

## 4. Diskussion

### 4.1 Antikoagulation in der kontinuierlichen Nierenersatztherapie

Zur Behandlung des akuten Nierenversagens bei kritisch kranken Patienten haben sich kontinuierliche Nierenersatztherapien durchgesetzt (Martin et al. (1994), Gabutti et al. (2002)). Die Thrombogenität des extrakorporalen Blutkreislaufes stellt jedoch eine Limitierung dieser Systeme dar. Eine effektive Antikoagulation ist notwendig, um einem Filterclotting im extrakorporalen Kreislauf vorzubeugen (Martin et al. (1994)). Unfraktioniertes Heparin ist das am häufigsten eingesetzte Antikoagulans. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Blutungsgefahr, Risiko für die Ausbildung einer HIT Typ II) wird Heparin zunehmend kritisch bewertet. Alternative Strategien, wie der Einsatz von niedermolekularem Heparin, Danaparoid, Prostaglandine oder direkten Thrombininhibitoren (r-Hirudin) haben aufgrund ihrer schlechten Steuerbarkeit beim akuten Nierenversagen ein ebenfalls erhebliches Blutungsrisiko. Seit den sechziger Jahren ist Zitrat als Alternativ-Antikoagulans zu Heparin bekannt. Die ursprünglichen Erfahrungen auf dem Bereich der regionalen Zitrat-Antikoagulation stammen aus der chronischen Dialysetherapie. Die regionale Zitrat-Antikoagulation (Trinatrium-Zitrat oder Mononatrium-Dihydrogen-Zitrat) wurde erstmals im Jahr 1961 von Morita und Mitarbeitern an 10 Hämodialysepatienten mit aktiver Blutung oder Blutungsrisiko angewendet. Sie konnten zeigen, dass Zitrat effektiv zur Antikoagulation eines extrakorporalen Kreislaufs eingesetzt werden kann. Relevante Nebenwirkungen des Zitrats, wie die Induktion von Herzrhythmusstörungen traten nicht auf. Die Autoren wiesen jedoch ausdrücklich auf das potentielle Risikoprofil des Zitrats hin. Sie erwähnten die Risiken der Hypokalzämie, der Hypernaträmie und der metabolischen Alkalose. Während ihrer Dialysen verwendeten Morita und Mitarbeiter kalziumarmes Dialysat. Die übliche Kalziumsubstitution erfolgte jedoch nicht. Zur Detektion von Herzrhythmusstörungen wurde ein EKG eingesetzt. In den sechziger und siebziger Jahren war das Monitoring von ionisiertem Kalzium nicht routinemäßig möglich. Als Folge traten häufig Herzrhythmusstörungen bei Hypokalzämie auf. Auch von Todesfällen wurde berichtet. Mit der Einführung moderner Kalzium-Überwachungsgeräte in den achtziger Jahren wurde ein breiter und sicherer Einsatz von Zitrat möglich. In den letzten beiden Jahrzehnten ist Zitrat als Antikoagulans für

die kontinuierliche Nierenersatztherapie populär geworden (Pinnick et al. (1983), von Brecht et al. (1986)).

#### **4.2 Nierenersatztherapieverfahren mit der regionalen Zitrat-Antikoagulation- eine aktuelle Literaturübersicht**

In der Literatur finden sich zahlreiche, zum Teil sehr unterschiedliche Verfahrensbeschreibungen zur regionalen Zitrat-Antikoagulation. Exemplarisch sind hier einige häufig zitierte Arbeiten herausgenommen und diese näher beschrieben. Es sind dies die Studien von Mehta et al. (1990), Palsson und Niles (1999), Kutsogiannis et al. (2000), Tolwani et al. (2001), Gabutti et al. (2002).

In einer ersten Pilotstudie von Mehta et al. (1990) wurde der Einsatz der kontinuierlichen CAVHD mit Zitrat-Antikoagulation bei 11 Patienten beschrieben. Es wurde eine Infusion mit einer 4%-igen Trinatrium-Zitratlösung (140 mmol/l Zitrat und 420 mmol/l Natrium) mit einer Anfangsdosis von 170 ml/h (23,8 mmol/h) verwendet. Die Dosierung richtete sich nach postfilter ACT. Der ACT-Zielwert lag zwischen 200 und 250 Sekunden. Das Dialysat bestand aus 117 mmol/l Natrium, 122,5 mmol/l Chlorid, 4 mmol/l Kalium, 0,75 mmol/l Magnesium und 2,5% Dextrose und war kalzium- und pufferfrei. Es erfolgte eine kontinuierliche Kalziumsubstitution bei allen Patienten. Die Startdosis betrug 2 mmol/h.

In der Studie von Palsson und Niles (1999) wurde die kontinuierliche CVVH mit Zitrat-Antikoagulation bei 17 Patienten angewendet (Bild 4.1). Die mittlere Zitratdosierung lag bei 18,6 mmol/h. Das Zitrat wurde dem Substitut zugegeben. Das Substitut bestand aus 13,3 mmol/l (40 mEq/l) Trinatrium-Zitrat, 100 mmol/l Natriumchlorid, 0,75 mmol/l Magnesiumchlorid und 0,2% Dextrose und wurde vor dem Dialysator infundiert (Prädilution). Das Substitut war bikarbonat- und kalziumfrei. Ihr System benötigte hohe Infusionsraten des Substituts um die notwendige Zitratmenge zu verabreichen. Dies erforderte eine hohe Ultrafiltrationsrate, um das Flüssigkeitsgleichgewicht beizubehalten. Sie verwendeten daher Filter mit hohen Ultrafiltrationskoeffizienten. Die Filter wurden vor Beginn der Hämofiltration mit zwei Litern einer heparinisierten (10.000 IE), isotonischen

Kochsalzlösung vorgespült. Zudem wurden sämtliche Filter alle vier Stunden mit 200 ml einer 0,9%-igen Kochsalzlösung gespült. Es wurde eine Ultrafiltrationsrate von 2 l/h eingestellt. Sank die Ultrafiltrationsrate innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Stunden unter den Wert von etwa 1,5 l/h ab, wurden die Filter wegen des Verdachts auf Clotting gewechselt. Der Kalziumwert im postfilter Blut wurde nicht gemessen. Eine Kalziumglukonat- oder Kalziumchloridinfusion wurde kontinuierlich (Medianwert 2,8 mmol/h) bei allen Patienten durchgeführt. Die Kalziumdosierung richtete sich nach ionisiertem Kalzium im arteriellen Blut (Zielwert größer als 1 mmol/l).

Insgesamt wurden 75,3% der Filter (64 Filter) ausgetauscht. Andere Gründe für die Unterbrechung der kontinuierlichen Nierenersatztherapie (21 Filter) waren Probleme mit dem Katheter, Unterbrechung aufgrund von operativen Eingriffen oder anderen Untersuchungen, Einstellung der Nierenersatztherapie, sowie Versterben der Patienten.

