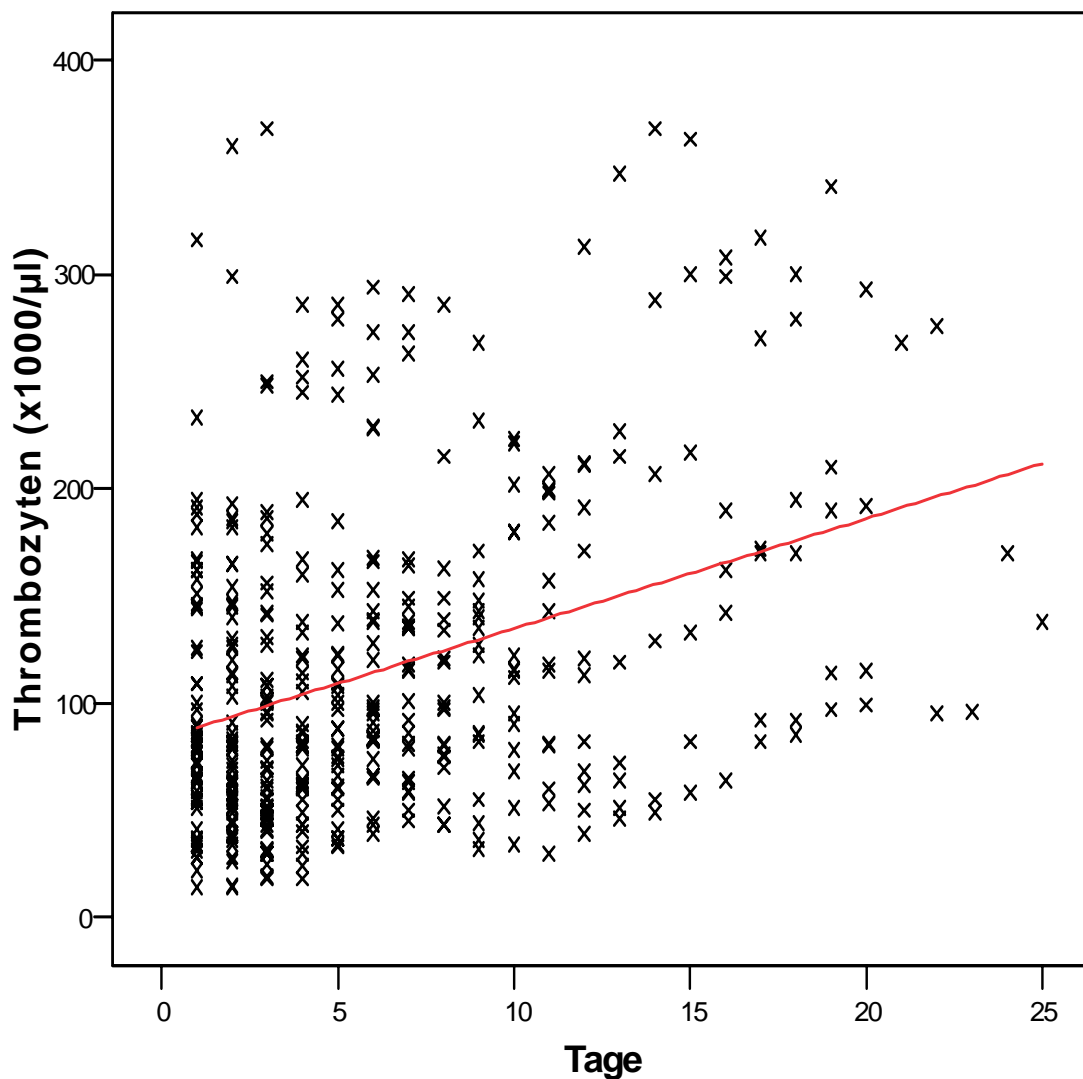


Bild 3.10: Thrombozytenzahl in Abhängigkeit der Anzahl der Behandlungstage während der regionalen Zitrat-Antikoagulation.

### 3.3 Nebenwirkungen während der regionalen Zitrat-Antikoagulation

Das Zitrat kann einige Nebenwirkungen verursachen. Die häufigsten Nebenwirkungen wie Hypokalzämie und Hyperkalzämie sowie metabolische Alkalose und metabolische Azidose werden nachfolgend näher betrachtet.

### 3.3.1 Kalziumwerte (Hyperkalzämie, Hypokalzämie)

#### 3.3.1.1 Gesamtkalzium

Der Mittelwert des Gesamtkalziums betrug  $2,29 \pm 0,26$  mmol/l über den gesamten Therapieverlauf.

Unter der regionalen Zitrat-Antikoagulation entwickelten 13 von 112 Patienten (11,6%) im Verlauf Gesamtkalziumwerte größer 2,7 mmol/l. Von diesen 13 Patienten zeigten

- 6 Patienten einen erhöhten Bilirubinwert ( $>1,5$  mg/dl) bei der Aufnahme ins Krankenhaus
- 7 Patienten einen normalen Bilirubinwert bei der Aufnahme ins Krankenhaus (siehe hierzu Bild 3.11)

Die Hyperkalzämie trat innerhalb der ersten sieben Tage nach Beginn der Therapie auf. Bei den meisten Patienten (acht Patienten) trat sie am zweiten Tag nach Beginn der Therapie auf. Bei zwei von 13 Patienten wurde die Hyperkalzämie am Ende der Therapie beobachtet. Die Hyperkalzämie war in allen Fällen asymptomatisch.

