

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit regionaler
Citratantikoagulation bei kritisch kranken Patienten mit Hyperlaktatämie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Annette Schreiber geb. Dahlinger
aus Darmstadt

Datum der Promotion: 01.03.2019

Vorwort

Bei der vorliegenden Promotionsschrift handelt es sich um eine Monographie über kontinuierliche Nierenersatztherapie mit regionaler Citratantikoagulation bei kritisch kranken Patienten mit Hyperlaktatämie. Teilergebnisse wurden bereits 2017 im Critical Care Medicine Journal publiziert. In dem genannten Artikel habe ich Anteil an der Erarbeitung des Studiendesigns; des Weiteren war ich maßgeblich für die Datenerhebung und die Aufstellung der zielführenden statistischen Analysen verantwortlich.

Khadzhynov D, **Dahlinger A**, Schelter C, Peters H, Kindgen-Milles D, Budde K, Lehner LJ, Halleck F, Staeck O, Slowinski T. Hyperlactatemia, Lactate Kinetics and Prediction of Citrate Accumulation in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy With Regional Citrate Anticoagulation. Critical care medicine. 2017;45(9):e941-e946.

Die Dissertation bezieht sich auf dieselben Patientendaten, die Khadzhynov et al. bereits für eine Publikation verwendeten.

Khadzhynov D, Schelter C, Lieker I, Mika A, Staeck O, Neumayer HH, Peters H, Slowinski T. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. Journal of critical care. 2014;29(2):265-71.

Annette Schreiber

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	I
Inhaltsverzeichnis	II
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Abkürzungen	VII
1 Einleitung	1
1.1 Akute Nierenschädigung	1
1.1.1 Definition der akuten Nierenschädigung	1
1.1.2 Epidemiologie und Outcome der akuten Nierenschädigung	2
1.2 Nierenersatzverfahren	3
1.2.1 Indikation	3
1.2.2 Kontinuierliche, intermittierende und verlängerte intermittierende Nierenersatztherapie	4
1.2.3 Hämodialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration	5
1.3 Antikoagulation bei kontinuierlichem Nierenersatzverfahren	6
1.4 Regionale Antikoagulation mit Citrat	6
1.4.1 Prinzip der kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit regionaler Antikoagulation mit Citrat	6
1.4.2 Verschiedene Protokolle für regionale Antikoagulation mit Citrat	8
1.4.3 Regionale Antikoagulation mit Citrat versus Heparin	8
1.5 Metabolische Sicherheit von regionaler Antikoagulation mit Citrat	9
1.5.1 Metabolische Entgleisungen	9
1.5.2 Citratakumulation	10
1.5.3 Kontraindikationen für regionale Antikoagulation mit Citrat	12
1.6 Rolle der Laktatkonzentration im Blut bei Nierenersatzverfahren und Herleitung der Fragestellung	13
2 Methoden	14
2.1 Studienpopulation	14
2.2 Kontinuierliches Nierenersatzverfahren mit regionaler Antikoagulation	14
2.2.1 Protokoll der kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit regionaler Antikoagulation mit Citrat	16
2.2.2 Diagnose Citratakumulation	17
2.3 Studiendesign	18

2.4 Statistik	20
3 Ergebnisse.....	23
3.1 Deskriptive Statistik	23
3.2 Laktatkonzentration als Prädiktor für Citratakkumulation	28
3.2.1 Laktatkonzentration nach 6 Stunden als Prädiktor für Citratakkumulation	28
3.2.2 Laktatkonzentration nach 12 Stunden als Prädiktor für Citratakkumulation.....	29
3.2.3 Laktatkonzentration nach 18 Stunden als Prädiktor für Citratakkumulation.....	30
3.3 Laktatsteigung über 48 Stunden.....	31
3.3.1 Laktatsteigung bei allen Patienten	31
3.3.2 Laktatsteigung bei Patienten mit schwerer Hyperlaktatämie	32
3.4 Laktatkinetik über 24 Stunden	32
3.4.1 Laktatkinetik bei Patienten ohne schwere Hyperlaktatämie.....	32
3.4.2 Laktatkinetik bei Patienten mit schwerer Hyperlaktatämie.....	34
3.5 Laktat-Clearance.....	35
3.5.1 Laktat-Clearance nach 6 Stunden als Prädiktor für Citratakkumulation	36
3.5.2 Laktat-Clearance nach 12 Stunden als Prädiktor für Citratakkumulation	36
3.5.3 Laktat-Clearance nach 18 Stunden als Prädiktor für Citratakkumulation	37
4 Diskussion	39
4.1 Ergebnisdiskussion.....	39
4.2 Strukturelle Limitierung	47
4.3 Spezifische Limitierung	48
4.4 Schlussfolgerungen	50
Literaturverzeichnis	i
Eidesstattliche Versicherung.....	viii
Anteilsklärung an erfolgten Publikationen	ix
Publikationsliste	x
Lebenslauf	xi
Danksagung	xiii

Zusammenfassung

Eine akute Nierenschädigung zeigt sich bei bis zu 60% der kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen. Davon entwickeln 5-6% ein akutes schweres dialysepflichtiges Nierenversagen. Das Mittel der Wahl ist bei kritisch kranken Patienten das kontinuierliche Nierenersatzverfahren. Wenn keine Kontraindikation besteht, sollte die regionale Antikoagulation mit Citrat (RCA-CRRT) der systemischen Antikoagulation mit Heparin vorgezogen werden. Als Kontraindikationen für die Citratantikoagulation gelten Lebersversagen und Schock mit muskulärer Hypoperfusion, da die Gefahr einer Citratakkumulation besteht. Die Citratakkumulation ist ein Zeichen für sehr schwere metabolische Störungen, insbesondere bei Multiorganversagen. Als gängiger Parameter für Schock mit muskulärer Hypoperfusion gilt das Laktat. Hintergrund der Studie ist die Frage, ob eine Hyperlaktatämie zu Beginn der Dialyse eine Citratakkumulation vorhersagen kann und ob der Laktatverlauf einen Einfluss auf das Auftreten einer Citratakkumulation hat.

Es wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, die alle Patienten einschließt, die innerhalb von 3 Jahren auf sechs Intensivstationen der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, mit RCA-CRRT behandelt wurden. Es wurden 1062 Verfahren in die Studie eingeschlossen. Sie wurden je nachdem ob eine Citratakkumulation auftrat oder nicht auftrat und ferner nach initialem Laktatwert aufgeteilt (normwertige Laktatkonzentration: < 19,8 mg/dl; moderat erhöhte Laktatkonzentration: ≥ 19,8 mg/dl und < 36,04 mg/dl; deutlich erhöhte Laktatkonzentration: ≥ 36,04 mg/dl).

Bei insgesamt 2,26% der Verfahren ist eine Citratakkumulation innerhalb von 48 Stunden aufgetreten. Bei Verfahren mit normwertiger Blutlaktatkonzentration zu Beginn der RCA-CRRT liegt die Inzidenz bei 0,77%, bei moderat erhöhter Laktatkonzentration bei 2,69% und bei ausgeprägter Hyperlaktatämie bei 6,33%. Bei Patienten mit initial schwerer Hyperlaktatämie ohne Akkumulation ist ein Abfall der Laktatkonzentration über 24 Stunden zu verzeichnen, bei Patienten mit Akkumulation bleibt die Laktatkonzentration auf einem hohen Niveau. Die ROC-Kurven-Analyse ergab, dass 12 Stunden nach Beginn der Dialyse ein Laktatwert < 35,5 mg/dl einen negativen Prädiktionswert von 99,6% hat. Die Laktat-Clearance nach 12 Stunden sollte über 24,3% liegen, um eine Laktat-Akkumulation zu 99,98% auszuschließen.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass eine initiale Hyperlaktatämie ein schwacher Prädiktor für eine Citratakkumulation ist und deshalb keine Kontraindikation per se für eine RCA-CRRT ist. Entscheidend ist der Laktatverlauf während der Behandlung. Ist die nach 12 Stunden gemessene Laktatkonzentration kleiner als 35,5 mg/dl und 25% niedriger als der initiale Wert, kann eine Citratakkumulation innerhalb der weiteren 36 Stunden zu 99% ausgeschlossen werden. Diese Ergebnisse können dazu führen, dass auch Patienten mit initialer Hyperlaktatämie mittels RCA-CRRT behandelt werden.

Abstract

An acute kidney injury occurs in 60% of critically ill patients in ICU. 5-6% of them develop a severe renal insufficiency which requires dialysis. First therapeutic choice is a continuous renal replacement therapy (CRRT). Regional citrate anticoagulation (RCA) should rather be used than systemic anticoagulation with heparin. According to KDIGO guidelines, major contraindications for RCA are severely impaired liver function or shock with muscle hypoperfusion, because of risk of citrate accumulation. In case of metabolic disorder patients develop citrate accumulation especially when having multi-organ failure.

Lactate is one of the current parameters of muscle hypoperfusion or shock. A retrospective follow-up analysis was designed to answer the question whether hyperlactatemia or lactate kinetics can predict citrate accumulation.

1062 patients of 6 ICUs at Charité - Universitätsmedizin Berlin were included in the study. They were being treated with RCA-CRRT during a 3-year period. Patients were subdivided into 3 groups depending on their lactate level at the beginning of RCA-CRRT. The frequency of citrate accumulation during the first 48 hours of therapy was 2.26%. The incidence of citrate accumulation in patients with normal lactate concentration (< 19.8 mg/dl), mild hyperlactatemia (≥ 19.8 mg/dl and ≤ 36.04 mg/dl), and severe hyperlactatemia (> 36.04 mg/dl) was 0.77%, 2.69% and 6.33% respectively.

Lactate concentration decreases in patients with hyperlactatemia who do not accumulate citrate. In those who accumulate citrate, lactate concentration remains on a high level. 12 hours after the beginning of RCA-CRRT, Receiver Operating

Characteristics analysis showed that a lactate level < 35.5 mg/dl marks strong negative prediction for citrate accumulation (99.6%). If lactate-clearance 12 hours after the beginning of RCA-CRRT is higher than 24.3%, negative prediction for citrate accumulation is 99.98%.

The results indicate that initial hyperlactatemia in patients undergoing RCA-CRRT is a weak predictor for citrate accumulation. Initial hyperlactatemia should not be a contraindication for RCA-CRRT per se, instead lactate kinetics is essential for the incidence of citrate accumulation.

Our results can help treat more patients with RCA-CRRT since having initial hyperlactatemia means being excluded from this therapy by the current KDIGO-guidelines.

Abkürzungen

AKI	Akute Kidney Failure (Akute Nierenschädigung)
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy (kontinuierliche Nierenersatztherapie)
CVVHD	Continuous Veno-Venous Hemo Dialysis (kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse)
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HF	Hämofiltration
IQR	Interquartile Range (Interquartilsabstand)
IRRT	Intermittant Renal Replacement Therapy (intermittierende Nierenersatztherapie)
ITS	Intensivstation
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
RCA	Regional Citrate Anticoagulation (regionale Antikoagulation mit Citrat)
ROC	Receiver Operating Characteristic (Optimierungsmethode)
RRT	Renal Replacement Therapy (Nierenersatztherapie)

1 Einleitung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der kontinuierlichen Nierenersatztherapie bei kritisch kranken erwachsenen Patienten auf Intensivstationen. Eine Auswirkung von Dialyse ist die Aktivierung der intrinsischen und extrinsischen Gerinnungskaskade bei Kontakt mit Fremdmaterial, welche zu einer sukzessiven Verstopfung der Dialysefilter durch Blutgerinnsel führt. Um dies zu verhindern wird eine Antikoagulation entweder systemisch mit Heparin oder regional mit Citrat durchgeführt. Vorteil der regionalen Antikoagulation mit Citrat ist, dass die Antikoagulation sich auf den Extrakorporalkreislauf beschränkt und deshalb weniger Blutungskomplikationen als bei der systemischen Heparinantikoagulation auftreten. Wird die Nierenersatztherapie ohne Antikoagulation durchgeführt, kommt es früher zu einer Filterkomplikation durch Aktivierung der Gerinnungskaskade.

In den aktuellen KDIGO-Leitlinien für akute Nierenschädigung wird die Antikoagulation mit Citrat für alle empfohlen, die keine Kontraindikationen haben. Es werden Schock und muskuläre Hypoperfusion als Kontraindikationen für die Antikoagulation mit Citrat aufgeführt, da es zur Citratakkumulation kommen könnte ³. Als Parameter für muskuläre Hypoperfusion gilt eine erhöhte Laktatkonzentration im Blut. Die vorliegende Studie überprüft, ob die kontinuierliche Nierenersatztherapie mit regionaler Citratantikoagulation bei Patienten mit hohem Laktatwert sicher ist.

1.1 Akute Nierenschädigung

1.1.1 Definition der akuten Nierenschädigung

Die akute Nierenschädigung (engl. Acute Kidney Injury, AKI) ist durch die KDIGO-Leitlinien (Kidney Disease Improving Global Outcomes) definiert als eine abrupte Abnahme der Nierenfunktion, die ein akutes Nierenversagen mit einschließen kann, aber nicht muss ³.

Um von einer akuten Nierenschädigung zu sprechen, muss einer der folgenden Punkte erfüllt sein ³:

- Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden
- Anstieg des Serumkreatinins auf das 1,5fache des Ausgangswertes innerhalb der letzten 7 Tage
- Urinmenge $\leq 0,5$ ml/kg/h in 6 Stunden

Weiterhin kann man die AKI nach Schweregrad klassifizieren. Als Klassifikationssystem haben sich die 2007 entwickelten AKIN-Kriterien (Acute Kidney Injury Network) etabliert^{3,4}. In Tabelle 1 sind die Stadien aufgeführt.