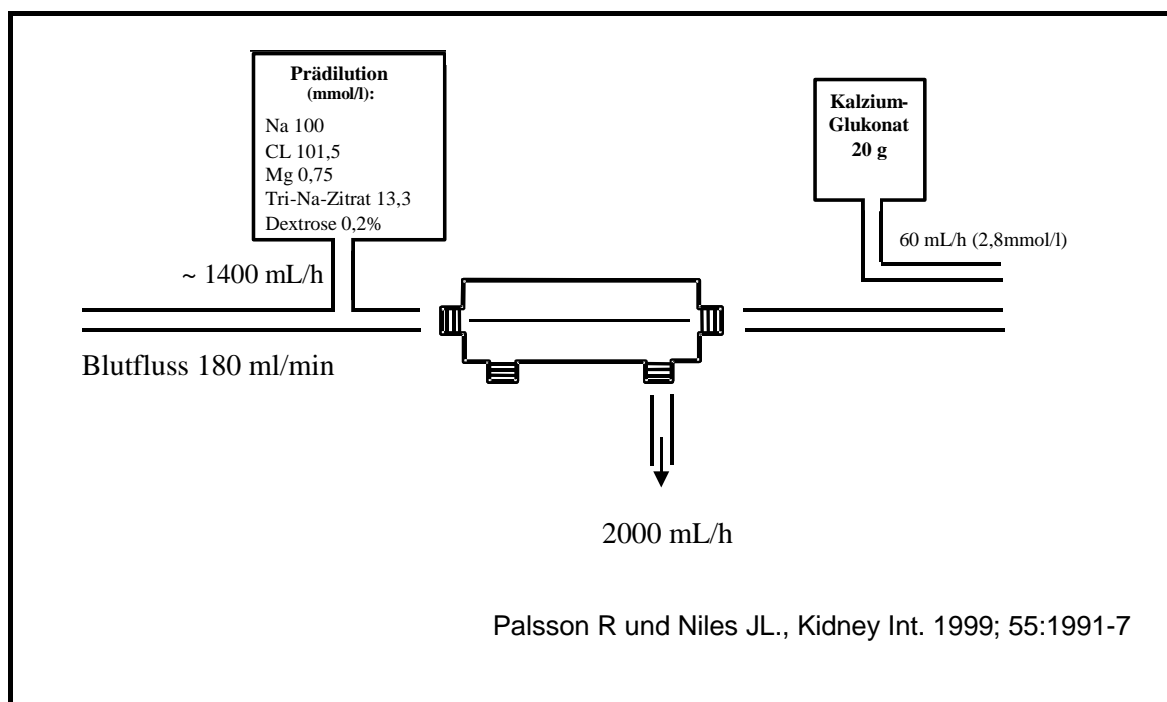


Bild 4.1: Protokoll von Palsson und Niles (1999).

In der Studie von Kutsogiannis et al. (2000) wurde die CVVHDF als Nierenersatztherapieverfahren bei neun Patienten eingesetzt (Bild 4.2). Zu Beginn der Therapie wurde 25 mmol/h (190 ml/h) Zitrat appliziert. Eingesetzt wurde eine

3,9%-ige Trinatrium-Zitratlösung (145 mmol Zitrat, 428 mmol Natrium). Die weitere Dosierung richtete sich nach dem postfilter ionisierten Kalzium. Der Zielwert für das ionisierte Kalzium im postfilter Blut lag zwischen 0,25 und 0,35 mmol/l. Die mittlere Zitratdosierung lag bei  $23,2 \pm 5,9$  mmol/h.

Das Substitut bestand aus 110 mmol/l Natriumchlorid, 0,75 mmol/l Magnesium und wurde vor dem Dialysator infundiert (Prädilution). Das Substitut beinhaltete 16,7 bis 50 mmol/l Bikarbonat und war kalziumfrei. Das Dialysat bestand aus 110 mmol/l Natriumchlorid, 0,75 mmol/l Magnesium und war bikarbonat- und kalziumfrei.

Der Hämofilter wurde mit 2000ml einer heparinisierten (5000 IE), 0,9%-igen Kochsalzlösung vorgespült. Bei sämtlichen Patienten erfolgte eine kontinuierliche Kalziumsubstitution, bei der am Anfang der Therapie 3,1 mmol/h Kalziumchlorid verabreicht wurde.

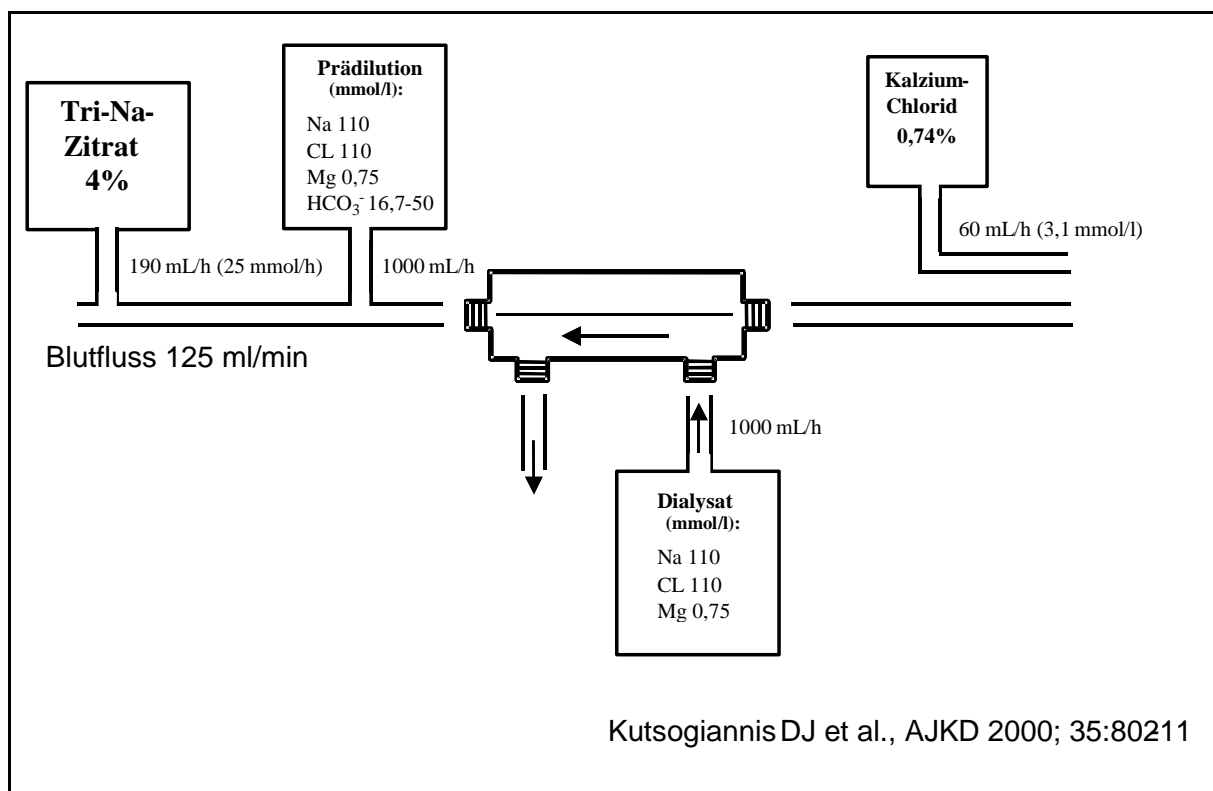


Bild 4.2: Protokoll von Kutsogiannis et al. (2000).

In der Studie von Tolwani et al. (2001) wurde bei 29 Patienten die kontinuierliche CVVHD eingesetzt (Bild 4.3). Die Antikoagulation des extrakorporalen Kreislaufs erfolgte mit einer 2%-ige Trinatrium-Zitratlösung (1500 ml 4% Trinatrium-Zitratlösung

wurde mit 1500 ml 5% Dextroselösung verdünnt). Der Zitratfluss betrug anfangs 250 ml/h (17,5 mmol/h). Die Zitratdosierung richtete sich nach dem Kalziumwert im postfilter Bereich (empfohlener Zielbereich lag von 0,25 bis 0,5 mmol/l). Das Dialysat setzte sich aus einer 0,9%-igen Kochsalzlösung mit 3 mmol/l KCl und 1 mmol/l MgSO<sub>4</sub> zusammen und war frei von Kalzium und Bikarbonat. Es erfolgte eine kontinuierliche Kalziumsubstitution bei allen Patienten. Die initiale Kalziumsubstitutionsmenge betrug 2,79 mmol/h. Die Dosierung richtete sich nach dem ionisierten Kalzium im arteriellen Blut. Der Zielwert des iCa<sup>++</sup> lag zwischen 1,0 und 1,1 mmol/l.