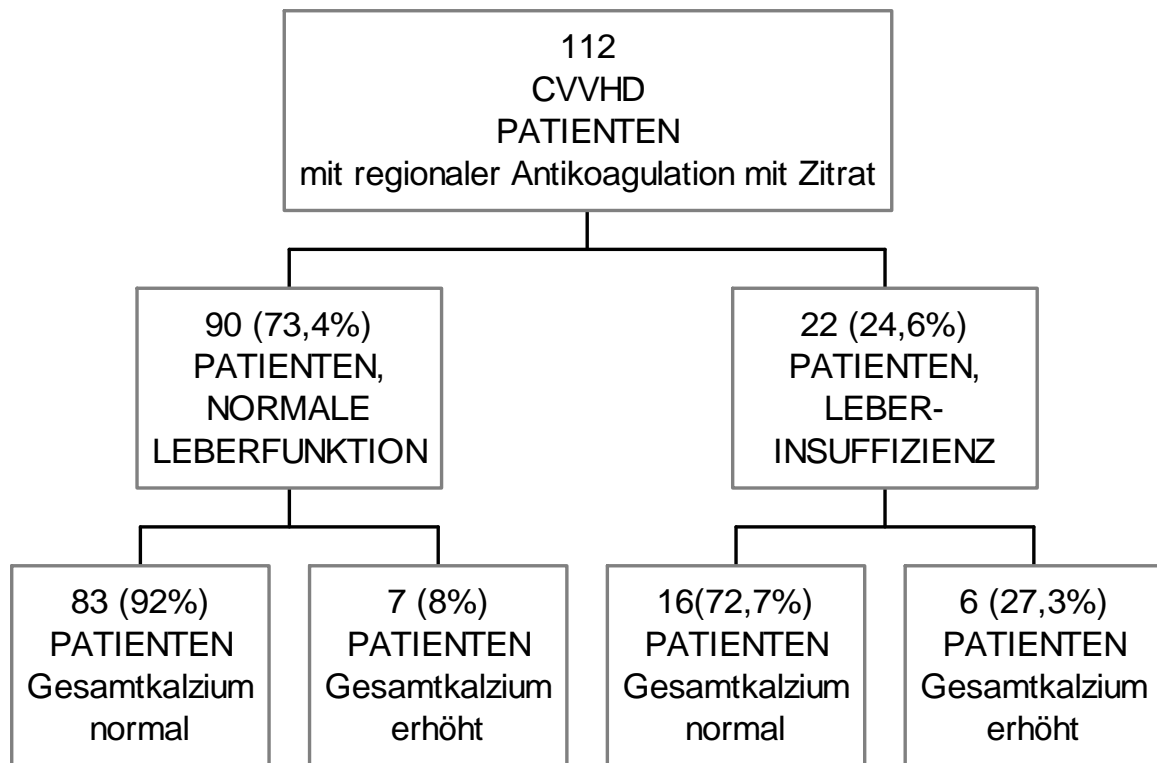


Bild 3.11: Hyperkalzämie während der regionalen Zitrat-Antikoagulation.

Bei 22 von 112 Patienten, die eine Nierenersatztherapie mit regionaler Zitrat-Antikoagulation bekamen, bestand am Anfang der Nierenersatztherapie ein erhöhter Bilirubinwert (höher als 1,5 mg/dl), als Zeichen einer vorbestehenden Leberschädigung.

Bei 10 von diesen 22 Patienten war eine Lebererkrankung bei der Aufnahme ins Krankenhaus bekannt. Acht Patienten litten an Leberzirrhose, zwei an Leberkarzinom. Die 12 von diesen 22 Patienten wiesen keine Lebererkrankung bei der Aufnahme ins Krankenhaus auf.

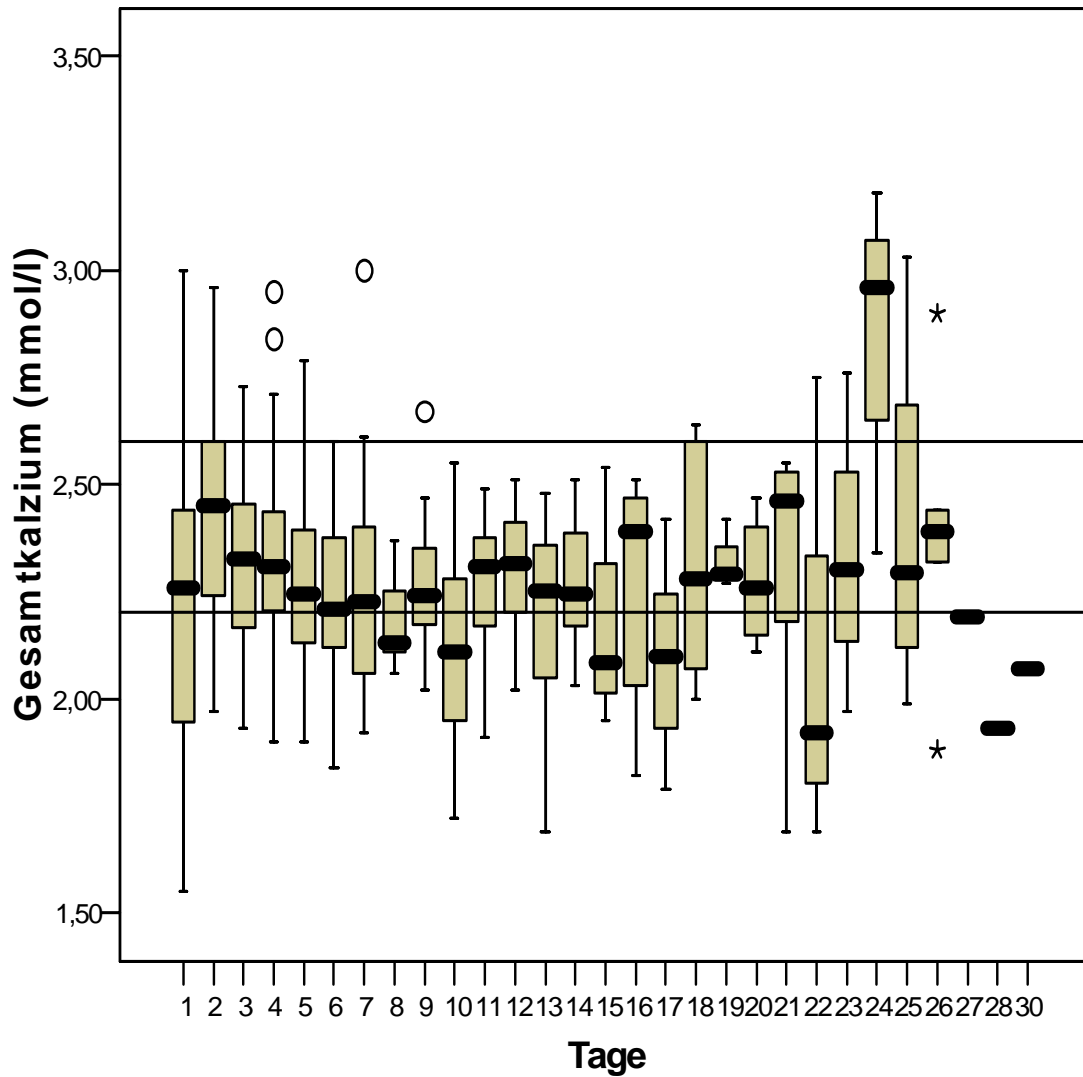


In der Patientengruppe mit einer bekannten Lebererkrankung (10 Patienten) wurde in vier Fällen erhöhte Gesamtkalziumwerte während der Nierenersatztherapie mit regionaler Zitrat-Antikoagulation festgestellt (bei einem Patienten mit Leberkarzinom und bei drei Patienten mit Leberzirrhose). Bei diesen Patienten lag der Mittelwert des Gesamtkalziums bei  $2,31 \pm 0,3$  mmol/l. Der Mittelwert vom Bilirubin lag bei  $10,33 \pm 6,95$  mg/dl am Anfang der Zitrat-Antikoagulation.