*Tabelle 1: Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung*³

Stadien	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
1	1,5-1,9facher Wert des Ausgangswertes oder Kreatininanstieg ≥ 03 mg/dl	< 0,5 ml/kg/h für 6-12 h
2	2-2,9facher Wert des Ausgangswertes	< 0,5 ml/kg/h für ≥ 12 h
3	3facher Wert des Ausgangswertes oder Kreatinin ≥ 4 mg/dl oder Beginn eines Nierenersatzverfahrens oder Patienten < 18 Jahre und Abnahme der eGFR bis < 35 ml/min pro 1,73m ²	< 0,3 ml/kg/h für ≥ 24 h oder Anurie für ≥ 12 h

1.1.2 Epidemiologie und Outcome der akuten Nierenschädigung

Die akute Nierenschädigung ist eine häufig auftretende Erkrankung bei hospitalisierten Patienten. Vor allem intensivmedizinisch betreute Erkrankte sind betroffen. In einer aktuellen, internationalen Studie zeigten Hoste et al., dass fast 60% der Intensivpatienten eine Nierenschädigung aufweisen oder entwickeln. Die Krankenhausmortalität liegt insgesamt bei 26,9%. Je höher das AKI Stadium, desto höher die Mortalität⁵. Uchino et al. zeigten in einer weiteren internationalen Studie, dass ca. 5-6% der Intensivpatienten während ihres Aufenthaltes ein schweres akutes Nierenversagen entwickeln. Die Autoren definierten hierfür eine Urin-Ausscheidung mit weniger als 200ml in 12 Stunden und/oder einem Blut-Harnstoff-Stickstoff von über 84 mg/dl. Die Mortalität liegt hier bei ca. 60% und von den Überlebenden sind bei

Entlassung ca. 14% dauerhaft dialysepflichtig ⁶. Gerade kritisch kranke Patienten, die ein Nieren-ersatzverfahren benötigen, haben ein wesentlich höheres Risiko im Krankenhaus zu versterben, als Patienten mit gleichen klinischen Scores aber ohne dialysepflichtige AKI. Dies konnte eine große österreichisch-französische Studie zeigen: Die ermittelte Mortalität lag bei 62,8% in der Gruppe mit Nierenersatzverfahren und bei denjenigen ohne Ersatztherapie bei nur 38,5% ⁷.

Aus diesen Ergebnissen wird deutlich, wie wichtig es ist, sich eingehend mit den verschiedenen Nierenersatzverfahren zu beschäftigen, um die schlechte Prognose durch eine möglichst optimale Therapie zu verbessern.

1.2 Nierenersatzverfahren

1.2.1 Indikation

Zwischen 4,3% und 13,5% der Patienten mit akuter Nierenschädigung werden mit einem Nierenersatzverfahren behandelt (Renal Replacement Therapy: RRT) ^{5,6}.

Die sichere Indikation zum Nierenersatzverfahren bei akuter Nierenschädigung stellt sich bei lebensbedrohlichen Komplikationen: Diese sind Volumenüberladung (Lungenödem), Elektrolytentgleisung (therapierefraktäre Hyperkaliämie), schwere Azidose und Urämie (siehe Kapitel 5.1.1 und 5.1.2) ³. Es wird kontrovers diskutiert wann genau mit einem Nierenersatzverfahren begonnen werden soll. 2016 wurden zwei Studien veröffentlicht, die untersuchten, ob ein früherer oder späterer Beginn mit RRT das bessere Outcome hat. Es handelt sich um die französische AKIKI Studie (Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury) ⁸ und die deutsche ELAIN Studie (Early vs Late Initiation of Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury) ⁹. Zwar können Nierenersatztherapien vermieden werden, wenn man erst spät die Indikation stellt ⁸, auf der anderen Seite steht eine niedrigere Mortalität bei früher Indikation ⁹. Bagshaw et al. kommentierten die Studien und kamen zu dem Ergebnis, dass diese zu unterschiedlich sind, um sie direkt zu vergleichen. Auch sind die Fallzahlen zu gering, um wirklich verlässliche Daten zu erhalten. In der Praxis führen auch die generelle Kondition und der Status des Patienten dazu sich für einen frühen oder späten Beginn zu entscheiden und nicht allein das Kreatinin und Urinausscheidung ¹⁰.

1.2.2 Kontinuierliche, intermittierende und verlängerte intermittierende Nierenersatztherapie

Es gibt mehrere Nierenersatztherapien zur Behandlung des Nierenversagens. Man unterscheidet zwischen intermittierenden (Intermittent Renal Replacement Therapy: IRRT) und kontinuierlichen Verfahren (Continuous Renal Replacemet Therapy: CRRT). Ein Verfahren gilt als kontinuierlich, wenn die Dialyse für länger als 24 Stunden geplant ist ¹¹. Als intermittierende Verfahren gelten solche, die im Allgemeinen vier bis fünf Stunden dauern und drei bis vier mal pro Woche Anwendung finden. Bei Bedarf können aber auch häufiger oder seltener Sitzungen durchgeführt werden ¹¹. Im Falle einer akuten Nierenschädigung kann eine intermittierende Nierenersatztherapie oder ein kontinuierliches Verfahren zum Einsatz kommen. Eine Cochrane Meta-Analyse, die beide Verfahren vergleicht, kann keinen Unterschied in Mortalität, Länge der Hospitalisation und Wiederaufnahme der Nierenfunktion bei den Überlebenden feststellen. Lediglich der mittlere arterielle Druck als hämodynamischer Parameter ist bei den kontinuierlichen Verfahren höher ¹². Der Aspekt der Wiederaufnahme der Nierenfunktion wurde explizit in einer weiteren Cochrane Meta-Analyse von Schneider et al. untersucht. Es wurden randomisiert kontrollierte Studien und Beobachtungsstudien eingeschlossen. Insgesamt war die Wiederaufnahme der Nierenfunktion bei den Patienten mit CRRT besser als bei den Patienten mit IRRT (odds ratio 2,3) ¹³. Gerade in Anbetracht der weiteren Lebensqualität der Patienten und des medizin-ökonomischen Aspekts bedeutet es einen großen Vorteil, wenn keine andauernde Dialyseindikation besteht.

Weltweit wird bei akutem Nierenversagen mit Dialyseindikation in 75% bis 80% der Fälle ein kontinuierliches Verfahren gewählt^{5,6}. Dies entspricht den KDIGO-Leitlinien, die ein solches Vorgehen, gerade bei hämodynamisch instabilen Patienten oder bei erhöhtem Hirndruck empfehlen (siehe Kapitel 5.6.2 und 5.6.3) ³. Die entscheidenden Vorteile gegenüber der intermittierenden Dialyse sind eine bessere Kontrolle des Elektrolyt- und Flüssigkeitsgleichgewichts und ein langsamerer Flüssigkeitsentzug, der hämodynamische Stabilität gewährleistet.

Um eine möglichst komplikationsarme Dialyse durchzuführen und dennoch Untersuchungspausen zu ermöglichen, kann die IRRT auch als verlängertes intermittierendes Verfahren durchgeführt werden. Sie vereint somit die Vorteile der

CRRT und IRRT ¹¹. Die erweiterte tägliche Dialyse (Extended Daily Dialysis EDD) dauert mehr als 6 Stunden aber weniger als 24 Stunden an. Die verlängerte tägliche Dialyse (Sustained Low Efficient Dialysis SLED) ist ein Verfahren, das täglich über mehr als 12 Stunden aber weniger als 24 Stunden läuft ¹¹.

Im Rahmen unserer Studie wurden keine verlängerten intermittierenden Verfahren eingesetzt, weshalb diese hier nicht vertieft dargestellt werden.

1.2.3 Hämodialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration

Das Nierenersatzverfahren kann mit unterschiedlichen Prinzipien durchgeführt werden. Es wird in Hämodialyse (HD) und Hämofiltration (HF) unterteilt. Im Dialysestandard der deutschen Gesellschaft für Nephrologie werden das Prinzip einer Dialyse und die verschiedenen Methoden aufgeführt ¹¹. Gemein ist allen Verfahren, dass die Ausscheidungsfunktion der Nieren, die bei AKI nicht ausreichend oder nicht funktioniert, ersetzt wird. Ziel ist die Elimination harnpflichtiger Substanzen und anderer Stoffwechselprodukte aus dem Blut, sowie die Regulation des Säure-Basen-Status und des Elektrolyt- und Wasserhaushalts.

Die Hämodialyse beruht auf dem System der passiven Diffusion über eine semipermeable Membran. Der Stoffaustausch findet in einem Filter mit ultrafeinen Kapillaren statt, durch die Blut fließt. In entgegengesetzter Flussrichtung umspült eine Dialysierflüssigkeit die Kapillaren. Die im Blut gelösten Stoffe, die die Membran passieren können, diffundieren entlang des Konzentrationsgefälles.

Bei der Hämofiltration wird durch Konvektion Wasser inklusive der filtergängigen Bestandteile aus dem Blut entzogen und danach durch eine Elektrolytlösung ersetzt. Dies geschieht mittels Über- oder Unterdruck auf der Blut-, bzw. Filtratseite.

Die Hämodiafiltration (HDF) ist eine Kombination aus beiden Verfahren. Es können sowohl kleinmolekulare Bestandteile mittels Diffusion, als auch höhermolekulare Bestandteile mittels Filtration eliminiert werden.

1.3 Antikoagulation bei kontinuierlichem Nierenersatzverfahren

Wenn Blut mit Fremdmaterial wie dem Schlauchsystem und dem Dialysefilter in Kontakt gerät, kann es schnell zu einer Verstopfung des Filters durch Thrombenbildung kommen. Es stellt sich also die Frage, wie diese verhindert werden können. Auf der anderen Seite besteht die Gefahr von Blutungskomplikationen, wenn die Blutgerinnung durch Antikoagulation gehemmt wird.

Man kann eine CRRT ohne Antikoagulation durchführen, allerdings treten häufiger Thromben im Filter auf und die Verfahren sind kürzer, als wenn eine Antikoagulation durchgeführt werden würde ¹⁴. Laut KDIGO-Leitlinie kommt eine CRRT ohne Antikoagulation auch bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nicht in Betracht ³ (siehe Kapitel 5.3.3). Als Antikoagulation kommen verschiedene Verfahren in Frage, wobei die Antikoagulation mit Heparin und die regionale Antikoagulation mit Citrat hervorzuheben sind. Der entscheidende Unterschied liegt darin, dass bei der Heparinantikoagulation die Gerinnungskaskade durch Bildung von Heparin-Antithrombinkomplexen gehemmt wird. Allerdings wirkt dieser Effekt nicht nur im Extrakorporalkreislauf, sondern auch im Blutkreislauf des Patienten. Es handelt sich also um eine systemische Antikoagulation. Bei der regionalen Antikoagulation mit Citrat (Regional Citrate Anticoagulation: RCA) beschränkt sich die Gerinnungshemmung ausschließlich auf den Extrakorporalkreislauf. Die Patienten benötigen teilweise trotzdem eine systemische Antikoagulation aus individuellen Gründen.

1.4 Regionale Antikoagulation mit Citrat

1.4.1 Prinzip der kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit regionaler Antikoagulation mit Citrat

Im Folgenden wird das grundlegende Prinzip der CRRT mit regionaler Antikoagulation mit Citrat anhand von Morgera et al. erläutert (RCA-CRRT: Regional Citrate Anticoagulation For Continuous Renal Replacement Therapy) ¹. Das genaue Protokoll ist unter 2.2.1 erläutert.

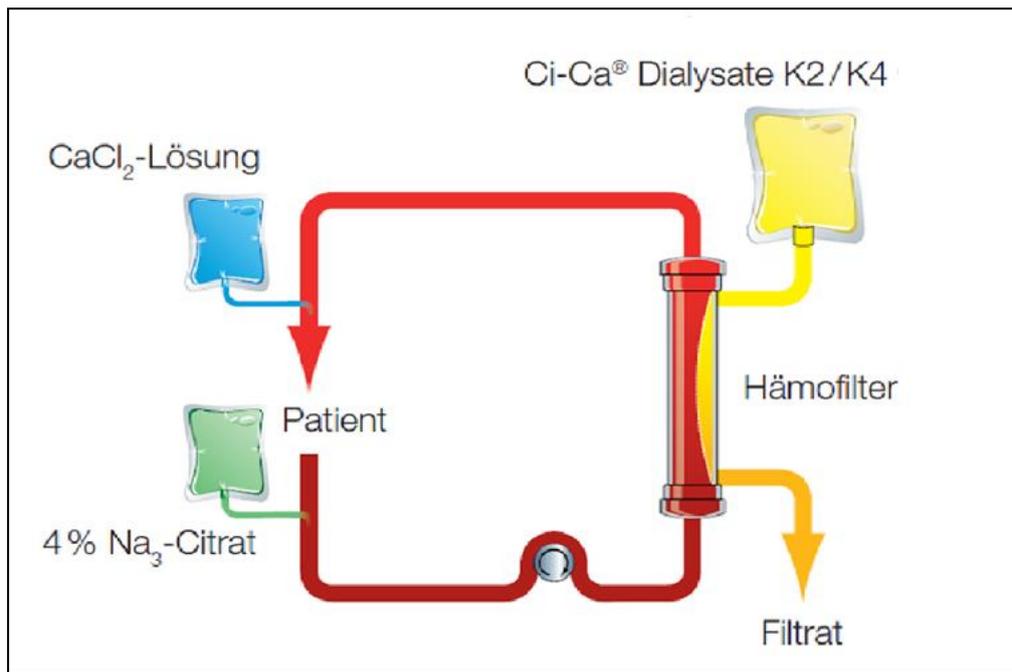


Abbildung 1: Schema CRRT mit regionaler Citratantikoagulation ¹

In das Blut des zuführenden Schenkels des extrakorporalen Kreislaufs wird mittels einer Pumpe kontinuierlich Trinatriumcitrat infundiert. Citrat wirkt gerinnungshemmend, indem es mit den freien Calciumionen Chelatkomplexe bildet und so das ionisierte Calcium reduziert wird. Ionisiertes Calcium ist ein notwendiger Kofaktor für die Gerinnungskaskade, die folglich nicht mehr ablaufen kann. Die Citratmenge ist immer abhängig vom Blutfluss, wobei die Citratdosis jedoch konstant bleibt. Das antikoagulierte Blut fließt durch den Dialysefilter. Entgegengesetzt zum Blutfluss läuft das Dialysat durch den Filter. Es kann das Prinzip der Hämodialyse, -filtration und -diafiltration angewendet werden. Sowohl freie Calciumionen als auch Calcium-Citrat-Komplexe werden bedingt durch ihre niedrigen Molekulargewichte zu 50% dialysiert und filtriert ¹⁵. Gerade bei hochpermeablen Membranen ist dies der Fall ¹⁶. Um eine Hypocalcämie beim Patienten zu vermeiden, wird am Ende des abführenden Schenkels Calciumchlorid kontinuierlich substituiert. Somit wird der Calciumstatus in Balance gehalten ¹. Citrat, das als Calcium-Citratkomplex nicht dialysiert und dem Patienten dadurch zugeführt wurde, wird rasch metabolisiert und hat keinen Einfluss auf die systemische Blutgerinnung.