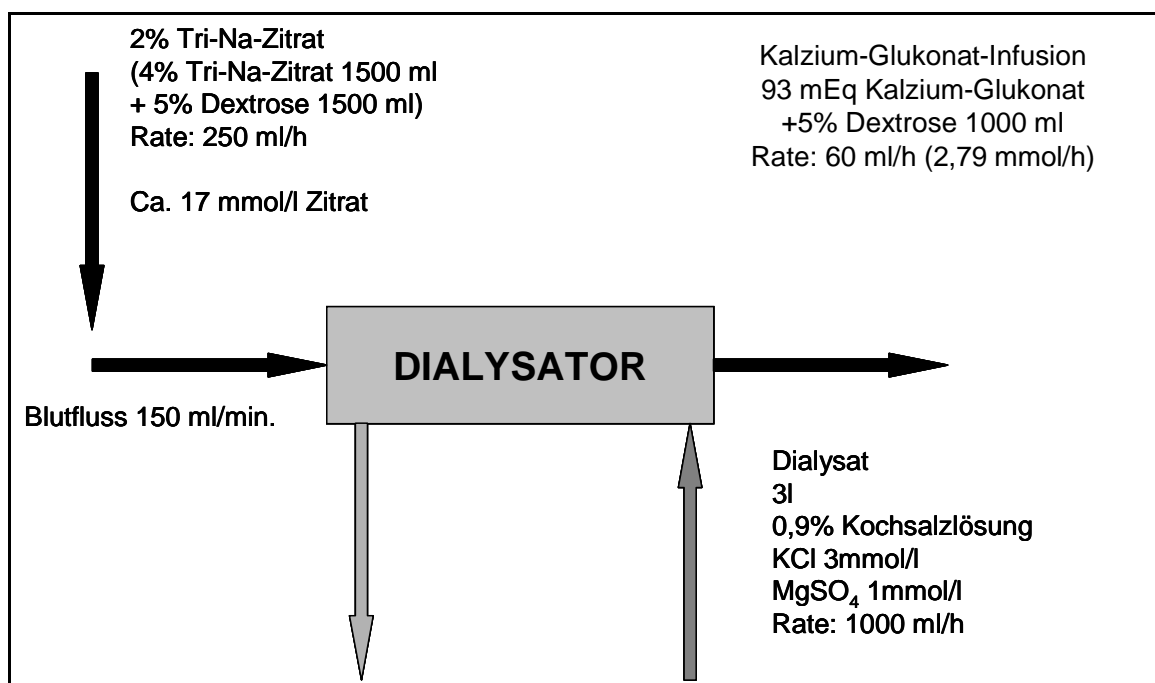


Bild 4.3: Protokoll von Tolwani et al. (2001)

Gabutti et al. (2002) entwickelte ein Zitrat-Antikoagulationsprotokoll für ein CVVHDF Verfahren (Bild 4.4). Insgesamt wurden 17 Patienten untersucht. Die Zitratdosierung betrug am Anfang der Therapie 23 mmol/h. Substitut und Dialysat setzten sich aus 13,3 mmol/l Zitrat, 139,9 mmol/l Natrium, 101,5 mmol/l Chlorid und 0,75 mmol/l Magnesium zusammen. Substitut und Dialysat waren bikarbonat- und kalziumfrei. Es erfolgte eine kontinuierliche Kalziumsubstitution bei allen Patienten. Die Dosierung richtete sich nach dem ionisierten Kalzium im arteriellen Blut. Der Zielwert

des  $iCa^{++}$  lag zwischen 0,95 und 1,05 mmol/l. Die initiale Kalziumdosierung lag bei 3 mmol/h.

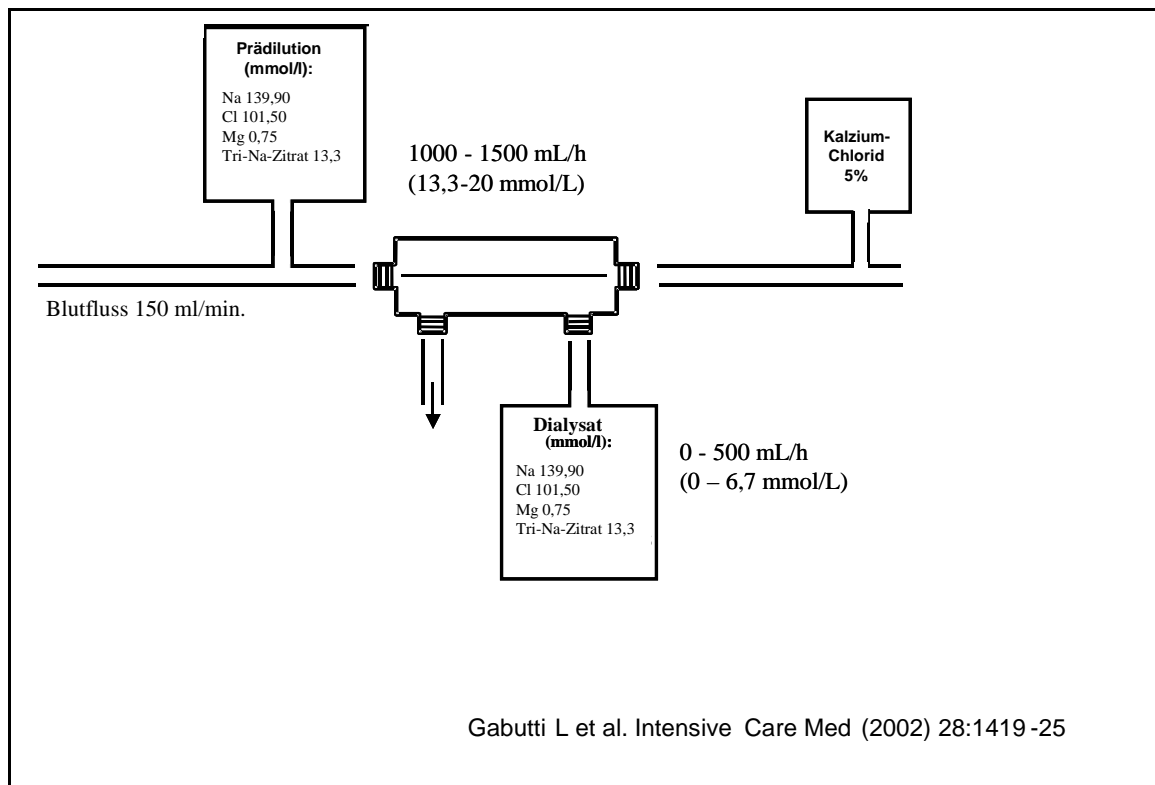


Bild 4.4: Protokoll von Gabutti et al. (2002).

#### 4.2.1 Vergleichbarkeit der Studien

Die oben aufgeführten Studien unterschieden sich nicht nur im Verfahren sondern auch in der Applikation des Zitrats sowie der applizierten Zitratdosis. In der Studie von Palsson und Niles lag die mittlere Zitratdosis bei 18,6 mmol/h. Im Vergleich hierzu waren es bei Tolwani et al. initial 17,5 mmol/h, bei Gabutti et al. 23 mmol/h, bei Metha et al. 23,8 mmol/h und bei Kutsogiannis et al. 25 mmol/h. In unserer Studie lag die Zitratdosis initial bei 25,2 mmol/h.

Die Studien unterschieden sich auch in der Überwachung der Zitratdosierung. Die ACT wurde in den Studien von Mehta et al. (1990, 1991) untersucht. In den Studien von Pallson und Niles (1999) sowie Gabutti et al. (2002) wurden die Kalziumwerte im

postfilter Blut nicht gemessen. In den Arbeiten von Tolwani wurden zwar die Kalziumwerte im postfilter Blut gemessen, diese jedoch nicht strikt unter 0,4 mmol/l gehalten.