Aus dem Kollektiv von 12 Patienten, bei denen eine Lebererkrankung nicht bekannt war, aber der Bilirubinwert erhöht war (höher als 1,5 mg/dl) wurden bei zwei Patienten erhöhte Gesamtkalziumwerte während der Nierenersatztherapie mit regionaler Zitrat-Antikoagulation festgestellt. Bei diesen Patienten lag der, über den gesamten Therapieverlauf gemittelte, Gesamtkalziumwert bei  $2,29 \pm 0,32$  mmol/l. Der Mittelwert des Bilirubins war  $2,54 \pm 1,9$  mg/dl am Anfang der Zitrat-Antikoagulation.

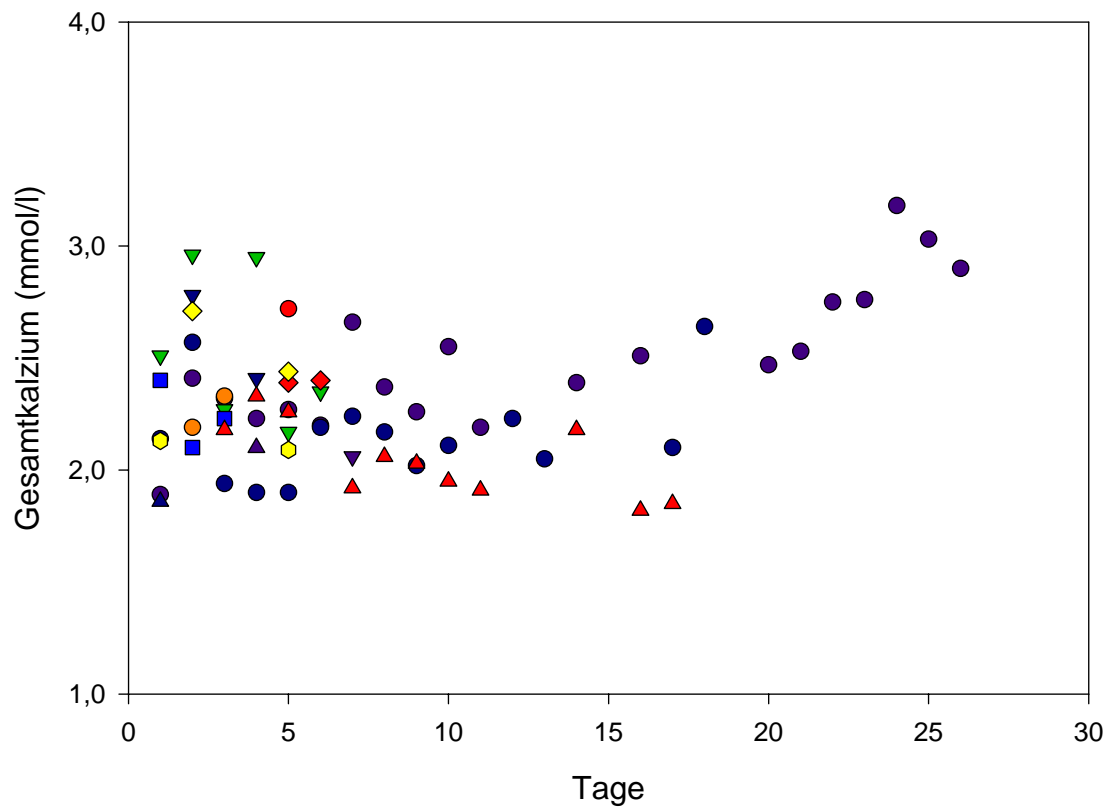
Bei sieben von 13 Patienten mit erhöhten Gesamtkalziumwerten waren die Bilirubinwerte bei der Aufnahme ins Krankenhaus normal. Bei diesen Patienten lag der Mittelwert des Gesamtkalziums bei  $2,28 \pm 0,23$  mmol/l.

Im Bild 3.12 ist der Verlauf des Gesamtkalziums in Abhängigkeit von den Behandlungstagen für alle Patienten mit regionalen Zitrat-Antikoagulation dargestellt.