Eine ausreichende Antikoagulation im Dialysesystem wird bei einer Reduktion der freien Calciumionen auf 0,25 mmol/l bis 0,35 mmol/l erreicht ^{1,17}. Um dies kontrollieren zu können, wird alle sechs bis acht Stunden die Postfilter-Calciumkonzentration

gemessen. Bei Bedarf kann die Citratdosis angepasst werden. Es wird eine calciumfreie Dialysierflüssigkeit verwendet. Standardmäßig wird alle vier bis sechs Stunden eine Blutgasanalyse durchgeführt und die Serumelektrolyte werden kontrolliert. Dies erfolgt bevorzugt über einen arteriellen Zugang.

1.4.2 Verschiedene Protokolle für regionale Antikoagulation mit Citrat

Sowohl im deutschen Dialysestandard als auch in den internationalen KDIGO-Leitlinien gibt es kein fest vorgeschriebenes Protokoll, wie die CRRT mit regionaler Antikoagulation mit Citrat durchzuführen ist^{3,11}. In Letzteren sind lediglich Zielwerte für die Postfilter-Calcium-Konzentration (0,2-0,4 mmol/l) und für das systemische ionisierte Calcium zu finden (physiologischer Bereich 1,1-1,3 mmol/l)³.

An der Charité – Universitätsmedizin Berlin wird das Protokoll nach Morgera et al. verwendet, welches unter 2.2.1 aufgeführt ist¹. Es gibt viele unterschiedliche Protokolle für die RCA¹⁸⁻²³. Man kann z.B. eine festgelegte Citratdosis pro ml Blutfluss einstellen oder anhand der gemessenen Post-Filter Calciumwerte die Citratdosis anpassen²⁴⁻²⁶. Das grundlegende Prinzip der RCA-CRRT ist jedoch bei allen gleich. Es handelt sich um Unterschiede in der Citratdosis, der Anpassung der Calciumsubstitution, der Steuerung der Blut- und Dialysatflüsse, der Zusammensetzung der Dialysate und den verwendeten Filtern. Die große Heterogenität führt zu unterschiedlichen Ergebnissen was Filterlaufzeiten, Blutungskomplikationen, metabolischen Entgleisungen, Mortalität und die Wiederaufnahme der Nierenfunktion betrifft.

1.4.3 Regionale Antikoagulation mit Citrat versus Heparin

Es gibt mehrere randomisiert kontrollierte Studien, die bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren Heparin und Citrat als Antikoagulation vergleichen. Zwei Meta-Analysen von 2012 verglichen dieselben sechs Studien^{27,28}. Beide Analysen kamen zu dem Schluss, dass weniger Blutungskomplikationen bei Citratantikoagulation auftreten. Sie erzielten unterschiedlichen Ergebnisse, ob die Antikoagulation mit Citrat zu signifikant längeren Filterlaufzeiten führt, da bei Wu et al. eine Studie

ausgeschlossen wurde. In beiden Meta-Analysen musste eine große Heterogenität innerhalb der untersuchten Studien festgestellt werden, vor allem da unterschiedliche Protokolle für die RCA verwendet wurden. 2015 wurde von Bai et al. eine weitere Meta-Analyse durchgeführt, die ebenfalls die ersten sechs Studien zur Thematik und fünf weitere, neuere, randomisiert kontrollierte Studien einschließt²⁹. Es wurden ca. 1000 Patienten mit 2000 Verfahren untersucht, welches in etwa einer dreifachen Fallzahl der beiden zuvor aufgeführten Meta-Analysen entspricht. Die Ergebnisse weisen eine geringere Heterogenität auf und sind dadurch insgesamt verlässlicher. Es wurden Studien mit systemischer und regionaler Antikoagulation mit Heparin und regionaler Antikoagulation mit Citrat eingeschlossen. Die Autoren zeigen, dass die Filterlaufzeiten signifikant länger bei der Antikoagulation mit Citrat sind als bei Antikoagulation mit Heparin. Weiterhin kommt es seltener zu einem Filterversagen. Das Blutungsrisiko und Auftreten einer Heparin induzierten Thrombozytopenie Typ II ist mit Citratantikoagulation ebenfalls niedriger. Jedoch tritt eine Hypocalcämie häufiger bei der Antikoagulation mit Citrat auf. Die beiden Antikoagulationsverfahren haben keinen signifikanten Einfluss auf Mortalität, auf das Auftreten von metabolischer Alkalose und auf eine Katheterdysfunktion. Die Autoren schlussfolgern, dass die Antikoagulation mit Citrat bei kontinuierlichem Nierenersatzverfahren der Antikoagulation mit Heparin zu bevorzugen ist.

1.5 Metabolische Sicherheit von regionaler Antikoagulation mit Citrat

1.5.1 Metabolische Entgleisungen

Citrat, das nicht vollständig dialysiert wurde, wird als Calcium-Citrat-Komplex dem Körper zugeführt. Vor allem in der Leber, aber auch in Muskeln und in den Nieren wird das Citrat im Citratzyklus metabolisiert³⁰. Die Einspeisung des Citrats in den Zitronensäurezyklus führt zur Bildung von drei Molekülen Bikarbonat, vorausgesetzt, dass das Citrat vollständig im Citratzyklus metabolisiert wird³¹⁻³⁴. Die metabolische Alkalose (pH > 7,45) ist deshalb eine häufige Komplikation der CRRT mit RCA^{35,36}. In dem verwendeten Protokoll von Morgera et al. lässt sich die metabolische Alkalose durch einen erhöhten Dialysatfluss um ca. 20% ausgleichen. Durch den erhöhten Fluss wird die Clearance von Bicarbonat und Citrat gesteigert und folglich weniger dem

Patienten zurück infundiert ³⁷. Alternativ kann der Blutfluss um ca. 20% gesenkt werden, da dann insgesamt eine geringere Menge Citrat infundiert werden muss. Der Dialysatfluss sollte dann allerdings gleich bleiben. Das in der Charité – Universitätsmedizin Berlin verwendete Dialysat hat von vorn herein einen geringeren Anteil an Bikarbonat als physiologisch im Blut vorhanden, um eine Alkalose zu vermeiden ¹. Der Meta-Analyse von Wu et al. ist zu entnehmen, dass in 9% der Verfahren (13 von 142) eine metabolische Alkalose auftritt ²⁷.

Es wird eine Trinatriumcitratlösung als Antikoagulanz verwendet, weshalb es zur Hybernatriämie kommen könnte. Um dem entgegenzuwirken wird die Natriumdosis im Dialysat angepasst und niedriger als die physiologische Dosis eingestellt. So kommt es in der Praxis nicht zur Hybernatriämie ^{1,2,38}.

Im Dialysat ist kein Calcium enthalten. Calcium wird als Citrat-Calcium-Komplex über den Filter dialysiert und nur ein kleiner Teil gelangt in den Körper zurück. Zum Ausgleich wird über den venösen Schenkel eine Calciuminfusion gegeben. Deshalb kann es leicht zur Hyper- oder Hypocalcämie von ionisiertem Calcium kommen. Sobald der Zielbereich von 1,12-1,2 mmol/l über- oder unterschritten wird, muss die Calciumdosis nach festgelegtem Protokoll angepasst werden ¹.

1.5.2 Citratakkumulation

Das nicht über den Filter eliminierte Citrat gelangt als Calcium-Citrat-Komplex in den Blutkreislauf. Im Zitronensäurezyklus werden bei der Metabolisierung Protonen verbraucht, da CO₂ und H₂O freigesetzt werden. Pro Molekül Citrat entstehen drei Moleküle Bikarbonat ³¹⁻³³. Es wird dem Körper also indirekt Bikarbonat zugeführt ². Jeder Prozess, der zu einer Störung des Citratzyklus führt, kann in einer Citratakkumulation und einem reaktiven Abfall von Bikarbonat enden.

Citrat selbst ist mit klinischen Standardverfahren nicht direkt zu messen, jedoch gibt es indirekte Zeichen einer Citratakkumulation. Citrat wird an freies Calcium im Blut gebunden. Infolgedessen kommt es bei einer Störung des Citratmetabolismus mit ansteigenden Calcium-Citratkomplexen zu einem Abfall des ionisierten Calciums. Es muss eine Anpassung der Calciumsubstitution erfolgen. Also steigt die

Gesamtcalciumkonzentration, da bei der Bestimmung sowohl das ionisierte, freie Calcium als auch das an Citrat gebundene Calcium erfasst wird.

Zur Erkennung der Citratakkumulation wird der Quotient aus Gesamtcalcium und ionisiertem Calcium bestimmt ³⁹⁻⁴². Je nach Studie ist bei einem Quotienten über 2,1 bis 2,5 eine Citratakkumulation zu vermuten. In der Praxis auffällig wird dies meist, wenn bei der regelmäßigen Elektrolyt-Kontrolle ein Abfall des ionisierten Calciums bemerkt wird und entsprechend dem Dialyseprotokoll mit einer gesteigerten Calciumdosis ausgeglichen wird ³⁴. Der Zielwert des ionisierten Calciums im arteriellen Blut liegt im Normbereich zwischen 1,12-1,2 mmol/l ¹. Kommt es im Verlauf zu einem weiteren Abfall des ionisierten Calciums, ist eine Citratakkumulation sehr wahrscheinlich ³⁴.

Am wenigsten sensitiv, aber eventuell hinweisgebend für eine Citratakkumulation, ist die metabolische Azidose mit erweiterter Anionenlücke ³⁴. Zur Berechnung der Anionenlücke werden Kalium, Natrium, Chlorid und Bikarbonat verwendet. Das zusätzliche Vorhandensein von Citrat führt durch einen reaktiven Abfall von Bikarbonat zu einer Erweiterung der Anionenlücke.

$$\text{Anionenlücke} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

Citrat selbst ist nicht toxisch. Gefährlich ist die Citratakkumulation jedoch wegen der Folgen der Hypocalcämie (ionisiertes Calcium) und Azidose ³⁴. Eine zu geringe Konzentration von ionisiertem Calcium kann zu Bradykardie, Herzrhythmusstörungen und einer Abnahme der Pumpkraft des Herzens führen. Eine Auswirkung der Azidose kann eine Hyperkaliämie durch Austausch von extrazellulären Wasserstoffionen und intrazellulärem Kalium sein. Des Weiteren wird die Reaktivität der Gefäßmuskulatur auf Katecholamine vermindert, die gerade bei Intensivpatienten zur Kreislaufstabilisierung häufig zum Einsatz kommen. Eine starke Azidose führt außerdem zu einer Minderdurchblutung der Niere, sodass eine eventuell vorhandene Nierenfunktionseinschränkung noch weiter abnehmen kann ^{43,44}.

Häufig ist ein therapierefraktärer Schock (z.B. septischer Schock) Ursache für ein Multiorganversagen und daraus resultierende Metabolisierungsstörungen. Die Patienten

versterben also nicht direkt an der Citratakkumulation, sondern die Citratakkumulation ist Ausdruck eines schweren Multiorganversagens eines schwerstkranken Patienten ⁴⁵.

1.5.3 Kontraindikationen für regionale Antikoagulation mit Citrat

Bei Patienten, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie benötigen, empfiehlt die aktuelle KDIGO-Leitlinie eine regionale Antikoagulation mit Citrat, es sei denn es bestehen Kontraindikationen für Citrat (siehe Kapitel 5.3.2.2) ³. Als Kontraindikationen gelten laut Leitlinie schwere Leberfunktionsstörungen und Schock mit muskulärer Hypoperfusion, da beide ein erhöhtes Risiko für Citratakkumulation bedeuten ³.

Mehrere Studien belegen, dass bei Leberfunktionsstörungen Citrat schlechter metabolisiert werden kann. Das ionisierte Calcium als Hinweis auf eine mögliche Citratakkumulation befindet sich dann unterhalb der Norm ^{31,46,47}. Dies liegt daran, dass der Citratzyklus vor allem in der Leber und im kleineren Umfang in Skelettmuskeln und Nieren stattfindet ³⁰. Jedoch gibt es immer mehr Studien, die ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren mit regionaler Citratantikoagulation auch bei Patienten mit Leberversagen untersuchen und zu positiven Ergebnissen kommen, was die metabolische Sicherheit betrifft ⁴⁸⁻⁵⁰.