Sowohl die oben genannten Unterschiede in den Eliminationsverfahren als auch unterschiedliche Zitratdosierungen und die verschiedenen Methoden zur Überwachung der Zitratdosierung führten zu unterschiedlichen Filterlaufzeiten und zu Unterschieden in der Häufigkeit des Auftretens der unter Zitrat-Antikoagulation entstehenden Nebenwirkungen (Hypokalzämie, metabolische Alkalose). Dies wird nachfolgend näher diskutiert.

### **4.3 Filterlaufzeit während der Heparin- und Zitrat-Antikoagulation**

In unserer Studie wurden die Filterlaufzeiten unter Heparin-, Zitrat- und Zitrat-Heparin-Antikoagulation verglichen. Die mittlere Filterlaufzeit unterschied sich bei der Heparin-Antikoagulation ( $30,2 \pm 32$  h) signifikant von der Zitrat- ( $80,2 \pm 64$  h) bzw. Zitrat-Heparin-Antikoagulation ( $74,6 \pm 61$  h) ( $p < 0,001$ ). Die mittleren Filterlaufzeiten bei der Anwendung von kombinierter Zitrat-Heparin- bzw. alleiniger Zitrat-Antikoagulation wiesen untereinander keinen signifikanten Unterschied auf ( $p = 0,310$ ). Damit stehen unsere Daten im Einklang mit der aktuellen Literatur.

Hofbauer et al. (1999) untersuchten in einem sehr eindrucksvollen Experiment den Einfluss unterschiedlicher Antikoagulanzen auf das Filterclotting eines Polysulfon-Dialysators. Es wurden 15 Patienten untersucht von denen jeweils fünf Patienten unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin bzw. Zitrat erhielten. Das „clotting“-Verhalten der Dialysatoren wurde mit Hilfe eines Elektronenmikroskops ausgewertet.

Die Gerinnungsaktivierung war beim unfraktionierten Heparin am ausgeprägtesten (siehe Bild 4.5). Weniger ausgeprägt war sie beim niedermolekularen Heparin (siehe Bild 4.6). Bei der regionalen Zitrat-Antikoagulation war sie praktisch nicht vorhanden (siehe Bild 4.7). Erwartungsgemäß wurden die längsten Filterstandzeiten unter Zitrat-Antikoagulation erzielt.

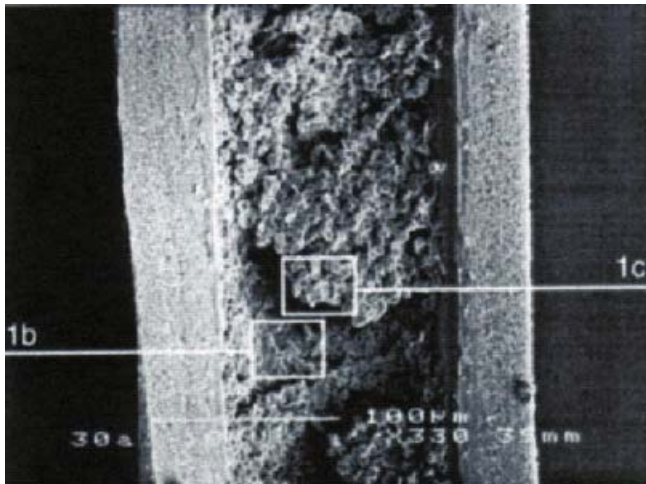


Bild 4.5: Elektronenmikroskopische Aufnahme der inneren Oberfläche einer Hohlfaserdialysemembran (Polysulfon) bei der Verwendung von unfraktioniertem Heparin. Es ist ein dichtes Fibrinnetz mit einer sehr großen Anzahl an Erythrozyten zu sehen (Hofbauer et al. (1999)).

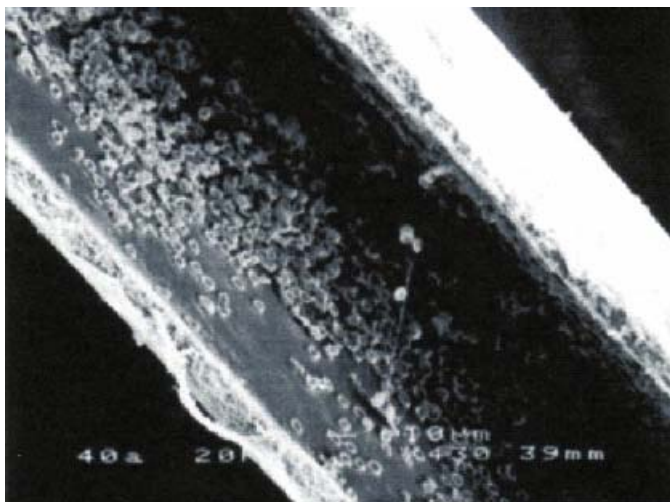


Bild 4.6: Elektronenmikroskopische Aufnahme der inneren Oberfläche einer Hohlfaserdialysemembran (Polysulfon) bei der Verwendung von niedermolekularem Heparin. Das Fibrinnetz ist deutlich geringer ausgeprägt als mit unfraktioniertem Heparin (Hofbauer et al. (1999)).



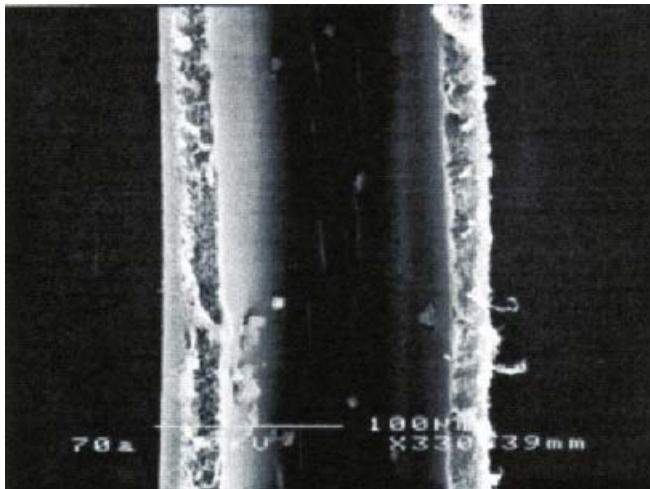


Bild 4.7: Elektronenmikroskopische Aufnahme der inneren Oberfläche einer Hohlfaserdialysemembran (Polysulfon) bei der Verwendung von Zitrat. Nur vereinzelt haften Erythrozyten an der inneren Oberfläche. Es ist keine Thrombusbildung zu beobachten (Hofbauer et al. (1999)).

Sowohl in den Studien von Palsson und Niles (1999) als auch bei Tolwani et al. (2001) wurden, im Vergleich zu unserer Studie, kürzere mittlere Filterlaufzeiten (ca. 30 bis 40 Stunden) mit Zitrat-Antikoagulation beschrieben. In der Studie von Palsson und Niles (1999) betrug die Filterlaufzeit  $29,5 \pm 17,9$  Stunden. In der Studie von Tolwani et al. (2001) wurde eine mittlere Filterlaufzeit von ca. 39 Stunden erreicht.

Im Gegensatz dazu haben Kutsogiannis et al. (2000) in ihrer Studie über ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie berichtet. Die mediane Filterlaufzeit lag mit Zitrat bei 82 Stunden (3,4 Tage). Insgesamt wurden 24 Filter bei neun Patienten untersucht. Neun von 24 Filter (38%) mussten aufgrund von Filterclotting frühzeitig gewechselt werden. Bei 15 Filtern (62%) erfolgte ein vorgezogener, elektiver Filterwechsel aufgrund eines „drohenden“ Filterclottings mit Anstieg des Transmembrandrucks auf Werte von mehr als 250 mmHg.

Auch Mehta et al. (1990, 1991) berichteten über exzellente Filterstandzeiten in ihren Studien. In der Arbeit von 1990 wurden unter Einsatz der kontinuierlichen CAVHDF

mit Ziträt-Antikoagulation Filterlaufzeiten von 24,6 bis 127 Stunden beschrieben (11 Patienten). In der Folgestudie (1991) wurden mittlere Filterlaufzeiten von  $63,1 \pm 5,9$  Stunden (23 Patienten) erzielt.