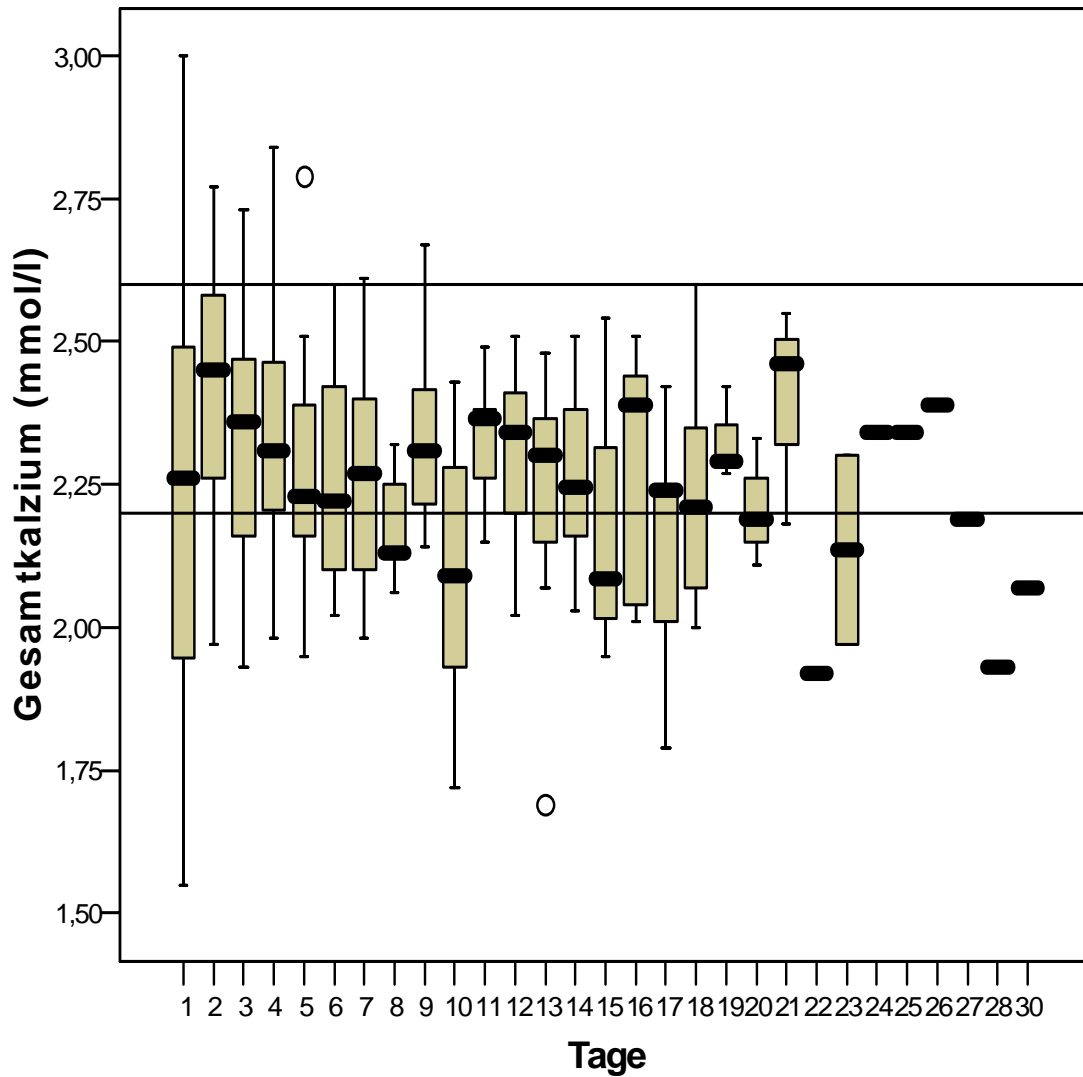


**Bild 3.12:** Gesamtkalziumwerte bei allen Patienten mit der regionalen Zitrat-Antikoagulation.

Das Bild 3.13 stellt den Verlauf des Gesamtkalziums bei leberinsuffizienten Patienten mit regionaler Zitrat-Antikoagulation dar. Abbildung 3.14 zeigt den Verlauf des Gesamtkalziums bei Patienten mit normaler Leberfunktion (normale Bilirubinwerte) während der regionalen Zitrat-Antikoagulation.

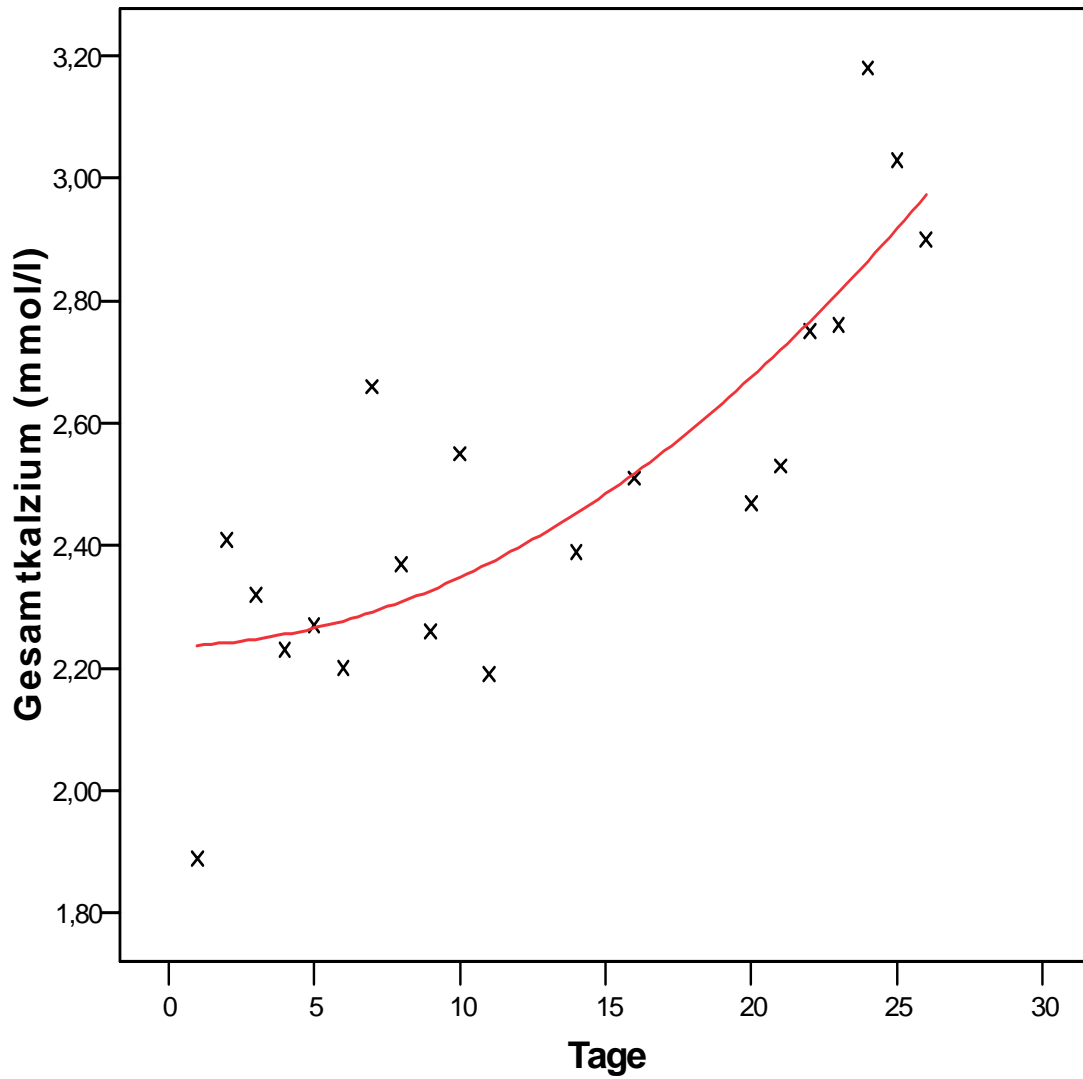


**Bild 3.13:** Gesamtkalziumwerte bei regionaler Zitrat-Antikoagulation bei Patienten mit erhöhtem Bilirubinwert (jeder Farbton stellt einen Patienten dar).