Die andere aufgeführte Kontraindikation ist Schock mit muskulärer Hypoxie. Schock ist definiert als eine schwere Kreislaufstörung mit kritisch verminderter Mikrozirkulation und metabolischen Störungen. Es kommt zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. Abhängig von der Ätiologie des Schocks variiert das klinische Erscheinungsbild. Die Leitsymptome sind jedoch Tachykardie, Hypotension, Oligurie, Bewusstseinsveränderungen sowie kaltschweißige, marmorierte Haut und metabolische Azidose ⁵¹. Bei einer verminderten Gewebepерfusion kommt es zur Sauerstoffunterversorgung. Durch die zelluläre Hypoxie findet anaerobe Glykolyse zur Energiegewinnung statt. Der Citratzyklus kommt zum Erliegen. Im Bezug auf die RCA bedeutet dies, dass das über Calcium-Citrat-Komplexe infundierte Citrat akkumuliert.

1.6 Rolle der Laktatkonzentration im Blut bei Nierenersatzverfahren und Herleitung der Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit geht es um den Schock mit muskulärer Hypoperfusion als Kontraindikation für kontinuierliches Nierenersatzverfahren mit regionaler Citratantikoagulation.

Die Hypoperfusion der Gewebe geht typischerweise mit einer Zunahme der Laktatkonzentration im Blut einher. Statt aerober Glykolyse wird zur Energiegewinnung anaerobe Glykolyse genutzt. Diese führt zur Akkumulation von Pyruvat, das von der Pyruvatdehydrogenase zu Laktat umgewandelt wird⁵². Eine andere Erklärung für den Laktatanstieg im Blut bei Patienten im Schock ist nicht die Überproduktion von Laktat, sondern ein verminderter Abbau von Laktat⁵³. Unabhängig von den biochemischen Ursachen zeigen insbesondere Patienten im septischen Schock eine Hyperlaktatämie als Zeichen einer Gewebehypoperfusion⁵⁴⁻⁵⁶. Die Sepsisleitlinie definiert Hypoperfusion unter anderem als Vorliegen einer Laktatkonzentration im Blut über 4 mmol/l (= 36,04 mg/dl)⁵⁵. Schultheiß et al. untersuchten, welche laborbiochemischen Parameter hinweisgebend für eine Citratakkumulation sein können und ermittelten in ihren Analysen, dass ein Laktatwert über 3,4 mmol/l (= 30,65 mg/dl) zu Beginn der Dialyse mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für Citratakkumulation einhergeht⁴⁸. Khadzynov et al. konnten einen deutlichen Anstieg der Laktatkonzentration 48 Stunden vor einer diagnostizierten Citratakkumulation feststellen. Die Werte waren dabei weit über dem Normbereich von 4,5-19,8 mg/dl⁴⁵.

Es stellt sich also bei einem Patienten mit Dialyseindikation bei gleichzeitig erhöhtem Laktatwert die Frage, ob ein Nierenersatzverfahren mit regionaler Antikoagulation mit Citrat kontraindiziert ist. Bisher gab es keine Studien, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt haben. Ausgehend von Khadzynovs et al. Studie wurden die Analysen erweitert und die Patientendaten erneut retrospektiv untersucht⁴⁵.

Fragestellungen für diese Studie sind:

1. Ist die zu Beginn einer RCA-CRRT gemessene Laktatkonzentration im Blut ein geeigneter Prädiktor für eine Citratakkumulation?
2. Welche Rolle spielt die Veränderung der Laktatkonzentration im Blut während einer RCA-CRRT in Hinblick auf eine Citratakkumulation?

2 Methoden

2.1 Studienpopulation

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Single-Center Studie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA1/035712). Die Dissertation wurde unter Beachtung der Satzung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis geschrieben.

Beteiligt waren sechs Intensivstationen mit insgesamt 72 Betten. Es handelt sich um zwei chirurgische, zwei internistische, eine allgemeine und eine neurologische Intensivstation. Der untersuchte Zeitraum erstreckte sich vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2010. Einziges Einschlusskriterium für die Studie war eine während des Krankenhausaufenthaltes durchgeführte kontinuierliche Nierenersatztherapie mit regionaler Antikoagulation mit Citrat. Insgesamt konnten so 1072 Patienten eingeschlossen werden. Ein interdisziplinäres Team aus Nephrologen, Anästhesisten und Intensivmedizinern behandelte die Patienten. Alle eingeschlossenen Patienten hatten eine dialysepflichtige, akute Nierenschädigung.

Die verwendeten Daten wurden aus folgenden Quellen bezogen: dem rechnergestützten Abrechnungssystem der Charité – Universitätsmedizin Berlin, dem Dokumentationssystem für Intensivstationen COPRA (Computer Organized Patient Report Assistant, COPRA System GmbH: Sasbachwalden) und den Aufzeichnungen der Dialyseeinstellungen.

2.2 Kontinuierliches Nierenersatzverfahren mit regionaler Antikoagulation

Auf den Intensivstationen der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte wird bei akutem Nierenversagen das kontinuierliche Nierenersatzverfahren mit regionaler Citratantikoagulation bevorzugt angewendet.

Es wurden multiFiltrate Dialyse Geräte (Fresenius Medical Care AG: Bad-Homburg, Deutschland) und BM25 RRT Geräte (Baxter: Deerfield, Illinois USA) verwendet. Wenn nicht anders erforderlich, wurden 1,4 m² HighFlux Membranen PF140H eingesetzt (Gambro Hospal GmbH: Hechingen, Deutschland). Die Filter wurden nach der vom

Hersteller festgelegten, maximalen Laufzeit von 72 Stunden gewechselt. Für den vaskulären Zugang wurden konventionelle Dialyse-Katheter in die Vena jugularis interna oder in die Femoralvene gelegt. Systemische, d.h. über einen arteriellen Zugang oder über venöses Blut gewonnene Blutproben und Postfilter-Blutproben wurden mit einem Blutgasanalysegerät ABL90 (Radiometer GmbH: Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt.

Im Beobachtungszeitraum wurde die Antikoagulation mit Citrat bei allen Patienten angewandt, die ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren benötigten, auch wenn Kontraindikationen (Schock mit muskulärer Hypoperfusion oder Leberinsuffizienz) vorlagen. In den Leitlinien handelt es sich nur um eine Empfehlung des Evidenzgrades 2C (Level 2: Empfehlung ist abzuwägen; C: niedrige Evidenz), dass bei vorliegender Kontraindikation eine andere Antikoagulation bevorzugt werden sollte ³. Die behandelnden Ärzte entschieden sich daher für eine RCA-CRRT bei allen Patienten.

Es handelt sich um eine kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD: continous veno venous hemodialysis). Abgebrochen oder unterbrochen wurde die Therapie aufgrund einer Vielzahl von nicht CRRT bedingten Gründen, wie eine Verlegung auf die Normalstation, Operationen, die Umstellung auf eine intermittierende Dialyse oder den Tod. Einziges Abbruchkriterium für die RCA-CRRT, das auf Komplikationen mit dem Dialyseverfahren zurückzuführen ist, war die Citratakkumulation.

Standardmäßig wird in der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte bei RCA-CRRT das gewichtadaptierte Protokoll nach Morgera et al. durchgeführt. Die folgenden Angaben zu den Dialyseeinstellungen beziehen sich auf dieses Protokoll ¹. Das in der Klinik verwendete Dialysat ist das Ci-Ca® Dialysat K2 von Fresenius Medical Care. Die inhaltliche Zusammensetzung ist der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Elektrolytzusammensetzung des Dialysats ²

Ci-Ca® Dialysat K2	
Natrium	133 mmol/l
Kalium	2,0 mmol/l
Calcium	0 mmol/l
Magnesium	0,75 mmol/l
Chlorid	116,5 mmol/l
Bikarbonat	20 mmol/l
Glukose	1 g/l

Citrat aus der Trinatriumcitrat-Lösung, das nicht über den Filter eliminiert wird und als Calcium-Citrat-Komplex in den Körper gelangt, funktioniert als Puffer. Es hat den gleichen Effekt wie drei Moleküle Bikarbonat ³⁴. Auch Natrium gelangt so in den Blutkreislauf. Die Natrium- und Bikarbonatkonzentrationen sind also so angepasst, dass die Natrium und Pufferbasenbelastung ausgeglichen wird. Die Magnesiumkonzentration ist etwas erhöht, da Citrat auch mit Magnesium Komplexe bilden kann, die dialysiert werden.

2.2.1 Protokoll der kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit regionaler Antikoagulation mit Citrat

Die Patienten wurden anhand des gewichtadaptierten Protokolls von Morgera et al. behandelt ^{1,2}. Die zu Beginn des Verfahrens gewählten Standardeinstellungen sind Tabelle 3 zu entnehmen. Es handelt sich um drei verschiedene Grundeinstellungen, die je nach Gewicht des Patienten gewählt werden.

Tabelle 3: Gewichtadaptierte Standardeinstellungen für RCA-CVVHD ¹

Standardeinstellung der RCA-CVVHD			
Patientengewicht	< 60 kg	60-90 kg	> 90 kg
Blutfluss	80 ml/min	100 ml/min	120 ml/min
Dialysatfluss	1500 ml/h	2000 ml/h	2500 ml/h
Citratdosis	4 mmol/l	4 mmol/l	4 mmol/l
Calciumdosis	1,7 mmol/l	1,7 mmol/l	1,7 mmol/l
Citratfluss	140 ml/h	170 ml/h	205 ml/h
Calciumfluss	38 ml/h	50 ml/h	65 ml/h

Der Blutfluss beträgt das Dreifache des Dialysatflusses. Bei einem 70 kg schweren Patienten sind das 2000 ml/h (ca. 33 ml/min) Dialysatfluss bei einem Blutfluss von 100 ml/min. In der Grundeinstellung ist eine Citratdosis von 4 mmol/l Blut vorgesehen, was bei einem Blutfluss von 100 ml/min einen Citratfluss von 170 ml/min bedeutet. Es handelt sich um eine vierprozentige Lösung, die 136 mmol/l Citrationen enthält. So kann eine Calciumkonzentration von 0,25-0,35 mmol/l im Extrakorporalkreislauf erreicht werden. Zur Kontrolle der Calciumwerte hat sich die Postfilterkonzentration bewährt. Im zuführenden Schenkel wird Calcium in Form von Calciumchloridlösung substituiert, die 91 mmol/l Calciumionen enthält. Da ca. 1,7 mmol Calcium pro Liter Effluent über die Membran eliminiert wird, wird zu Beginn 1,7 mmol/l Calcium substituiert, was einem

Fluss von 39 ml/min entspricht. Dadurch wird das ionisierte Calcium in den physiologischen Bereich zwischen 1,12-1,2 mmol/l gebracht und eine systemische Hypocalcämie vermieden. Die Blut-, Citrat-, Dialysat- und Calciumflüsse werden im Ci-Ca® Modul gesteuert. Je nach gemessenen Postfilter-Calciumwerten und systemischen Calciumwerten werden der Citrat- und Calciumfluss nach Schema angepasst ².

Wie in der Einleitung beschrieben, wird bei metabolischer Alkalose der Dialysatfluss um ca. 20% erhöht um mehr Bikarbonat und Citrat aus dem Blut zu entfernen oder der Blutfluss wird verringert. Bei metabolischer Azidose wird um jeweils 20% der Dialysatfluss verringert oder der Blutfluss gesteigert.

2.2.2 Diagnose Citratakkumulation

Eine Citratakkumulation wurde bei Eintreten von drei der vier folgenden, in mehreren Studien verwendeten und deshalb allgemein akzeptierten Kriterien, diagnostiziert ^{24,34,39,40}:

- Quotient aus Gesamtcalcium und ionisiertem Calcium > 2,25
- Abnahme des ionisiertem Calciums < 1,1 mmol/l
- metabolische Azidose pH < 7,2, Base Excess < -5mmol/l
- erweiterte Anionenlücke > 12 mmol/l

Des Weiteren wurde eine Citratakkumulation vermutet, wenn ein ungewöhnlich hoher Calciumsubstitutionsbedarf bestand, um das systemische ionisierte Calcium im Normbereich zu halten (> 3 mmol Calciumsubstitution pro Liter Effluentfluss in den Filtratbeutel) ¹. Nach Feststellung einer Citratakkumulation wurde die RCA-CVVHD sofort beendet. Bestand weiterhin Bedarf einer Nierenersatztherapie, wurde auf kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse ohne zusätzliche Antikoagulation oder mit systemischer Antikoagulation mit Heparin umgestellt, wobei das Dialysat MultiBic (Fresenius SE & Co. KGaA: Bad Homburg, Deutschland) benutzt wurde.

2.3 Studiendesign

Die Patienten unserer Studie wurden alle nach dem oben beschriebenen Protokoll von erfahrenen Ärzten behandelt. Für die statistischen Untersuchungen wurden alle Patienten pseudonymisiert.

Die 1072 eingeschlossenen Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, je nachdem ob eine Citratakkumulation auftrat oder nicht.

Untersucht wurden die demographischen Daten und Laborparameter zu Beginn des Aufenthalts und in den ersten 48 Stunden während der Nierenersatztherapie. In der Gruppe derjenigen, die Citrat akkumuliert haben, wurden nur die Personen eingeschlossen, die in den ersten 48 Stunden der RCA-CRRT die Komplikation erlitten. So wurden elf Patienten ausgeschlossen, die erst im Verlauf nach 48 Stunden Citrat akkumulierten. Wir untersuchten, ob bereits zu Beginn oder im frühen Verlauf der RCA-CRRT anhand des Laktats eine Vorhersage für das Auftreten einer Citratakkumulation zu treffen ist. Es erfolgte ein Abgleich mit den Daten der ersten 48 Stunden derjenigen ohne Citratakkumulation.