In den exemplarisch aufgeführten Studien zeigen sich deutliche Unterschiede in den Filterlaufzeiten. Dies ist im Wesentlichen auf die Verwendung unterschiedlicher Ziträt-dosierungen zurückzuführen.

In der Studie von Palsson und Niles lag die mittlere Ziträt-dosierung bei 18,6 mmol/h. Im Vergleich hierzu waren es bei Tolwani et al. initial 17,5 mmol/h, bei Kutsogiannis et al. 25 mmol/h und bei Mehta et al. 23,8 mmol/h. In unserer Studie lag die Ziträt-dosierung initial bei 25,2 mmol/h.

Die Studien unterschieden sich auch in der Überwachung der Ziträt-dosierung. Die ACT wurde in den Studien von Mehta et al. (1990, 1991) untersucht. In der Arbeit von Tolwani et al. (2001) wurden zwar die Kalziumwerte im postfilter Blut gemessen, diese jedoch nicht strikt unter 0,4 mmol/l gehalten. In der Studie von Kutsogiannis et al. (2000) sowie in unserer Studie wurde ein postfilter Kalziumwert zwischen 0,25 und 0,35 mmol/l eingehalten. Palsson und Niles (1999) haben die Kalziumwerte im postfilter Blut nicht gemessen.

In der Tabelle 4.1 wurde die mittlere Filterlaufzeit unserer Studie mit den Filterlaufzeiten in den Studien von Mehta et al. (1990, 1991), Palsson und Niles (1999), Tolwani et al. (2001) und Kutsogiannis et al. (2000), während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit Heparin-Antikoagulation und regionaler Ziträt-Antikoagulation verglichen.

| Autor, Jahr, Verfahren                      | Zahl der Patienten    | Blutfluss (ml/min)* | Zusammensetzung des Substitutes (mmol/l)* | Zusammensetzung des Dialysats (mmol/l)* | Zitrat-dosierung mmol/h (initial)* | Mittlere Filterlaufzeit mit Heparin | Mittlere Filterlaufzeit mit Zitrat |
|---|-----------------------|---------------------|---|---|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Mehta et al. (1990) CAVHD                   | 8 (Hep.) + 11 (Zit.)  | 52-125              |   | Na 117, Cl 122,5, Mg 0,75, K 4          | 23,8 mmol/h                        | 8,6h - 83,2h                        | 24,6h-127h                         |
| Mehta et al. (1991) CAVHD                   | 12(Hep.)+ 23 (Zit.)   | ca.94               |   | Na 117, K 4 Cl 122,5, Mg 0,75           | 23,8 mmol/h                        | 44 h                                | 63 h                               |
| Palson et al. (1999) CVVH                   | 17 (Zit.)             | 180                 | Zitrat 13,3, Na 100, Cl 100, Mg 0,75,     |   | 18,6 mmol/h (mitt.Dosierung)       |                                     | 30 h                               |
| Kutsogianis et al. (2000) CVVHDF            | 9 (Zit.)              | 125                 | Na 110, Cl 110, Mg 0,75, +Bikarbonat      | Na 110, Cl 110, Mg 0,75                 | 25 mmol/h                          |                                     | 82 <sup>1)</sup> h                 |
| Tolwani et al. (2001) CVVHD                 | 29 (Zit.)             | 125-150             |   | 0,9 NaCl, K 3, Mg 2,                    | 17,5 mmol/h                        |                                     | 39 h                               |
| Diese Studie (2003) CVVHD(Zit.) CVVH (Hep.) | 184 (Hep.)+ 33 (Zit.) | 100                 |   | Na 117, Cl 122, Mg 1,5, K 2             | 25,2 mmol/h                        | 30 h                                | 80 h                               |

**Tabelle 4.1:** Vergleich von Protokollen mit Heparin-Antikoagulation und regionaler Zitrat-Antikoagulation; \*: bei der regionalen Zitrat-Antikoagulation; <sup>1)</sup> : Medianwerte.

Selbstverständlich hängt die Filterlaufzeit nicht ausschließlich vom eingesetzten Antikoagulans ab. Gerinnungsunabhängige Faktoren spielen eine nicht unerhebliche Rolle. Eine sehr schöne Übersicht zu den nichtgerinnungsabhängigen Faktoren liefert Mehta et al. (1996). Nach seinen Erfahrungen werden Filter in der Regel aus einen der folgenden Gründe gewechselt:

- Filterclotting
- Abnehmende Wirksamkeit der Filter
- Änderung des Zugangs
- Andere Gründe, wie z.B. Verlegung der Patienten

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

In unserer Studie waren die mittleren Behandlungskosten (Materialkosten ohne Berücksichtigung der Kosten für Personal und Geräte) für die Zitrat-Antikoagulation mit 518 € pro Patient am günstigsten, gefolgt von 546 € für die Zitrat-Heparin-Antikoagulation. Die Behandlung mit Heparin als alleiniges Antikoagulans erwies sich mit 620 € als die teuerste Therapie ( $p=0,34$ ).

Auch bei der Betrachtung der Tageskosten erwies sich die Therapie mit Heparin als die teuerste ( $p<0,001$ ). Die mittleren Tageskosten lagen hier bei 135 €. Die mittleren Tageskosten der Zitrat-Heparin-Antikoagulation betragen 107 €, die der Zitrat-Antikoagulation 119 € ( $p=0,119$ ).

Die Erklärung für diese deutlichen Kostenunterschiede lag in der Häufigkeit des Filterclottings. Bei der Nierenersatztherapie mit Heparin-Antikoagulation trat ein Filterclotting signifikant häufiger auf als unter Zitrat- bzw. Zitrat-Heparin-Antikoagulation. Der häufigere Wechsel von Filter und Schlauchsystemen führte zu deutlich höheren Materialkosten. In dieser Kalkulation waren die Personalkosten nicht mitberücksichtigt. Es ist jedoch klar, dass der häufigere Systemwechsel unter Heparin-Monotherapie zwangsläufig auch mit höherem personellen Aufwand verbunden ist. Dem gegenüber steht der personelle Aufwand für die Kontrolle des Zitratkreislaufes (postfilter Kalzium, Gesamtkalziumbestimmung, ionisiertes systemisches Kalzium).

#### **4.5 Thrombozytopenie bei der Heparin-Antikoagulation**

In einer Subgruppenanalyse unserer Studie fanden wir, dass während der Heparin-Antikoagulation die Thrombozytenzahl statistisch signifikant sank ( $p < 0,0001$ ). Nach der Umstellung auf Zitrat-Antikoagulation stieg die Zahl der Thrombozyten signifikant an ( $p < 0,0001$ ) (vergleiche Kapitel 3.2.6). Es gibt mehrere Erklärungsansätze:

1. Eine HIT Typ II könnte ursächlich in Frage kommen. Dies ist in unserem Kollektiv eher unwahrscheinlich, da bei unseren Patienten keine systemischen Thrombosen beobachtet wurden. Mit letzter Sicherheit lässt sich dieser Punkt retrospektiv jedoch nicht vollständig ausräumen.
2. Ein iatrogener Verbrauch der Thrombozyten durch rezidivierendes Filterclotting aufgrund unzureichender Heparin-Antikoagulation des extrakorporalen Kreislaufs. Dies ist aus unserer Sicht der wahrscheinlichste Grund. Unter Heparin-Antikoagulation wurde der Hämofilter im Mittel  $4,24 \pm 3,43$  mal und während der Zitrat-Antikoagulation  $1,48 \pm 1$  mal gewechselt. Dadurch dass das System durch Zitrat zu einer geringeren Thrombenbildung neigt, wurden auch weniger Thrombozyten verbraucht.