**Bild 3.14:** Gesamtkalziumwerte bei regionaler Zitrat-Antikoagulation bei normalen Bilirubinwerten.

Im Bild 3.15 wurde exemplarisch der Verlauf des Gesamtkalziums während der Nierenersatztherapie mit regionaler Zitrat-Antikoagulation bei einem Patienten mit Leberkarzinom dargestellt. Der Gesamtkalziumwert stieg mit der Anzahl der Behandlungstage an. Der Mittelwert des Gesamtkalziums lag bei diesem Patienten bei  $2,49 \pm 0,31$  mmol/l.



**Bild 3.15:** Gesamtkalziumwerte bei regionaler Zitrat-Antikoagulation beim Patienten Nr. 12 mit Leberkarzinom.

### 3.3.1.2 Das ionisierte Kalzium im systemischen Blutkreislauf

Der Mittelwert des systemischen ionisierten Kalziums betrug  $1,16 \pm 0,088$  mmol/l.

In den ersten Tagen der regionalen Zitrat-Antikoagulation entwickelte sich in einigen Fällen eine asymptotische Hypokalzämie. Bei 11 von 112 Patienten (9,8%) mit regionaler Zitrat-Antikoagulation lagen die Werte des ionisierten Kalziums im arteriellen Blut unter 1 mmol/l. Diese Patienten wiesen beim Anschluß an eine Zitrat-Antikoagulation normale ionisierte Kalziumwerte auf. In drei von diesen 11 Fällen war eine vorbestehende Leberschädigung bei der Aufnahme ins Krankenhaus bekannt.

Der niedrigste, gemessene  $iCa^{++}$ -Wert lag während der regionalen Zitrat-Antikoagulation bei 0,74 mmol/l. Die Hypokalzämie war asymptotisch.

Zu Beginn der Behandlung zeigten die Werte des ionisierten Kalziums eine hohe Variabilität, d.h. es gab hohe und niedrige Werte, wie im Bild 3.16 zu sehen ist. Diese konnten aber rasch korrigiert, d.h. in den Zielbereich gebracht werden.

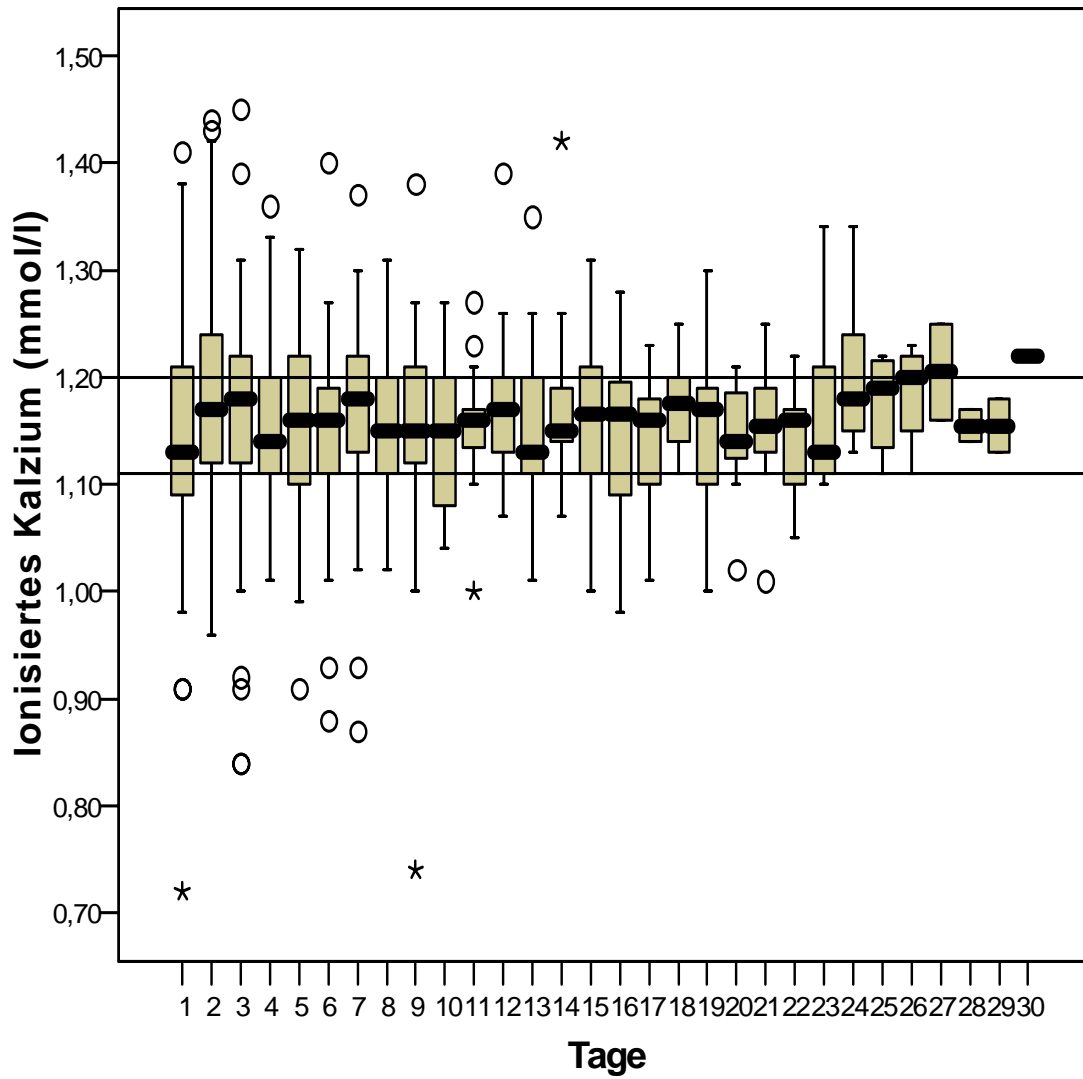


Bild 3.16: Ionisierte Kalziumwerte im arteriellen Blut im Verlauf der regionalen Zitrat-Antikoagulation.