Für die deskriptive Statistik wurde eine Untersuchung der Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ITS), Aufnahmegrund (Herzchirurgie, internistisch, sonstige Chirurgie) sowie die 28-Tage Mortalität durchgeführt. Um Aussagen über den Gesundheitszustand der Patienten treffen zu können, benutzten wir die bei Beginn des Aufenthalts und die vor und während der Dialyse bestimmten laborbiochemischen und klinischen Parameter und Scores (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Auflistung der bestimmten Laborparameter und Scores

	Beginn des ITS-Aufenthalts	Beginn der RCA-CRRT	Während der RCA-CRRT
Basisdaten	<ul style="list-style-type: none">- Alter- Geschlecht- Gewicht- Apache ⁵⁷- Sofa ⁵⁸- 28-Tage Mortalität		<ul style="list-style-type: none">- Katecholamin- behandlung- Invasive Beatmung
Labordaten	<ul style="list-style-type: none">- AST/ALT- Thrombozyten	<ul style="list-style-type: none">- pH- Laktat- Standardbikarbonat	<ul style="list-style-type: none">- pH- Laktat- Standardbikarbonat

Außerdem wurden die Patienten dahingehend untersucht, ob sie während der Dialysetherapie katecholamin- und invasiv beatmungspflichtig waren. Für die Fragestellung inwiefern die bei Beginn der RCA-CRRT gemessene Laktatkonzentration und die Entwicklung während der Therapie entscheidend für oder gegen eine CRRT mit Citrat sind, wurde die Laktatkonzentration der ersten 48 Stunden (alle sechs Stunden) anhand der dokumentierten Blutgasanalysen bestimmt.

Insbesondere der initial gemessene Laktatwert ist für die Fragestellung, inwiefern eine Hyperlaktatämie bei Dialysebeginn eine Kontraindikation für Citratdialyse darstellt, relevant. Um zu entscheiden, ab welchem Wert eine schwere Hyperlaktatämie vorliegt, wurde eine Literaturrecherche zur Einteilungsmöglichkeit durchgeführt.

Cassery et al. zeigten, dass eine erhöhte Laktatkonzentration ($> 4 \text{ mmol/l} = 36,04 \text{ mg/dl}$) und Hypotension mit einer signifikant höheren Krankenhausmortalität einhergehen als niedrigere Werte ⁵⁹. Des Weiteren hat eine Hyperlaktatämie von über 4 mmol/l ($= 36,04 \text{ mg/dl}$) eine große Sensitivität für das Vorliegen einer Sepsis ⁶⁰, die wiederum mit einer Hypoperfusion der Organe einhergeht. In den Sepsisleitlinien heißt es ebenfalls, dass eine sepsisinduzierte Hypoperfusion dann vorliegt, wenn eine Hyperlaktatämie bei über 4 mmol/l ($= 36,04 \text{ mg/dl}$) liegt ⁵⁵.

Auf Grundlage jener Rechercheergebnisse wurden die Patienten je nach initialem Laktatwert in vier Gruppen aufgeteilt:

- alle Patienten
- normwertiger Laktatwert ($< 19,8 \text{ mg/dl}$)
- milde Hyperlaktatämie ($\geq 19,8 \text{ mg/dl}$ und $< 36,04 \text{ mg/dl}$)
- schwere Hyperlaktatämie ($\geq 36,04 \text{ mg/dl}$)

Die deskriptive Statistik inklusive der Inzidenz von Citratakkumulation wurde für alle vier Gruppen durchgeführt.

Wir definierten mit Hilfe von ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristics) welcher Initiallaktatwert oder Laktatwert zu einem späteren Zeitpunkt als geeigneter Prädiktor einer Citratakkumulation gelten kann ⁶¹⁻⁶³. Um einschätzen zu können, ob der Laktatverlauf hinweisgebend für eine Citratakkumulation sein kann, erfolgte die Untersuchung der Steigung der Laktatwerte. Diese errechnet sich aus dem gemittelten

Verlauf über die gesamten 48 Stunden. Außerdem wurde die Laktat-Clearance zu verschiedenen Zeitpunkten berechnet und ebenfalls anhand von ROC-Kurven die Vorhersagekraft für eine Citratakkumulation überprüft.

2.4 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mittels IBM-SPSS Statistics 22. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt, je nachdem ob eine Citratakkumulation auftrat oder nicht auftrat.

Der Vergleich der beiden Gruppen erfolgte mittels t-Test für unverbundene Stichproben bei Vorliegen einer Normalverteilung. Bei Nichtvorhandensein einer Normalverteilung wurden die Gruppen mittels Mann-Whitney U-Test verglichen. Bei kategorialen Vergleichen benutzten wir den Chi²-Test. Das Signifikanzniveau legten wir als $p < 0,05$ fest. In nicht normalverteilten Gruppen werden Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben, in normalverteilten Gruppen Mittelwert und Standardabweichung.

Mit Hilfe einer ROC-Kurve und der AUC (Area under the curve) lässt sich der optimale Grenzwert eines Parameters für einen Test bestimmen ⁶¹⁻⁶³. In unserem Fall ist der Parameter die zu einem bestimmten Zeitpunkt ermittelte Laktatkonzentration. Der Test klassifiziert, ob eine Citratakkumulation auftritt oder nicht auftritt. Welcher Laktatwert gilt also als Grenzwert (Cut-Off) für das Auftreten einer Akkumulation?

Es wird für alle gemessenen Laktatwerte zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Häufigkeitsverteilung mit Sensitivität und Spezifität berechnet und in einem Diagramm dargestellt. Ein richtig positives Testergebnis bedeutet, dass eine Citratakkumulation auftrat und die Laktatkonzentration über dem ermittelten Cut-Off lag. Ein falsch negatives Ergebnis liegt vor, wenn eine Citratakkumulation auftrat, aber die Laktatkonzentration unterhalb des ermittelten Cut-Offs lag.

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positives Testergebnis}}{\text{richtig positives} + \text{falsch negatives Testergebnis}}$$

Ein richtig negatives Testergebnis liegt vor, wenn keine Citratakkumulation auftrat und die Laktatkonzentration unterhalb des ermittelten Cut-Offs lag. Ein falsch positives Ergebnis liegt vor, wenn keine Citratakkumulation auftrat, die Laktatkonzentration aber oberhalb des Cut-Offs lag.

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negatives Testergebnis}}{\text{richtig negatives} + \text{falsch positives Testergebnis}}$$

Eine optimale ROC-Kurve steigt steil an und verläuft dann horizontal. Man kann anhand der Kurve den optimalen Grenzwert, d.h. den Wert mit der höchsten Sensitivität und Spezifität bestimmen, indem man eine um 45° ansteigende Tangente zur Kurve zieht. Das Lot zur Tangente ist dann der Grenzwert. Rechnerisch ermittelt man den optimalen Grenzwert, indem man den Youden-Index bestimmt ⁶⁴. Man kann die Fläche unter der Kurve (AUC) berechnen um die Qualität des Tests zu überprüfen. Der AUC-Wert kann zwischen 0 und 1 liegen. Ist er kleiner als 0,5, liegt entweder ein Fehler vor oder positiv und negativ wurden vertauscht. Wenn der AUC-Wert geringfügig größer als 0,5 ist, deutet der Test auf eine Zufallsverteilung hin. Ergibt sich jedoch ein Wert nahe 1 bedeutet dies, dass eine gute Testqualität vorliegt. Die Diagonale zeigt eine Zufallsverteilung und gibt an, dass der ermittelte Parameter nicht zur Diagnosefindung beiträgt.

Mit dem rechnerisch bestimmten Cut-Off benutzt man die Vier-Felder-Tafel um Sensitivität und Spezifität für den Cut-Off zu berechnen.

Ein hoher positiver Prädiktionswert gibt an, dass das Auftreten eines Ereignisses, in diesem Fall die Citratakkumulation, wahrscheinlich ist. Ein hoher negativer Prädiktionswert lässt einen Ausschluss des Ereignisses mit hoher Wahrscheinlichkeit zu.

$$\text{positiver Prädiktionswert} = \frac{\text{positives Testergebnis bei Akkumulation}}{\text{alle positiven Testergebnisse}}$$

$$\text{negativer Prädiktionwert} = \frac{\text{negatives Testergebnis bei Nichtauftreten einer Akkumulation}}{\text{alle negativen Testergebnisse}}$$

Die Laktatkinetik wurde ebenfalls analysiert, wobei der Verlauf aller gemessenen Laktatwerte innerhalb von 48 Stunden errechnet wurde, indem eine Gerade aus den gemittelten Werten zu den verschiedenen Zeitpunkten erstellt wurde. Eine positive Steigung geht mit einem Anstieg über die Zeit einher, eine negative Steigung mit einem Abfall. Die Steigung über 48 Stunden in der Gesamtgruppe und bei denjenigen mit initial schwerer Hyperlaktatämie wurde ermittelt.

Die Laktat-Clearance gibt die Elimination von Laktat über einen bestimmten Zeitpunkt in Prozent an und berechnet sich folgendermaßen ⁵⁴:

$$\text{Laktat-Clearance} = \frac{(\text{Laktat}_{\text{Beginn}} - \text{Laktat}_{\text{späterer Zeitpunkt}}) \times 100}{\text{Laktat}_{\text{Beginn}}}$$

Sie bezieht sich auf einen Patienten. Eine positive Clearance bedeutet, dass die Laktatkonzentration gesunken ist. Ist die ermittelte Prozentzahl negativ, stieg die Laktatkonzentration über den zeitlichen Verlauf an. Für die Laktat-Clearances wurden ebenfalls ROC-Kurven genutzt, um den optimalen Grenzwert für die Prädiktion des Auftretens einer Citratakumulation zu berechnen und der positive und negative Prädiktionwert bestimmt. Die Laktat-Clearance wurde nur bei Patienten mit initial schwerer Hyperlaktatämie (> 36,04 mg/dl) für die Zeitpunkte 6 Stunden, 12 Stunden und 18 Stunden nach CRRT Beginn berechnet. In den Gruppen mit milder Hyperlaktatämie und mit normwertigem Laktat wurde keine Clearance berechnet, da es in der Praxis vor allem wichtig ist bei schwerer Hyperlaktatämie zu entscheiden, ob die Gefahr einer Akkumulation besteht oder nicht.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Es wurden 1061 Patienten in die Studie „Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit regionaler Citratantikoagulation bei kritisch kranken Patienten mit Hyperlaktatämie“ eingeschlossen. Unter ihnen wurde bei 23 Patienten (2,26%) eine Citratakkumulation als schwerwiegende Komplikation innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der RCA-CRRT festgestellt. Einer der 23 Patienten, die akkumuliert haben, hatte innerhalb desselben Aufenthaltes zweimal eine Citratakkumulation innerhalb von 48 Stunden nach Dialysebeginn. Zwischen beiden Verfahren lagen mehr als 96 Stunden, sodass insgesamt 1062 Verfahren betrachtet wurden.

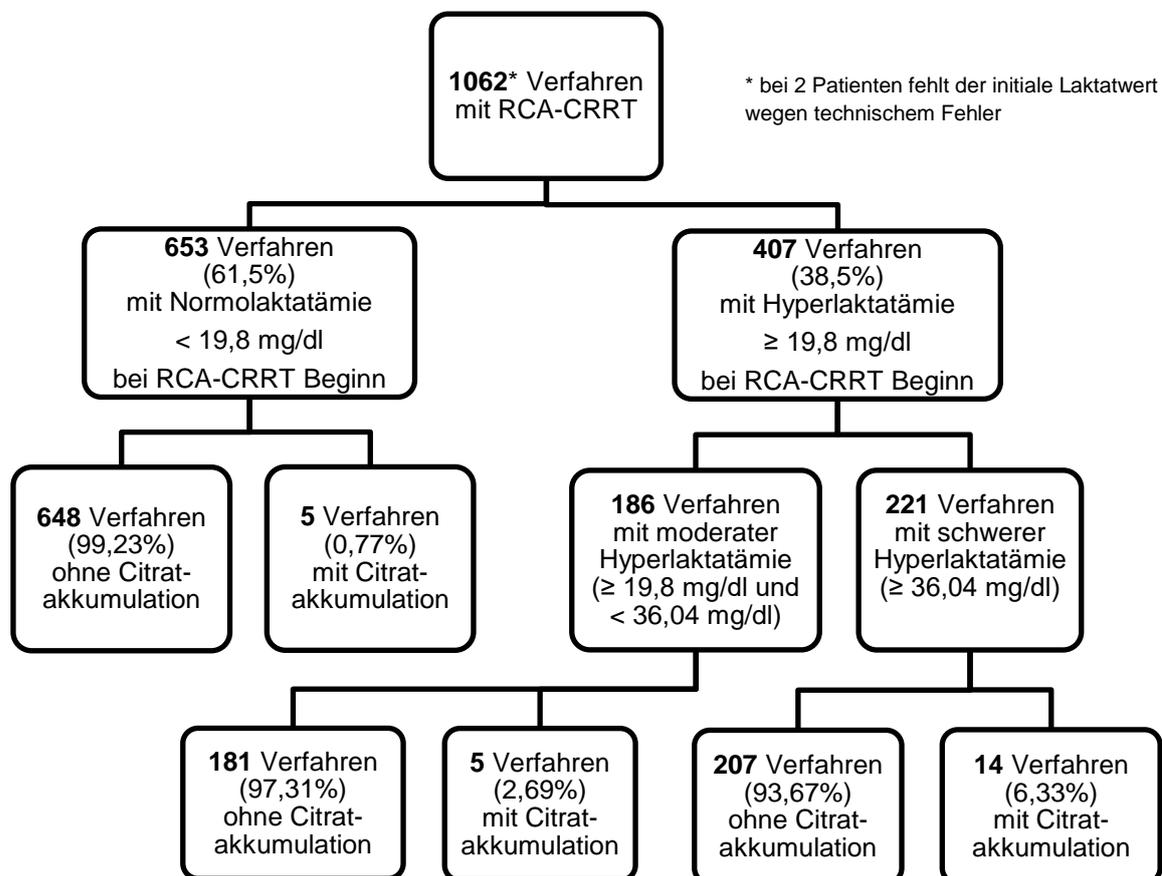


Abbildung 2: Inzidenz von Citratakkumulation nach initialer Laktatkonzentration

In Abbildung 2 sieht man die Aufteilung der Patienten nach Laktatwert zu Beginn der RCA-CRRT. Insgesamt trat bei 2,26% aller eingeschlossenen Verfahren eine Citratakkumulation innerhalb von 48 Stunden auf. 653 Patienten (61,5%) hatten zu Beginn eine normwertige Laktatkonzentration im Blut. Von ihnen hatten 648 (99,23%) keine Citratakkumulation, bei fünf Verfahren (0,77%) kam es jedoch zu dieser Komplikation. 407 Patienten (38,3%) starteten die RCA-CRRT mit einem erhöhten Laktatwert über 19,8 mg/dl. Davon hatten 186 Patienten (45,7%) eine moderate Hyperlaktatämie (< 36,04 mg/dl) und 221 (54,3%) eine schwere Hyperlaktatämie (> 36,04 mg/dl). In der Gruppe der moderat erhöhten Laktatwerte waren 181 Verfahren (97,31%) ohne Akkumulation und fünf Verfahren (2,69%) mit Akkumulation. In der Gruppe der schweren Hyperlaktatämie waren 207 Verfahren (93,66%) ohne Akkumulation und 14 (6,33%) mit Akkumulation. Zwei Patienten hatten zu Beginn der RCA-CRRT keinen gemessenen Laktatwert.