#### **4.6 Nebenwirkungen der Zitrat-Antikoagulation**

Während der Zitrat-Antikoagulation können eine Reihe metabolischer Störungen sowie Elektrolytentgleisungen auftreten. Hierzu zählen die metabolische Alkalose, die metabolische Azidose, die Hypokalzämie sowie die Hyperkalzämie.

#### 4.6.1 Metabolische Alkalose und metabolische Azidose

Bereits in der Studie von Morita et al. (1961) und später in der Studie von Brecht et al. (1986) wurde über metabolische Alkalose (pH-Wert-,  $\text{HCO}_3^-$ -Erhöhung) während der extrakorporalen Zitrat-Antikoagulation berichtet.

In den Studien Mehta et al. (1990,1991), Ward und Mehta (1993) und Kutsogiannis et al. (2000) wurde in 26% bis 38% der Fälle eine metabolische Alkalose beobachtet. Tolwani et al. (2001) und Gabutti et al. (2002) haben in 8% bis 10% der Behandlungen eine metabolische Alkalose festgestellt. Palsson und Niles (1999) stellten keine metabolische Alkalose während der regionalen Zitrat-Antikoagulation fest. In unserer Studie traten bei 52,7% der Fälle eine metabolische Alkalose während der Zitrat-Antikoagulation auf. Es ist auffallend, dass in unserer Studie, verglichen mit den oben aufgeführten publizierten Studien, relativ häufig metabolische Alkalosen auftraten. Dies ist aus unserer Sicht auf 3 Faktoren zurückzuführen. Zum einen streben wir einen relativ niedrigen postfilter Kalzium Wert an, so dass die Zitratdosis höher liegt als z.B. in den Arbeiten von Pallson und Niles oder Tolwani. Dies bedeutet eine höhere Zitratbelastung und ein höheres Risiko für das Auftreten einer metabolischen Alkalose. Ein weiterer Aspekt ist die Definition der metabolischen Alkalose. Der Grenzwert wurde in unserer Studie niedriger gesetzt als in den Vergleichstudien, so dass hier eine gewisse Verzerrung entsteht. Der dritte und wohl wichtigste Grund jedoch ist der niedrige, initiale Dialysatfluss in unserer Studie. Durch den geringen initialen Umsatz von nur 1000 ml/h ist die diffusive Eliminationsleistung für Zitrat und Bikarbonat relativ gering. Dies hat zur Folge, dass sich im systemischen Blutkreislauf ein alkalotischer Überhang ausbildet. Durch Erhöhung des Dialysatflusses (Steigerung der diffusiven Entgiftungs- und Eliminationsleistung) lässt sich dieser „Überhang“ sehr zügig abbauen. Die notwendige, mittlere Dialysatflussrate um eine Alkalose bei unserem Verfahren zu vermeiden liegt bei zirka 1300 ml/h. Aufgrund der Ergebnisse der Studie, haben wir begonnen das Zitrat-Antikoagulationsverfahren in unserer Klinik auf höhere Dialysatflussraten umzustellen. Gemäß den neuen Empfehlungen (Ronco C, 2000)

verwenden wir heute ein Zitrat-Antikoagulationsprotokoll, welches einen Umsatz von 35ml/kg/h ermöglicht.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Strategien um eine metabolische Alkalose zu kompensieren. Mehta et al. (1990,1991) verwendeten eine Salzsäurelösung um die Alkalose zu kompensieren (100 ml/h einer 0,2 molaren HCl Lösung für 5 bis 10 Stunden). Kutsogiannis et al. (2000) reduzierten bei Auftreten einer metabolischen Alkalose den Bikarbonatanteil im Substrat. In der Studie von Gabutti et al. (2002) wurde die metabolische Alkalose durch Änderung der Substrat- und Dialysatdosierung behandelt. Es wurden 1500 ml Substrat pro Stunde und 500 ml Dialysat pro Stunde bei einem pH-Wert unter 7,55 gegeben. Bei einem pH-Wert zwischen 7,55 und 7,60 wurden 1500 ml Substrat pro Stunde und 0 ml Dialysat verwendet. Bei einem pH-Wert über 7,60 wurden 1000 ml Substrat pro Stunde verwendet. Sank der pH-Wert trotz dieser Maßnahmen nach zwei Stunden nicht unter 7,60, so wurde die Therapie mit Zitrat gestoppt.

In unserer Studie normalisierte sich in 79,7% der Fälle der Säure-Basen-Haushalt nach Erhöhung des Dialysatflusses innerhalb eines Tages. Bei Auftreten einer zitratinduzierten metabolischen Alkalose wurde der Dialysatfluss zunächst um 250 ml/h erhöht. Kam es zu keinen befriedigenden Abfall der Bikarbonatkonzentration innerhalb von 24 Stunden, wurde in 250 ml Schritten eine weitere Erhöhung des Dialysatflusses vorgenommen. In 5% der Fälle (bei drei Patienten) wurde eine 0,1%-ige HCl-Lösung angewendet um die Alkalose zu beheben. Der Einsatz von HCl ist jedoch nicht zwingend notwendig. Wird rechtzeitig mit Auftreten einer metabolischen Stoffwechselsituation der Dialysatumsatz erhöht, lässt sich die Alkalose rasch korrigieren. Der Einsatz von HCl im Rahmen dieser Studie ist als „Lerneffekt“ zu interpretieren.

Neben der metabolischen Alkalose stellt die metabolische Azidose eine weitere Nebenwirkung der Zitrat-Antikoagulation dar. Sie kann ein Anzeichen für die Kumulation von Zitrat sein. Zitrat ist eine mittelstarke Base, führt aber bei Kumulation aufgrund seiner negativen Ladung zu einer vermehrten Elimination von Bikarbonat und somit indirekt zur Ausbildung einer metabolischen Azidose. Zum Nachweis einer Zitratkumulation kann entweder die Anionenlücke oder die Zitratmenge direkt

bestimmt werden. Differentialdiagnostisch sind alle weiteren Ursachen einer metabolischen Azidose wie Laktatazidose, Ketoazidose, Salicylatintoxikation, schwere Sepsis mit Bikarbonatdefizit etc. zu erwägen. In unserer Studie wurde bei 21 von 112 Patienten (18,8%) eine metabolische Azidose unter Zitrat-Antikoagulation beobachtet. In keinem einzigen Fall war die metabolische Azidose auf eine Kumulation von ionisiertem Zitrat zurückzuführen (Vergrößerung der Anionenlücke durch Zitrat). Bei sieben von 21 Patienten bestand am Anfang der Nierenersatztherapie zwar eine Leberschädigung, die metabolische Azidose war jedoch nicht durch Zitrat bedingt sondern Ausdruck der schlechten Gewebeoxygenierung mit folgender Laktatazidose. In anderen Fällen hat sich im Verlauf der Therapie ein Multiorganversagen entwickelt.

In den publizierten Studien wurde ebenfalls eine metabolische Azidose bei der Anwendung von regionaler Zitrat-Antikoagulation beobachtet. In der Studie von Palsson und Niles (1999) entwickelten zwei von 17 Patienten (11,8%) eine metabolische Azidose. Bei diesen Patienten lag eine Sepsis vor. In der Studie von Kutsogiannis et al. (2000) wurde auch in drei von neun Fällen (33,3%) eine metabolische Azidose in Verlauf der Zitrat-Antikoagulation beobachtet. Als Grund für die metabolische Azidose beschrieben die Autoren ein Multiorganversagen oder eine Leberinsuffizienz.

#### **4.6.2 Hypokalzämie bei der Zitrat-Antikoagulation**

Das in dieser Studie eingesetzte Protokoll zur Zitrat-Antikoagulation beinhaltete eine kontinuierliche Kalziumsubstitution sowie ein engmaschiges, mindestens sechsständliches Monitoring des ionisierten systemischen Kalziums.