### 3.3.1.3 Das ionisierte Kalzium im postfilter Blut

Der Mittelwert des ionisierten Kalziums im postfilter Blut lag bei  $0,296 \pm 0,046$  mmol/l. Zu Beginn der Behandlung zeigten die Mittelwerte des ionisierten Kalziums im postfilter Blut eine hohe Variabilität, d.h. es gab hohe und niedrige Werte, wie in Bild 3.17 zu sehen ist. Als optimale Einstellung des Kalziums im postfilter Blut wurden Werte zwischen 0,25 und 0,35 mmol/l angestrebt (siehe Kapitel „Material und Methoden“).

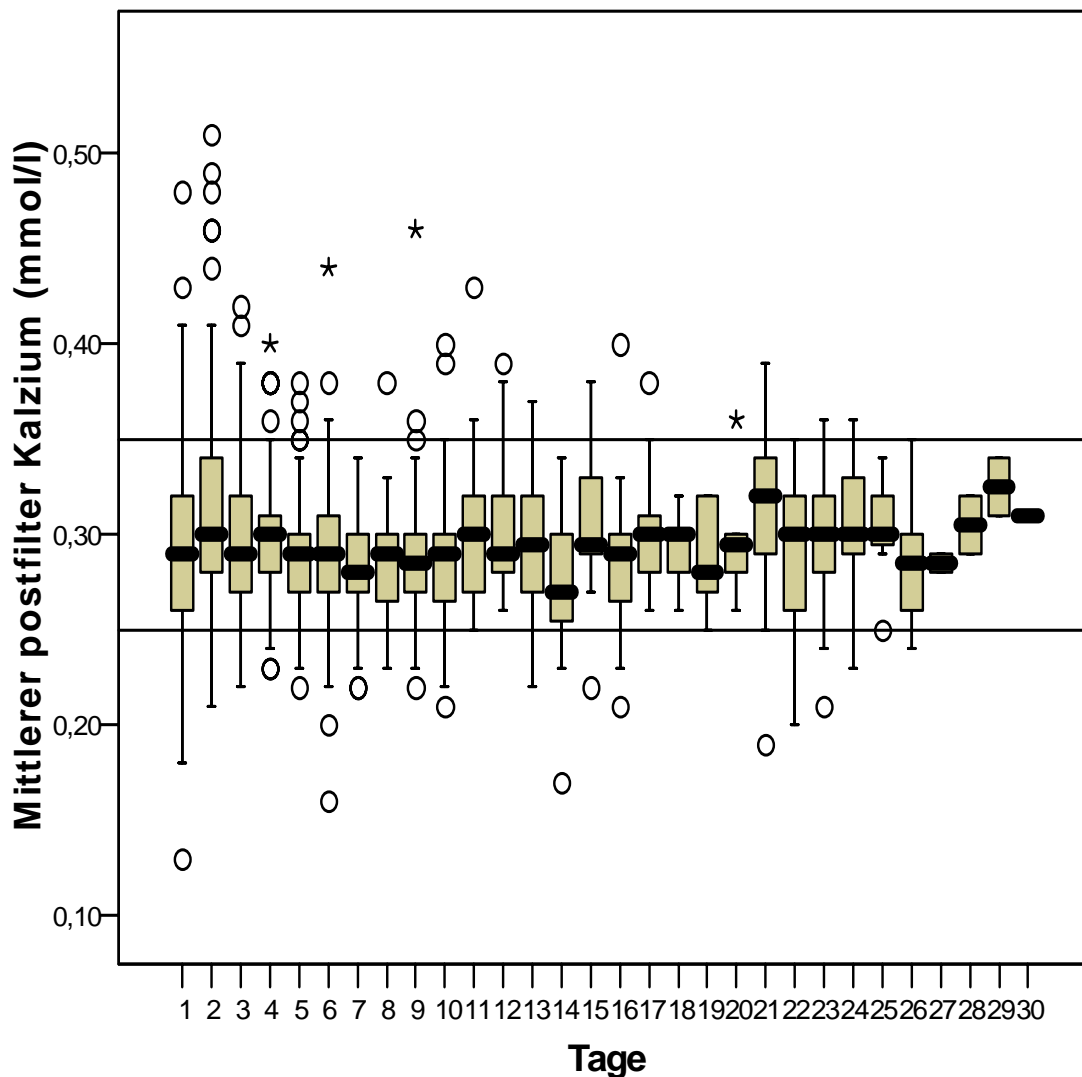
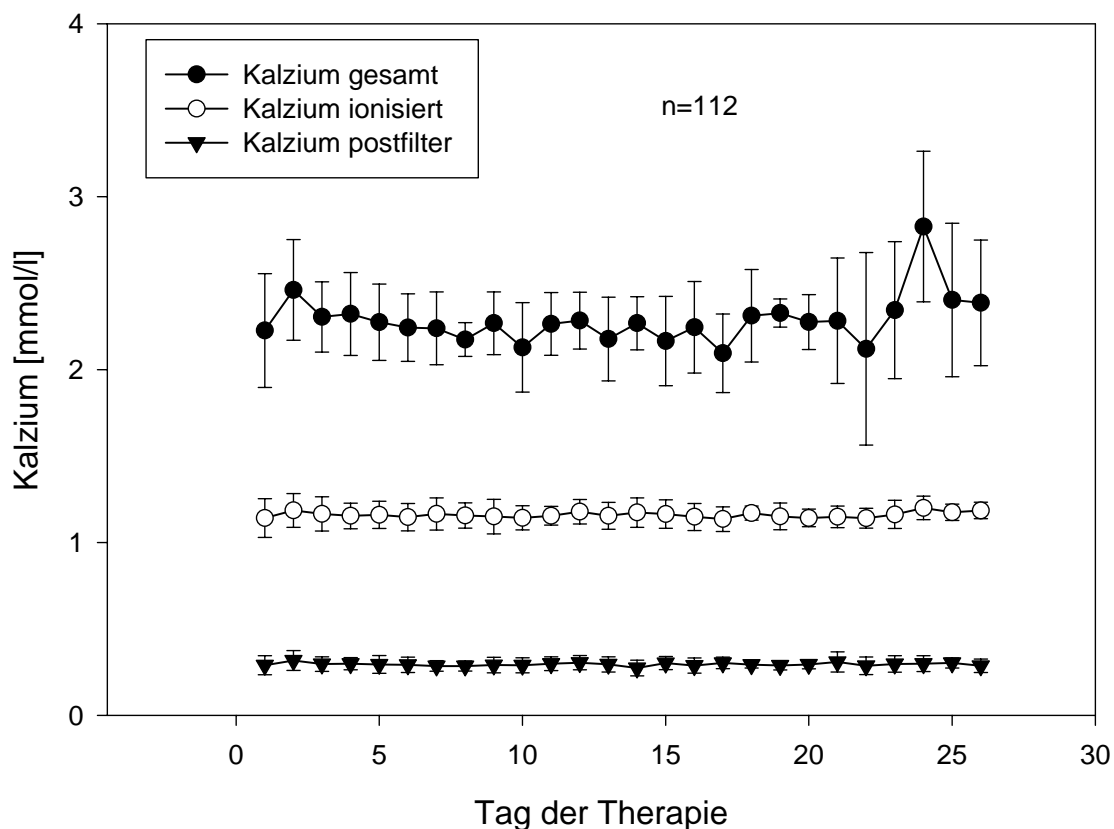