Die deskriptive Statistik zur Studie „Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit regionaler Citratantikoagulation bei kritisch kranken Patienten mit Hyperlaktatämie“ erfolgte nach folgenden Aufteilungen: Es wurde immer die Gruppe ohne Citratakkumulation mit der Gruppe mit Akkumulation verglichen. Im ersten Schritt wurden dazu alle Patienten analysiert und dann in Kollektive je nach initialem Laktatwert unterteilt und erneut verglichen (siehe Tabelle 4 und 5). Es wurden demographische, klinische und laborbiochemische Parameter untersucht.

In Tabelle 5 sind die beiden Gruppen ohne und mit Akkumulation dargestellt, ohne Unterteilung nach initialer Laktatkonzentration. Sie unterscheiden sich nicht signifikant in den Parametern Alter, Geschlecht, Gewicht und dem Grund für die intensivstationäre Aufnahme. Die klinischen Scores Apache und SAPS II sind in der Gruppe ohne Akkumulation besser als bei denjenigen mit Akkumulation. Die Gruppe mit Citratakkumulation wurde häufiger invasiv beatmet und mehr Patienten benötigten Katecholamine zur Kreislaufstabilisierung. Die 28-Tage Mortalität ist hoch signifikant höher in der Gruppe mit Akkumulation: 91% versus 27% ($p < 0,001$).

Betrachtet man die Laktatkonzentration zu Beginn der RCA-CRRT bei allen Patienten, stellt man fest, dass in der Gruppe, die nicht akkumuliert haben, der initiale Laktatwert im Normbereich liegt (15 mg/dl), wohingegen der Median bei 44,5 mg/dl in der Gruppe mit Akkumulation liegt ($p = 0,001$).

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der demographischen und laborbiochemischen Daten für Patienten ohne und mit Citratakkumulation

	alle Patienten		
	keine Citrat-akkumulation	Citrat-akkumulation	p-Wert
Demographische Daten			
Patientenzahl	1038	23 (24)	
Alter: Median (IQR)	71 (62-76)	68 (59-78)	0,930
Geschlecht			
<i>männlich</i>	679 (65,4 %)	14 (60,9%)	0,651
<i>weiblich</i>	359 (34,6 %)	9 (39,1%)	
Gewicht in kg: Median (IQR)	80 (70-90)	70 (61-88)	0,547
Apache: Median (IQR)	25 (20-31)	64 (44-88)	< 0,001
SOFA: Median (IQR)	8 (5-10)	13 (9-14)	0,003
Beatmung	705 (67,9%)	21 (91,3%)	0,021
Katecholaminbedarf	861 (82,9%)	23 (100%)	0,022
Aufenthaltsdauer in Tagen: Median (IQR)	15 (5-34)	8 (2-17)	0,055
Aufnahmegrund			
<i>Herzchirurgie</i>	400 (38,5%)	10 (43,5%)	0,895
<i>nicht kardiale OP</i>	150 (14,5%)	4 (17,4%)	
<i>internistisch</i>	486 (46,8%)	9 (39,1%)	
Outcome (28-Tage Mortalität)			
verstorben	281 (27,1%)	21 (91,3%)	< 0,001
Labordaten bei RCA-CRRT Beginn			
Laktat in mg/dl: Median (IQR)	15 (9-29)	44,5 (22-121)	0,001
pH: Median (IQR)	7,33 (7,26-7,39)	7,3 (7,27-7,39)	0,169
Bikarbonat in mmol/l: Median (IQR)	21,6 (18,9-24,3)	20,75 (17,75-22,88)	0,592
Thrombozyten in Tsd./ μ l	149 (104-218)	122 (69-182)	0,104
AST in U/l bei Aufnahme: Median (IQR)	55 (29-138)	212 (134-501)	0,005
ALT in U/l bei Aufnahme: Median (IQR)	28 (17-64)	70 (50-223)	0,003

In Tabelle 6 ist die deskriptive Statistik für die Gruppen mit und ohne Citratakkumulation zu sehen, gegliedert entsprechend der initialen Laktatkonzentration:

- normwertiger Laktatwert ($< 19,8$ mg/dl)
- milde Hyperlaktatämie ($\geq 19,8$ mg/dl und $< 36,04$ mg/dl)
- schwere Hyperlaktatämie ($\geq 36,04$ mg/dl)

In der Gruppe mit Akkumulation und moderater Hyperlaktatämie sind fünf Verfahren bei vier Patienten gewertet worden.

Die 28-Tage Mortalität in der Studie „Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit regionaler Citratantikoagulation bei kritisch kranken Patienten mit Hyperlaktatämie“ ist in den Gruppen unterschiedlich. In der Gruppe, die nicht akkumuliert haben und die normwertige Laktatwerte zu Beginn der RCA-CRRT hatte, war sie am niedrigsten (17,4%). Bei moderater Hyperlaktatämie lag sie bei 31% und bei schwerer Hyperlaktatämie bei 54%. Die Mortalität bei denjenigen die akkumuliert haben lag bei 100%. Zwei Patienten verstarben nach mehr als 28 Tagen, weshalb die 28-Tage-Mortalität in der Gruppe mit schwerer Hyperlaktatämie bei 86% lag.

Da die Patienten nach Schweregrad der Hyperlaktatämie unterteilt wurden, ähneln sich die Gruppen im initialen Laktatwert. Die Gruppe ohne Akkumulation hat jedoch immer niedrigere Laktatwerte als die Gruppe mit Akkumulation.

Bei den Transaminasen AST und ALT sind in den Gruppen mit Citratakkumulation zu wenige Patienten erfasst, um einen Median mit Interquartilsabstand zu berechnen.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der demographischen und laborbiochemischen Daten für Patienten ohne und mit Citratakkumulation abhängig vom initialen Laktatwert

	Patienten mit normwertigem Laktat < 19,8 mg/dl vor RCA-CRRT			Patienten mit moderat erhöhtem Laktat ≥ 19,8 mg/dl und < 36,04 mg/dl vor RCA-CRRT			Patienten mit kritisch erhöhtem Laktat ≥ 36,04 mg/dl vor RCA-CRRT		
	keine Citrat-akkumulation	Citrat-akkumulation	p-Wert	keine Citrat-akkumulation	Citrat-akkumulation	p-Wert	keine Citrat-akkumulation	Citrat-akkumulation	p-Wert
Demographische Daten									
Patientenzahl	648	5		181	4 (5)		207	14	
Alter: Median (IQR)	71 (62-76)	55 (48-69)	0,371	71 (64-78)	69 (62-70)	0,132	71 (62-76)	68 (61-80)	0,796
Geschlecht									
<i>männlich</i>	405 (62,5%)	5 (100%)	0,163	124 (68,5%)	2 (50%)	0,593	148 (71,5%)	7 (50%)	0,128
<i>weiblich</i>	243 (37,5%)	0		57 (31,5%)	2 (50%)		59 (28,5%)	7 (50%)	
Gewicht in kg: Median (IQR)	80 (68-90)	75 (55-138)	0,783	80 (70-90)	88 (51-x)	0,843	80 (70-90)	64 (62-83)	0,265
Apache: Median (IQR)	24 (19-30)	75 (44-138)	0,055	26 (20-30)	88 (51-x)	0,168	28 (22-35)	63 (60-64)	0,006
SOFA: Median (IQR)	7 (5-10)	11 (7-13)	0,335	9 (7-11)	14 (12-15)	0,069	10 (8-12)	13 (9-14)	0,245
Beatmung	381 (58,8%)	4 (80%)	0,653	136 (75,1%)	4 (100%)	0,574	187 (90,3%)	13 (92,9%)	1,000
Katecholaminbedarf	495 (76,4%)	5 (100%)	0,595	161 (89%)	4 (100%)	1,000	204 (98,6%)	14 (100%)	1,000
Aufenthaltsdauer in Tagen: Median (IQR)	17 (6-38)	17 (7-21)	0,937	16 (6-35)	8 (3-10)	0,132	8 (3-25)	5 (2-17)	0,547
Aufnahmegrund									
<i>Herzchirurgie</i>	215 (33,2%)	2 (40%)		87 (48,1%)	2 (50%)		98 (47,3%)	6 (42,9%)	
<i>nicht kardiale OP</i>	98 (15,1%)	1 (20%)	0,962	25 (13,8%)	1 (25%)	0,767	26 (12,6%)	2 (14,3%)	0,946
<i>intermittisch</i>	333 (51,4%)	2 (40%)		69 (38,1%)	1 (25%)		83 (40,1%)	6 (42,9%)	
Outcome (28-Tage Mortalität)									
verstorben	113 (17,4%)	5 (100%)	< 0,001	56 (30,9%)	4 (100%)	0,010	111 (53,6%)	12 (85,7%)	0,024
Laboraten bei RCA-CRRT Beginn									
Laktat in mg/dl: Median (IQR)	11 (8-14)	15 (12,5-17)	0,035	25 (22-30)	31 (23,5-35,5)	0,459	78 (50-120)	102,5 (48,75-182,75)	0,716
pH: Median (IQR)	7,35 (7,29-7,4)	7,3 (7,29-7,44)	0,855	7,33 (7,27-7,40)	7,32 (7,27-7,39)	0,732	7,28 (7,19-7,35)	7,31 (7,21-7,39)	0,716
Bikarbonat in mmol/l: Median (IQR)	22,1 (19,6-24,7)	27,7 (21,25-29,1)	0,364	21,8 (19,35-23,9)	21,65 (20,68-26,38)	0,636	19,2 (16-27,8)	18,1 (15,2-20,9)	0,428
Thrombozyten in Tsd./µl	159 (109-233)	204 (60-363)	0,989	143 (105-195)	78 (30-123)	0,129	137 (88-190)	128 (76-173)	0,438
AST in U/l bei Aufnahme: Median (IQR)	42 (24-91)	67 (26-x)	1,000	61 (34-184)	219 (33-x)	1,000	122 (55-568)	275 (174-792)	0,022
ALT in U/l bei Aufnahme: Median (IQR)	25 (15-47)	51 (13-666)	0,987	29 (18-81)	70 (12-x)	0,975	44 (22-205)	110 (65-222)	0,036

3.2 Laktatkonzentration als Prädiktor für Citratakkumulation

Um zu beantworten, ob der bei Beginn einer RCA-CRRT gemessene Laktatwert ein geeigneter Prädiktor für eine Citratakkumulation ist, wurden ROC-Kurven-Analysen durchgeführt.

Die Kurve in Abbildung 3 zeigt die ROC-Kurve der zu Beginn der RCA-CRRT gemessenen Laktatkonzentration für alle Verfahren. Der initiale Laktatwert dient als Prädiktor für die Citratakkumulation (AUC: 0,789; $p < 0,001$). Das ermittelte optimale Cut-Off liegt bei 21,5 mg/dl (Sensitivität 79,2% und Spezifität 66,7%). Der positive Prädiktionswert für eine Citratakkumulation liegt bei 5,21%, während der negative Prädiktionswert bei 99,28% liegt.