In unserer Studie trat in 9,8% der Fälle der regionalen Zitrat-Antikoagulation eine asymptomatische Hypokalzämie (ionisiertes Kalzium im arteriellen Blut kleiner als 1 mmol/l) auf. Diese Patienten wiesen beim Anschluss an die CVVHD mit Zitrat-Antikoagulation normale Werte für das ionisierte Kalzium auf. Der Grund für die Hypokalzämie war eine zu niedrige initiale Einstellung der Kalziumsubstitutionsrate.



Alle aufgetretenen Hypokalzämien waren durch eine Erhöhung der Substitutionsdosis rasch zu korrigieren.

Eine Hypokalzämie wurde auch in den Studien von Mehta et al. (1990,1991), Palsson und Niles (1999), Kutsogiannis et al. (2000), Tolwani et al. (2001) und Gabutti et al. (2002) beobachtet.

In den Studien von Mehta et al. (1990, 1991) wurden ionisierte Kalziumwerte zwischen 0,61 und 1,44 mmol/l gemessen. Die Hypokalzämie war auch hier asymptomatisch. In der Studie von Palsson und Niles (1999) trat eine asymptomatische Hypokalzämie bei zwei von 17 Patienten (11,8%) auf. Der niedrigste  $iCa^{++}$ -Wert lag bei 0,7 mmol/l. Kutsogiannis et al. (2000) berichteten über asymptomatische Hypokalzämien zu Beginn der Nierenersatztherapie mit Zitrat-Antikoagulation. Das initiale systemische, ionisierte Kalzium im Plasma betrug im Mittel  $1,08 \pm 0,21$  mmol/l ( $4,34 \pm 0,83$  mg/dl). Tolwani et al. (2001) berichteten über asymptomatische Hypokalzämien (Kalziumwert kleiner 0,9 mmol/l) bei fünf von 29 Patienten (17%). Drei dieser Patienten wiesen eine Hypokalzämie beim Anschluss an die Zitrat-Antikoagulation auf. Der niedrigste Kalziumwert lag bei 0,7 mmol/l. Gabutti et al. (2002) stellten bei einem von 12 Patienten (8,3%) eine asymptomatische Hypokalzämie fest. Der mediane ionisierte Kalziumwert lag bei 1,05 mmol/l.

Eine Aufstellung der Nebenwirkungen Hypokalzämie und metabolische Alkalose während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit Zitrat-Antikoagulation ist in Tabelle 4.2 dargestellt.

| Studien                            | Pat. Zahl | Substitutat                            | Dialysat             | Zitrat-Dosierung (initial)        | Kalzium-dosierung (initial) | Hypokalzämie, iCa im Serum             | Metabolische Alkalose |
|------------------------------------|-----------|--|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--|-----------------------|
| Mehta et al.(1990) CAVHD           | 11 Pat.   | kalzium-, pufferfrei                   | kalzium-, pufferfrei | 23,8 mmol/h                       | 2 mmol/h                    | 0,61-1,44 mmol/l                       | Bei 3 Pat. (27,3%)    |
| Mehta et al.(1991) CAVHD           | 23 Pat.   | kalzium-, pufferfrei                   | kalzium-, pufferfrei | 23,8 mmol/h                       | 2 mmol/h                    | 0,84-1,24 mmol/l                       | Bei 6 Pat. (26,1%);   |
| Ward und Mehta (1993) CAVHD        | 21 Pat.   | kalzium-, pufferfrei                   | kalzium-, pufferfrei | 23,8 mmol/h                       | 2 mmol/h                    |  | Bei 8 Pat. (38%)      |
| Palson und Niles (1999) CVVH       | 17 Pat.   | kalzium-, pufferfrei                   |                      | 18,6 mmol/h, (mittlere Dosierung) | 2,8 mmol/h (medianwert)     | Bei 2 Pat. (11,8%)                     | keine                 |
| Kutso-giannis et al. (2000) CVVHDF | 9 Pat.    | Bikarbonat 16,7–50 mmol/l, kalziumfrei | kalzium-, pufferfrei | 25 mmol/h, 23,2 ±5,9 mmol/h       | 3,1 mmol/h                  | 1,08 ±0,21 mmol/l                      | Bei 3 Pat. (33,3%)    |
| Tolwani et al. (2001) CVVHD        | 29 Pat.   |  | kalzium-, pufferfrei | 17,5 mmol/h                       | 2,79 mmol/h                 | Bei 2 Pat. (6,9%)                      | Bei 3 Pat. (10,3%)    |
| Gabutti et al. (2002) CVVHDF       | 12 Pat.   | kalzium-, pufferfrei                   | kalzium-, pufferfrei | 23 mmol/h                         | 3 mmol/h                    | Bei 1 Pat. (8,3%)                      | Bei 1 Pat. (8,3%)     |
| Diese Studie CVVHD                 | 112 Pat.* |  | kalzium-, pufferfrei | 25,2 mmol/h                       | 2 mmol/h                    | Bei 11 Pat. (9,8%)<br>1,16±0,09 mmol/l | Bei 59 Pat (52,7%)    |

Tabelle 4.2: Hypokalzämie und metabolische Alkalose während der regionalen Zitrat-Antikoagulation; \*: 131 Behandlungszyklen

#### **4.6.3 Zitratmetabolismus bei Leberinsuffizienz, Hyperkalzämie bei der Zitrat-Antikoagulation**

Zitrat wird primär hepatisch metabolisiert, so dass bei Leberinsuffizienz ein eingeschränkter Zitratmetabolismus vorliegen kann. Zitrat kumuliert bei Leberinsuffizienz vorwiegend als Zitrat-Kalzium-Komplex. Als Folge steigt das Gesamtkalzium an. Das systemische ionisierte Kalzium kann konstant bleiben oder auch abfallen, da das an Zitrat gebundene Kalzium in der Leber nicht mehr rasch genug freigesetzt werden kann. Charakteristischerweise weisen diese Patienten einen extrem hohen Kalziumsubstitutionsbedarf auf. Dadurch kann trotz großer Mengen an zugeführtem Kalzium (mit hohem Gesamtkalzium) eine Hypokalzämie (ionisiertes Kalzium) entstehen (Tollwani et al. (2001)).

In den Studien von Apsner et al. (1997) und Meier-Kriesche et al. (2001) wurde der Zitratmetabolismus sowie die Entstehung einer Hypokalzämie und Hyperkalzämie während der regionalen Zitrat-Antikoagulation bei Patienten mit Leberinsuffizienz untersucht.

In der Studie von Apsner et al. (1997) wurden drei Patienten mit akutem Leberversagen und normaler Nierenfunktion während eines therapeutischen Plasmaaustausches mit Fresch-Frozen-Plasma (FFP) (Plasmaphere-Gruppe) untersucht. Sechs Patienten, die während einer Immunapherese mit Zitrat antikoaguliert wurde, dienten als Kontrollgruppe. Dokumentiert und untersucht wurden die Zitratflussrate, der Zitratblutspiegel, die Ganzkörperclearance des Zitrats, die Zitrat-Eliminationshalbwertszeit, der arterielle pH-Wert sowie das ionisierte Kalzium. Die Gesamtkalziumwerte wurden in diese Studie nicht gemessen.