Bild 3.17: Mittelwerte des ionisierten Kalziums im postfilter Blut.



### 3.1.4 Mittlere Kalziumwerte während der Nierenersatztherapie mit regionaler Zitrat-Antikoagulation

Die Mittelwerte des Gesamtkalziums und des ionisierten Kalziums im arteriellen Blut sowie des ionisierten Kalziums im postfilter Blut während der Nierenersatztherapie mit regionaler Zitrat-Antikoagulation sind im Bild 3.18 dargestellt. Alle Werte lagen durchweg im angestrebten Zielbereich.



**Bild 3.18:** Mittlere Kalziumwerte während der Nierenersatztherapie mit regionaler Zitrat-Antikoagulation.

### 3.3.2 pH- und HCO<sub>3</sub>-Werte (metabolische Alkalose und metabolische Azidose)

Während der regionalen Zitrat-Antikoagulation lagen die pH-Mittelwerte bei  $7,4 \pm 0,08$ , HCO<sub>3</sub> bei  $25,3 \pm 4,5$  mmol/l, BE-Werte bei  $1,2 \pm 5$  mmol/l. Bei 59 von 112 Patienten (52,7%) trat während der regionalen Zitrat-Antikoagulation eine metabolische Alkalose auf.

In der Tabelle 3.7 sind die Änderungen der Mittelwerte von pH und HCO<sub>3</sub> am ersten, zweiten und dritten Tag der regionalen Zitrat-Antikoagulation dargestellt. Es ist ein Anstieg der pH- und HCO<sub>3</sub> -Werte zu erkennen. Dieser Anstieg war jedoch statistisch nicht signifikant.

	Erster Behandlungstag	Zweiter Behandlungstag	Dritter Behandlungstag	Signifikanz
pH	$7,39 \pm 0,096$	$7,40 \pm 0,076$	$7,41 \pm 0,075$	p=0,63
HCO <sub>3</sub>	$24,59 \pm 4,87$	$25,24 \pm 4,25$	$26,05 \pm 4,39$	p=0,303 (zw.1. und 2. Tag) p=0,203 (zw.2. und 3. Tag)

Tabelle 3.7: Mittelwerte von pH und HCO<sub>3</sub> am ersten, zweiten und dritten Tag der regionalen Zitrat-Antikoagulation (n=112).

Wie im Bild 3.19 zu sehen ist, trat die metabolische Alkalose in 44,6% der Fälle (50 Patienten) innerhalb der ersten drei Behandlungstage auf.

Dabei wurde innerhalb der ersten drei Behandlungstage bei Patienten, bei denen eine metabolische Alkalose entstanden war, folgendes beobachtet:

- Zunahme der pH-Werte;

der pH-Mittelwert stieg von  $7,37 \pm 0,07$  auf  $7,49 \pm 0,05$ ,  $p < 0,001$

- Zunahme der  $\text{HCO}_3^-$ -Werte;

der  $\text{HCO}_3^-$ -Mittelwert stieg von  $23,7 \pm 3,1$  mmol/l auf  $29,4 \pm 3,6$  mmol/l,  $p < 0,001$

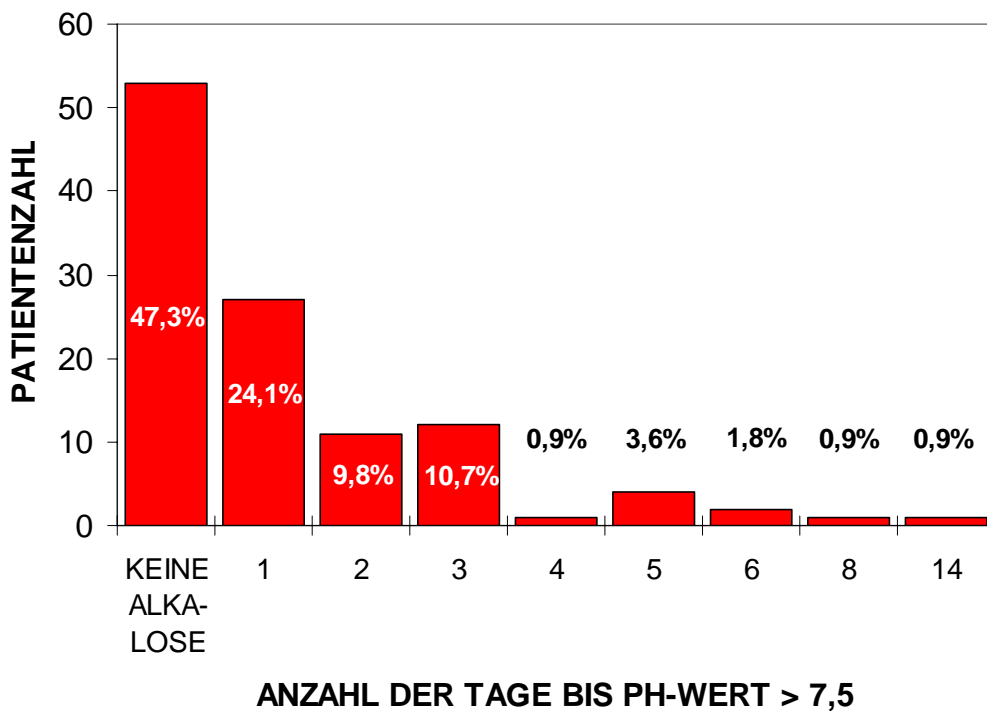


Bild 3.19: Entstehung der metabolischen Alkalose (pH-Wert über 7,5) nach entsprechender Anzahl der Tage während der regionalen Zitrat-Antikoagulation.