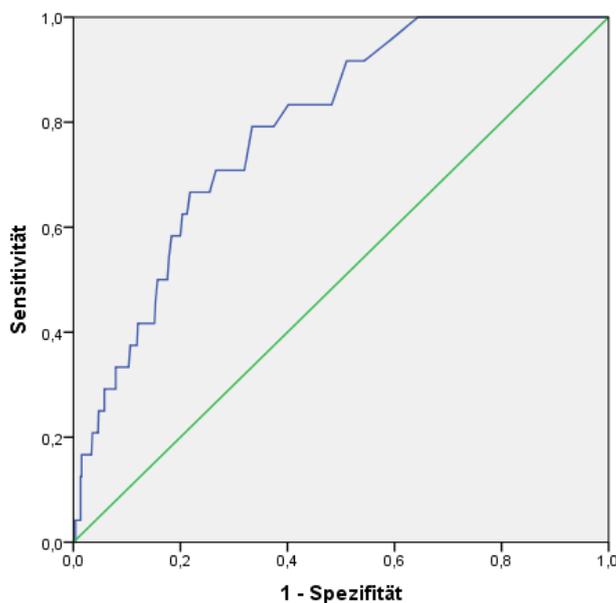


Abbildung 3: ROC-Kurve der Laktatkonzentration zu Beginn der RCA-CRRT zur Diagnostik einer Citratakkumulation (blaue Linie)

Grüne Linie: Diagonale zeigt eine Zufallsverteilung

Cut-Off: 21,5 mg/dl; AUC: 0,789

3.2.1 Laktatkonzentration nach 6 Stunden als Prädiktor für Citratakkumulation

Abbildung 4 zeigt die ROC-Kurve der Laktatkonzentration zum Zeitpunkt 6 Stunden nach Dialysebeginn als Prädiktor für eine Citratakkumulation. Die AUC liegt hier bei 0,898 ($p < 0,001$). Der ermittelte Grenzwert (Sensitivität 83,3% und Spezifität 85,9%) liegt bei einem Laktatwert von 37,5 mg/dl. Der positive Prädiktionswert liegt bei 12,1%, der negative Prädiktionswert bei 99,5%.

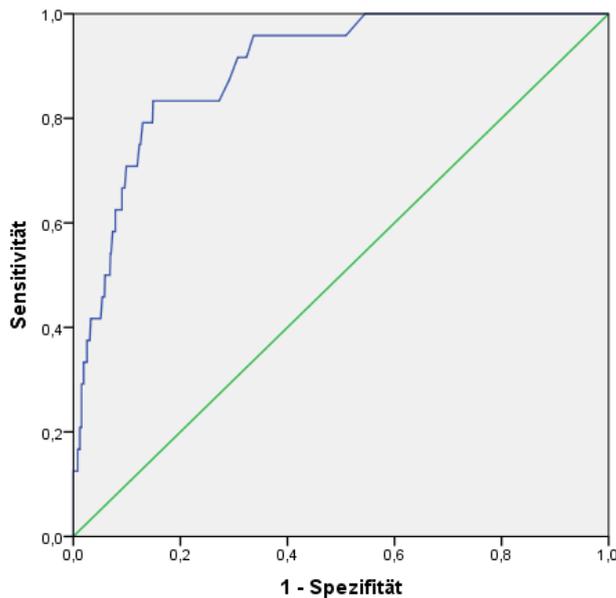


Abbildung 4: ROC-Kurve der Laktatkonzentration zum Zeitpunkt 6 Stunden nach RCA-CRRT zur Diagnostik einer Citratakumulation (blaue Linie)

Grüne Linie: Diagonale zeigt eine Zufallsverteilung

(Cut-Off: 37,5 mg/dl; AUC: 0,898)

3.2.2 Laktatkonzentration nach 12 Stunden als Prädiktor für Citratakumulation

Den höchsten Prädiktionswert für nachfolgende Citratakumulation findet man 12 Stunden nach Beginn der Dialyse. Zu diesem Zeitpunkt ist die AUC der ROC-Kurve der Laktatkonzentration zur Diagnostik einer Citratakumulation 0,930 ($p < 0,001$). Der Grenzwert liegt bei 35,5 mg/dl (Sensitivität 87,5%; Spezifität 88,4%). Der positive Prädiktionswert liegt bei 14,9%, der negative Prädiktionswert bei 99,6% (siehe Abbildung 5).

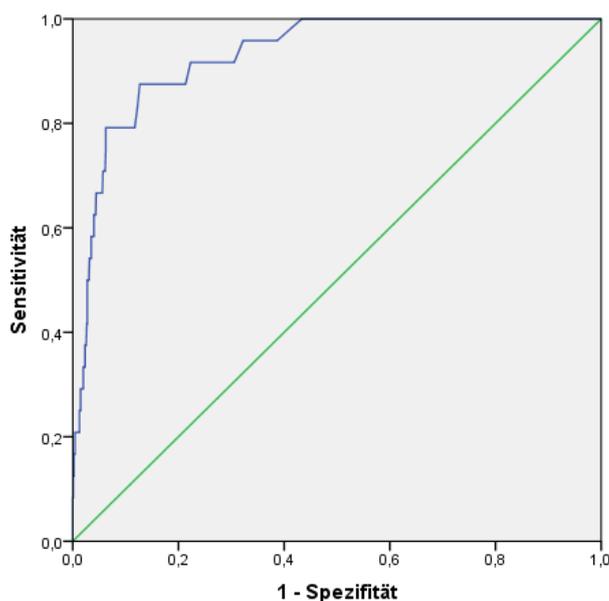


Abbildung 5: ROC-Kurve der Laktatkonzentration zum Zeitpunkt 12 Stunden nach RCA-CRRT zur Diagnostik einer Citratakumulation (blaue Linie)

Grüne Linie: Diagonale zeigt eine Zufallsverteilung

(Cut-Off: 35,5 mg/dl; AUC: 0,930)

3.2.3 Laktatkonzentration nach 18 Stunden als Prädiktor für Citratakumulation

18 Stunden nach Beginn der Dialyse ist die AUC der ROC-Kurve für das Auftreten einer Citratakumulation 0,925 ($p < 0,001$). Der Grenzwert mit der Sensitivität von 83,3% und der Spezifität von 89,9% liegt bei einem Laktatwert von 33,5 mg/dl. Der positive Prädiktionwert liegt bei 16%, der negative Prädiktionwert bei 99,5% (siehe Abbildung 6).

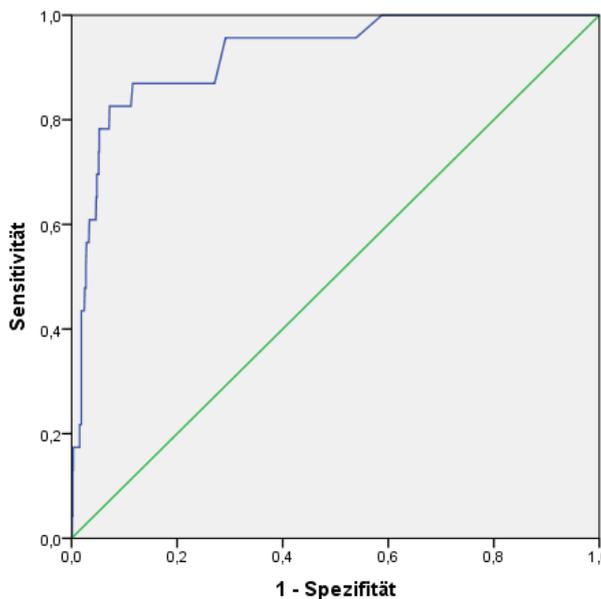


Abbildung 6: ROC-Kurve der Laktatkonzentration zum Zeitpunkt 18 Stunden nach RCA-CRRT zur Diagnostik einer Citratakumulation (blaue Linie)

Grüne Linie: Diagonale zeigt eine Zufallsverteilung

(Cut-Off: 33,5 mg/dl; AUC: 0,925)

In Tabelle 7 sind zur einfachen Übersicht und zum Vergleich die Ergebnisse der ROC-Kurven zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Dialysebeginn dargestellt. Es handelt sich immer um die Frage, wie das optimale Cut-Off zu einem bestimmten Zeitpunkt ist, um eine Citratakumulation vorherzusagen.

Tabelle 7: Übersicht ROC-Kurven Analysen der Laktatkonzentration zu unterschiedlichen Zeitpunkten zur Diagnostik einer Citratakumulation

Zeit nach Beginn der RCA-CRRT	0 h	6 h	12 h	18 h
Cut-Off in mg/dl	21,5	37,5	35,5	33,5
AUC (95% CI)	0,789 (0,714-0,864)	0,898 (0,842-0,953)	0,930 (0,886-0,974)	0,925 (0,870-0,978)
p-Wert (AUC)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Sensitivität in % (95% CI)	79,2 (57,9-92,9)	83,3 (62,6-95,3)	87,5 (67,6-97,3)	83,3 (62,2-95,2)
Spezifität in % (95% CI)	66,7 (63,7-69,5)	85,9 (83,7-88,0)	88,4 (83,3-90,3)	89,9 (78,9-91,7)
positiver Prädiktionwert in %	5,21	12,1	14,9	16
negativer Prädiktionwert in %	99,28	99,5	99,6	99,5

3.3 Laktatsteigung über 48 Stunden

3.3.1 Laktatsteigung bei allen Patienten

Die Steigung des Laktats gibt die gemittelte Gerade aller gemessenen Laktatwerte über den Verlauf von 48 Stunden an. Eine positive Steigung bedeutet, dass die Laktatkonzentration zunimmt, eine negative Steigung, dass sie abnimmt. Betrachtet man alle Patienten, beobachtet man folgende Ergebnisse: Die über den Verlauf von 48 Stunden RCA-CRRT gemittelte Laktatsteigung unterscheidet sich hoch signifikant in den beiden Untersuchungsgruppen ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 7). In der Gruppe ohne Akkumulation bleibt die Laktatkonzentration über 48 Stunden nahezu gleich zum Ausgangswert. Der Median liegt bei $-0,04$ mg/dl/h (IQR $-0,21 - 0,053$). In der Gruppe, die akkumuliert hat, steigt die Laktatkonzentration um $1,84$ mg/dl/h (IQR $0,1 - 4,7$).

In der Kastengrafik (Boxplot) entspricht die durchgehende Linie in der Box dem Median. Die Box selbst umfasst die Werte zwischen dem 25. und dem 75. Quantil und damit die mittleren 50%. Die darüber und darunter liegenden Fehlerbalken geben das Minimum und Maximum an.

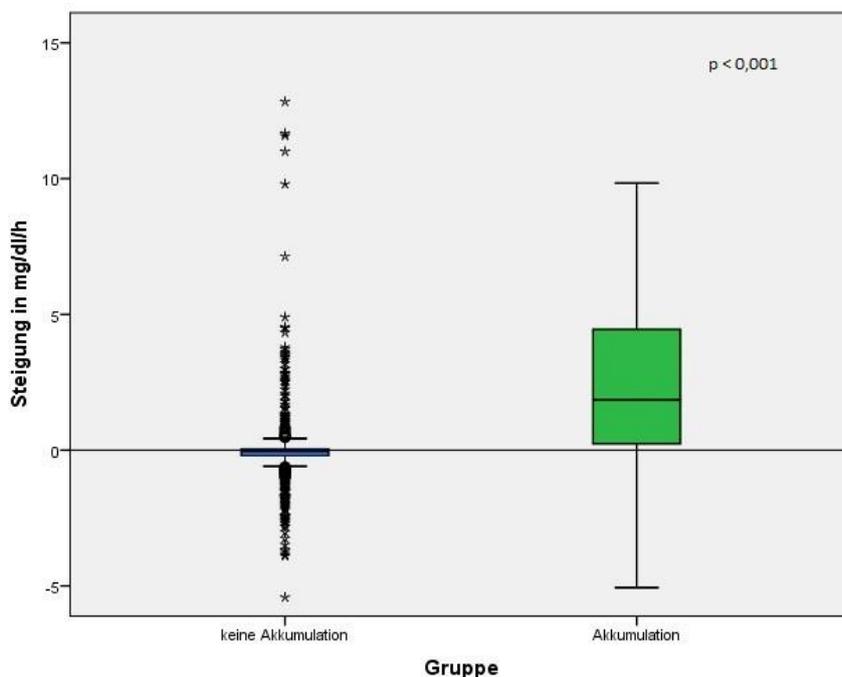


Abbildung 7: Steigung des Laktats über 48 Stunden RCA-CRRT bei allen Patienten

Keine Akkumulation:
 $-0,04$ mg/dl/h

Akkumulation:
 $1,84$ mg/dl/h

Die mit * gekennzeichneten Werte sind Ausreißer.

3.3.2 Laktatsteigerung bei Patienten mit schwerer Hyperlaktatämie

Betrachtet man nur die Patienten mit initial schwerer Hyperlaktatämie größer als 36,04 mg/dl, ist ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zu erkennen ($p = 0,028$) (siehe Abbildung 8). In der Gruppe, die keine Akkumulation hatten, bemisst die Steigung $-0,75$ mg/dl/h (IQR $-1,63 - -0,23$). Die Laktatkonzentration fällt also über den Beobachtungszeitraum von 48 Stunden ab. In der Gruppe mit Akkumulation ist die Steigung mit $0,89$ mg/dl/h (IQR $-1,53 - 3,35$) positiv.