Die Autoren stellten fest, dass die basalen Zitratspiegel bei den Patienten mit akutem Leberversagen deutlich höher waren als in der Kontrollgruppe. Während der Natriumzitratinfusion stieg der Serumzitratspiegel bei den leberkranken Patienten gegenüber der Kontrollgruppe ( $p < 0,03$ ) weiter an. Die Ganzkörperclearance für Zitrat war hochgradig reduziert ( $p < 0,02$ ) und die Eliminationshalbwertszeit signifikant verlängert ( $p < 0,05$ ). In der Kontrollgruppe stieg der pH-Wert als Ausdruck einer

effektiven Zitratmetabolisierung an. Bei den Leberpatienten hingegen kam es zu keinem Anstieg des pH-Wertes ( $p < 0,05$ ), was wiederum auf einen behinderten Stoffwechsel von Zitrat hinwies. Das ionisierte Kalzium war bei den Leberpatienten sowohl zu Beginn als auch am Ende der Therapie niedriger als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ). Tabelle 4.3 gibt einen detaillierten Überblick über die Parameter des Zitratmetabolismus beider Gruppen.

|   | Zitrat-Infusionsrate | Der basale Zitrat-spiegel | Serumzitrat-spiegel | Ganzkörper-clearance d. Zitrates | Eliminationshalbwertszeit | pH-Wert                                 | Das ionisierte Kalzium mmol/l                  |
|---|----------------------|---------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------------|---|--|
| Plasmaphere-Gruppe (Patienten mit Leberinsuffizienz)  | 25,9 mmol/h          | 0,21 ± 0,05 mmol/l        | 1,73 ± 0,2 mmol/l   | 3,31 ± 0,03 ml/kg/min            | 49,7 ± 5,4 min            | Keine Veränderungen                     | 1,01 ± 0,05 (Beginn)<br>0,68 ± 0,02 (am Ende)  |
| Kontrollgruppe (Patienten mit normaler Leberfunktion) | 23,8 mmol/h          | 0,11 ± 0,01 mmol/l        | 0,99 ± 0,1 mmol/l   | 6,34 ± 0,16 ml/kg/min            | 32,9 ± 1,02 min           | Anstieg von 7,40 ± 0,01 auf 7,45 ± 0,01 | 1,21 ± 0,004 (Beginn)<br>0,93 ± 0,04 (am Ende) |

Tabelle 4.3: Zitratmetabolismus bei Patienten mit und ohne Leberinsuffizienz nach Apsner et al. (1997).

Die Autoren zogen den Schluss, dass bei Patienten mit akutem Leberversagen der Zitratmetabolismus schwer beeinträchtigt ist und die plasmatische Kalziumreserven vermindert sind. Dies erhöht die Gefahr zitratbedingter Nebenwirkungen, allen voran die einer Hypokalzämie (Apsner et al. (1997)).

Meier-Kriesche et al. (2001) analysierten die Daten von 161 Patienten, bei denen eine CVVHD mit Zitrat angewendet wurde. Es wurden zwei Gruppen gebildet, eine Gruppe mit 103 Patienten (64%) ohne Leberschäden und eine Gruppe mit 58 Patienten (36%) mit Leberschäden (Bilirubinwert von mehr als 7 mg/dl). Als Parameter für einen gestörten Zitratmetabolismus wurde das Verhältnis gesamt- zu ionisiertem Kalzium ( $Ca_{tot}^{++} / Ca_i^{++}$ ) gewählt. Eine Ratio größer 2,5 galt als Indiz für eine Zitratkumulation.

Die infundierte Zitratmenge betrug zu Beginn der Therapie 31,6 mmol/h (9,3 g/h). Die Anfangsdosis der CaCl<sub>2</sub>-Infusion betrug 4mmol/h (8 mEq/h). Das Dialysat setzte sich aus 110 mEq/l NaCl, 2,0 mEq/l KCl, 2,0 mEq/l MgSO<sub>4</sub> und 100 mg/dl Dextrose zusammen. Der initiale Dialysatfluss war 2000 ml/h. Der Blutfluss lag zwischen 150 und 200 ml/min. Gesamtkalzium und ionisiertes Kalzium wurden am Anfang und danach alle sechs Stunden kontrolliert.

Keiner der 103 Patienten mit normaler Leberfunktion entwickelte ein Verhältnis von gesamt- zu ionisiertem Kalziumwert ( $Ca_{tot}^{++} / Ca_i^{++}$ ) größer oder gleich 2,5. Bei 19 der 58 Patienten mit Leberinsuffizienz wurde ein Verhältnis von gesamt- zu ionisiertem Kalziumwert ( $Ca_{tot}^{++} / Ca_i^{++}$ ) größer oder gleich 2,5 festgestellt.

Tabelle 4.4 zeigt die mittleren Kalzium-, pH-Werte und Kalziumdosierung bei den Patienten mit Leberinsuffizienz und normaler Leberfunktion. Insgesamt zeigten leberinsuffiziente Patienten eine Neigung zur Hypokalzämie.

|                                      | Mittelwert von $Ca_{tot}^{++}/Ca_i^{++}$ | Mittelwert von Gesamkalzium          | Mittelwert von ionisiertem Kalzium    | mittlere CaCl <sub>2</sub> -Dosierung | mittlere Zitratdosierung          | pH-Mittelwert |
|--------------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| Patienten mit Leberinsuffizienz      | 3,4 ± 0,95                               | 3,16±0,9 mmol/l<br>(12,7±3,8 mg/dl)  | 0,94±0,2 mmol/l<br>(3,79 ±0,79 mg/dl) | 5,75±2,49 mmol/h<br>(11,5±4,98 mE/h)  | 25,5±7,8 mmol/h<br>(7,5±2,3 g/h)  | 7,35 ± 0,12   |
| Patienten mit normaler Leberfunktion | 2,1 ± 0,13                               | 2,34±0,19 mmol/l<br>(9,4±0,75 mg/dl) | 1,1±0,07 mmol/l<br>(4,47±0,29 mg/dl)  | 3,6±0,5 mmol/h<br>(7,2±1,05 mE/h)     | 32,6±6,12 mmol/h<br>(9,6±1,8 g/h) | 7,43 ± 0,03   |

Tabelle 4.4: Verhältnis von gesamt- zu ionisiertem Kalziumwert ( $Ca_{tot}^{++} / Ca_i^{++}$ ), mittlere Gesamtkalzium- und ionisierte Kalziumwerte, mittlere CaCl-Dosierung, mittlere Zitratdosierung, pH-Mittelwert bei den Patienten mit Leberinsuffizienz und den Patienten mit normaler Leberfunktion (p < 0,001) nach Meier-Kriesche et al. (2001).

Die Patienten mit Leberinsuffizienz hatten einen höheren Bedarf an Kalzium, benötigten weniger Zitrat für die Zitrat-Antikoagulation, zeigten einen niedrigeren pH-Wert und wiesen ein höheres Gesamtkalzium bei niedrigerem ionisiertem Kalzium auf.

Sie schlussfolgerten aus Ihrer Arbeit, das Zitrat bei leberinsuffizienten Patienten zwar mit Vorsicht eingesetzt werden sollte, dass aber nicht jeder leberinsuffiziente Patient auch zwingend eine Zitratmetabolisierungsstörung aufweist. (Meier-Kriesche (2001)).

Auch andere Studien, wie die von Tolwani et al. (2001) und Gabutti et al. (2001), berichteten über eine Erhöhung des Gesamtkalziumwerts während der Zitrat-Antikoagulation bei Patienten mit Leberinsuffizienz. Diese Patienten benötigten erhöhte Kalziuminfusionsraten. Bei diesen Patienten sollte die Zitratdosierung reduziert werden und das Gesamtkalzium sollte täglich gemessen werden (Tolwani et al. (2001)).

In unserer Studie entwickelten 13 von 112 Patienten (11,6%) unter Zitrat-Antikoagulation eine asymptomatische Hyperkalzämie (Kapitel 3.3.1.1). Es handelte sich hierbei um eine Kumulation von Zitrat-Kalzium-Komplexe, das freie ionisierte Kalzium war im Normbereich. Nicht alle Patienten mit Leberinsuffizienz entwickelten eine Hyperkalzämie unter Zitrat-Antikoagulation. In unserer Studie waren es sechs von 22 Patienten mit Leberschaden (27,3%).

In der Studie von Meier-Kriesche et al. (2001) wurde eine asymptomatische Hyperkalzämie bei 19 von 58 Patienten (33%) mit Leberschaden festgestellt. Er schlussfolgerte, und wir schließen uns diesem Urteil uneingeschränkt an, dass bei Patienten mit Leberschaden ein Antikoagulationsversuch mit Zitrat – unter engmaschiger Kontrolle des Säure-Basen- und Kalziumstoffwechsels - durchaus gerechtfertigt ist.