Nach einer Erhöhung des Dialysatflusses ging die metabolische Alkalose bei 79,7% der Fälle innerhalb eines Tages auf normale Werte zurück (siehe dazu Bild 3.20). Die pH-Mittelwerte sanken von  $7,5 \pm 0,04$  auf  $7,37 \pm 0,07$  ( $p < 0,001$ ) und  $\text{HCO}_3^-$ -Mittelwerte sanken von  $30,5 \pm 3,4$  mmol/l auf  $23,7 \pm 2,7$  mmol/l ( $p < 0,001$ ).

Die Erhöhung des Dialysatflusses erfolgte zunächst um 500 ml/h, bei klinischer Notwendigkeit erfolgte eine weitere Erhöhung um weitere 250-500 ml/h. Nach Normalisierung der metabolischen Alkalose erfolgte eine Titrierung des Dialysatflusses um den Säure-Basen-Haushalt im Normbereich zu halten.

Der mittlere Dialysatfluss lag bei Patienten, die eine metabolische Alkalose entwickelt haben bei  $1,42 \pm 0,39$  l/h. Der mittlere Dialysatfluss lag bei Patienten ohne Alkalose bei  $1,1 \pm 0,26$  l/h ( $p < 0,001$ ).

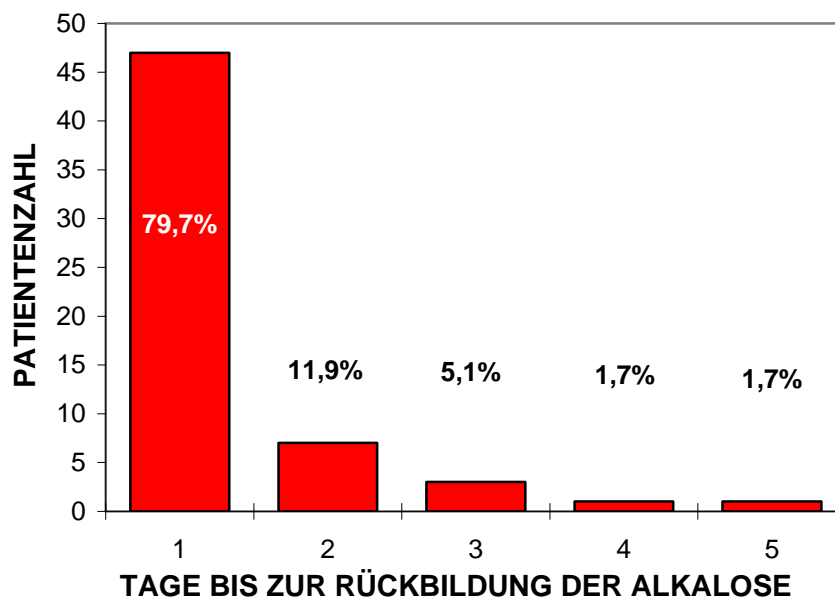


Bild 3.20: Normalisierung der pH-Werte nach Erhöhung des Dialysatflusses.

Die metabolische Alkalose wurde bei drei von 59 Patienten (5%) mit Hilfe einer HCl-Lösung korrigiert. Es wurde eine 0,1%-ige HCl-Lösung verwendet. Die Dosierung lag zwischen 3 ml/h bis 10 ml/h und wurde zwischen einem und drei Tagen angewendet. In allen drei Fällen hat sich ein normaler Säure-Basen-Haushalt eingestellt.

Bei 21 von 112 Patienten (18,75%) trat während der regionalen Zitrat-Antikoagulation eine metabolische Azidose (pH-Wert <7,37) auf. Bei sieben dieser 21 Patienten bestand am Anfang der Nierenersatztherapie eine Leberschädigung (Bilirubinwert höher als 1,5 mg/dl).

### **3.4 Mittlere Behandlungskosten bei Verwendung von Heparin, Zitrat und Zitrat-Heparin**

Für die Ermittlung der mittleren Behandlungskosten wurden folgende Preise für Material und Substanzen zugrunde gelegt:

- Schlausystem und Filter (Polyflux 11S): 54,39 €
- Heparin: 3 €/Tag
- Zitrat mit CaCl<sub>2</sub>-NaCl-Lösung: 19,38 €/Tag
- Hämofiltrationslösung für die regionale Zitrat-Antikoagulation: 57,65 €/Tag
- Hämofiltrationslösung für die Standard CVVH Therapie: 70,36 €/Tag

Mit der regionalen Zitrat-Antikoagulation wurden die niedrigsten mittleren Gesamtbehandlungskosten erzielt. Die Behandlungskosten lagen bei der Zitrat-Antikoagulation bei 518 € (Range: 122 - 2455 €).

An zweiter Stelle folgte die Zitrat-Heparin-Antikoagulation mit mittleren Gesamtbehandlungskosten von 546 € (Range: 95 - 3127 €).

Die Behandlung mit Heparin erwies sich mit mittleren Gesamtkosten von 620 € (Range: 62 - 2708 €) als die teuerste Therapie. Vergleiche hierzu Tabelle 3.8.

Betrachtete man die Tageskosten und nicht die Gesamtkosten so ergab sich folgendes Bild:

Die mittleren Tageskosten lagen bei Zitrat-Heparin-Antikoagulation bei 107 €, bei der regionalen Zitrat-Antikoagulation bei 119 € ( $p=0,119$ ) und bei der Therapie mit Heparin-Antikoagulation bei 135 € ( $p<0,001$ ). Vergleiche hierzu Tabelle 3.8.

	Heparin (1)	Zitrat (2)	Zitrat-Heparin (3)	Signifikanz
Zahl der Behandlungen	184	33	84	
Mittlere Tageskosten (24 Stunden) (€)	134,98 ± 49,78	118,51 ± 27,81	107,00 ± 22,00	$p<0,001$ (zw. 1 u. 2,3) $p=0,119$ (zw. 2 u. 3)
Mittlere Behandlungskosten (€)	619,61 ± 594,37	517,76 ± 498,14	545,95 ± 505,17	$p=0,34$

Tabelle 3.8: Mittleren Tageskosten, bzw. Behandlungskosten mit Heparin-, Zitrat- und Zitrat-Heparin-Antikoagulation.