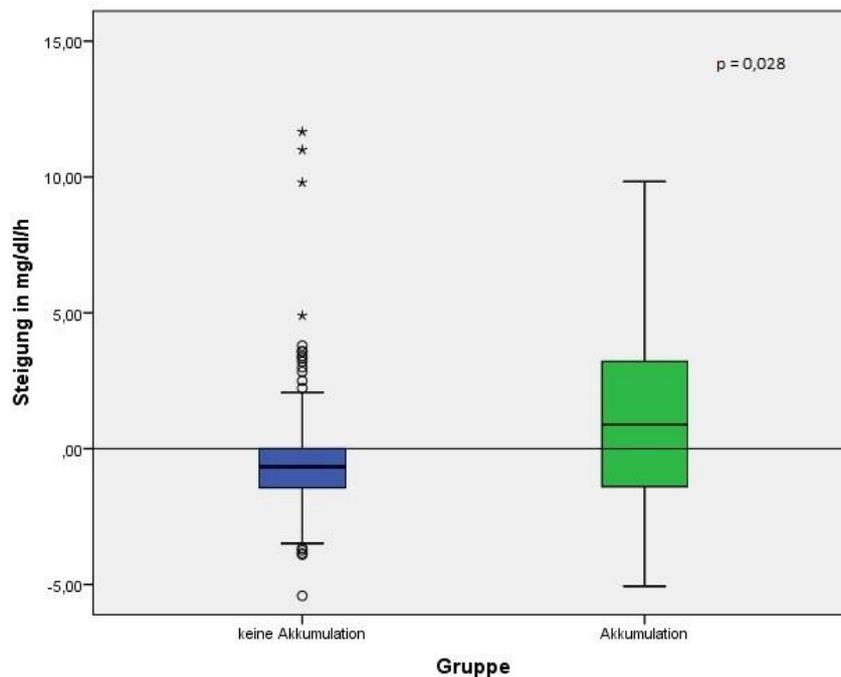


Abbildung 8: Steigung des Laktats über 48 Stunden RCA-CRRT bei Patienten mit Hyperlaktatämie > 36,04 mg/dl

Keine Akkumulation:
 $-0,75$ mg/dl/h

Akkumulation:
 $0,89$ mg/dl/h

Die mit * gekennzeichneten Werte sind Ausreißer.

3.4 Laktatkinetik über 24 Stunden

3.4.1 Laktatkinetik bei Patienten ohne schwere Hyperlaktatämie

Um die Kinetik des Laktats beurteilen zu können, wurde zunächst das Laktat zu verschiedenen Zeitpunkten in den Gruppen mit und ohne Akkumulation bei Patienten ohne schwere Hyperlaktatämie $< 36,04$ mg/dl verglichen. In Tabelle 8 wurde die Zahl der Dialyseverfahren, die zu den verschiedenen Zeitpunkten in die Berechnung einfließen, abgebildet. Manche Verfahren wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der RCA-CRRT beendet. Der Tabelle ist ebenfalls der Median (IQR) des Laktats zu entnehmen.

Tabelle 8: Verfahrenszahl und Laktatwerte über 24 Stunden bei Patienten mit initialer Laktatkonzentration < 36,04 mg/dl

Zeit nach Beginn der RCA-CRRT		0 h	6 h	12 h	18 h	24 h
keine Akkumulation	Verfahrenszahl	829	791	766	741	699
	Laktat in mg/dl	12	11	12	12	12
	Median (IQR)	(8-19)	(8-17)	(8-16)	(8-17)	(9-16)
Akkumulation	Verfahrenszahl	10	10	10	9	8
	Laktat in mg/dl	20,5	49,5	73	79	101
	Median (IQR)	(14,5-29,5)	(20,5-83,75)	(31,5-104,5)	(36,5-143,5)	(51,75-134)

In Abbildung 11 sieht man den Laktatverlauf über 24 Stunden aus Tabelle 6 bildlich dargestellt. Es sind die Patienten ohne schwere Hyperlaktatämie (initialer Laktatwert < 36,04 mg/dl) eingetragen. Vergleicht man die Gruppe ohne Akkumulation mit der Gruppe mit Akkumulation, findet man zu jedem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied in den Laktatwerten. Es findet ein deutlicher Anstieg des Laktats in der Akkumulationsgruppe statt. Vergleicht man einen beliebigen späteren Laktatwert mit dem Initialwert, ist der Unterschied stets signifikant. In der Gruppe ohne Akkumulation bleibt die Laktatkonzentration insgesamt auf einem niedrigen, normwertigen Niveau.

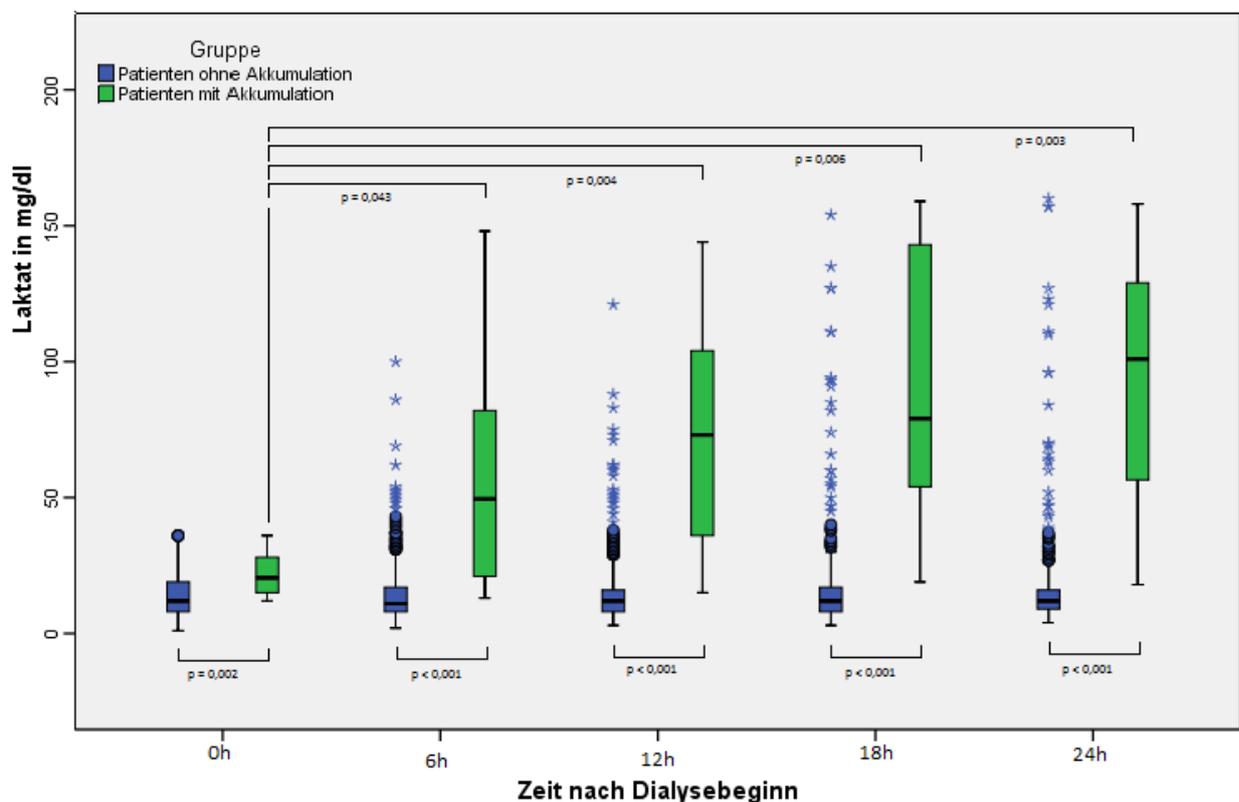


Abbildung 11: Laktatverlauf über 24 Stunden bei Patienten mit initialer Laktatkonzentration < 36,04 mg/dl

3.4.2 Laktatkinetik bei Patienten mit schwerer Hyperlaktatämie

Für die Kinetik des Laktats bei Patienten mit initial schwerer Hyperlaktatämie > 36,04 mg/dl wurden wiederum beide Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten verglichen. In Tabelle 9 sind die Zahl der eingeschlossenen Dialyseverfahren und der Median (IQR) der gemessenen Laktatwerte bei Patienten mit initialem Laktatwert größer als 36,04 mg/dl für beide Gruppen aufgelistet.

Tabelle 9: Verfahrenszahl und Laktatwerte über 24 Stunden bei Verfahren mit initialem Laktatwert $\geq 36,04$ mg/dl

Zeit nach Beginn der RCA-CRRT		0 h	6 h	12 h	18 h	24 h
keine Akkumulation	Verfahrenszahl	207	188	179	172	164
	Laktat in mg/dl	78	52	37	29	22,5
	Median (IQR)	(50-100)	(34-98,8)	(21-70)	(16,3-55)	(16-44,8)
Akkumulation	Verfahrenszahl	14	14	14	14	7
	Laktat in mg/dl	102,5	132,5	117	127	96
	Median (IQR)	(48,8-182,8)	(72,3-188,5)	(86,3-208,5)	(77-223)	(43-205)

In Abbildung 12 sind nur diejenigen mit initial schwerer Hyperlaktatämie größer als 36,04 mg/dl eingetragen. Zu Beginn der RCA-CRRT unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant; zu allen weiteren Zeitpunkten jedoch durchaus. In der Gruppe ohne Akkumulation nimmt die Laktatkonzentration alle sechs Stunden signifikant zum vorherigen Wert ab. Eine Ausnahme bildet der Zeitpunkt 24 Stunden nach Dialysebeginn, da hier keine signifikante Abnahme zum vorherigen Wert bei 18 Stunden stattfindet. In der Gruppe mit Akkumulation bleibt der Laktatwert über den Verlauf von 24 Stunden in etwa gleich hoch und unterscheidet sich nicht signifikant zum Initialwert.

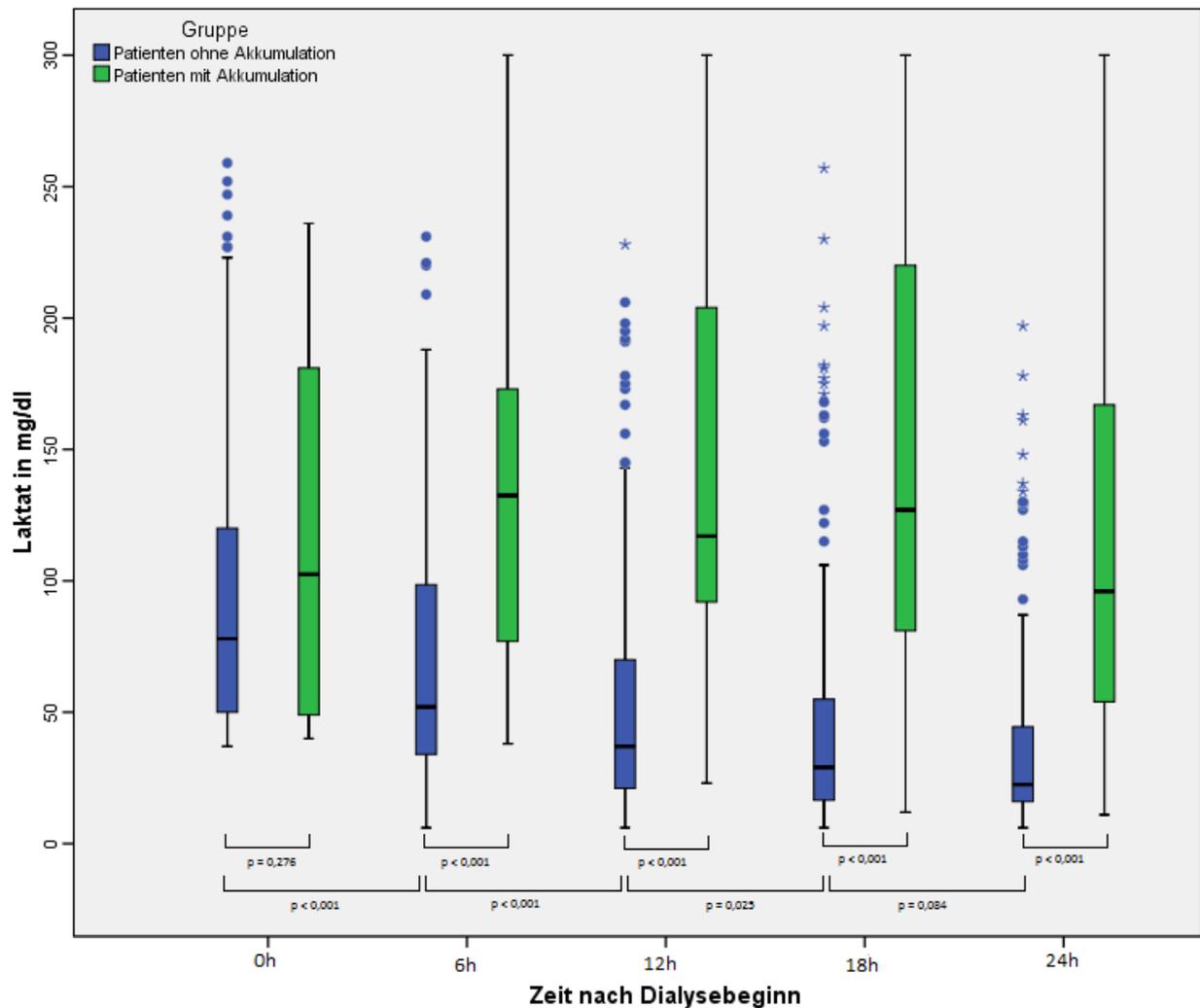


Abbildung 12: Laktatverlauf über 24 Stunden bei Patienten mit initialer Laktatkonzentration $\geq 36,04$ mg/dl

3.5 Laktat-Clearance

Die Laktat-Clearance wurde in der Gruppe der initial schweren Hyperlaktatämie berechnet. Der Median (IQR) der Laktat-Clearance 6, 12 und 18 Stunden nach Dialysebeginn war mit 24,0% (6,4-46,9%), 48,1% (16,4-67,8%), 59,4% (21,1-76,6%) in der Gruppe ohne Akkumulation zu jedem Zeitpunkt signifikant höher als die Laktat-Clearance der Patienten mit Akkumulation: -9,8% (-50,9 – 1,4%), -20,5% (-53,2 – 11,6%) und -2,3% (-76,4 – 28,7%), jeweils $p < 0,001$.

3.5.1 Laktat-Clearance nach 6 Stunden als Prädiktor für Citratakumulation

Für das Auftreten einer Citratakumulation konnte mit Hilfe der ROC-Kurve eine AUC von 0,833 ($p < 0,001$) für die 6-Stunden-Laktat-Clearance ermittelt werden (siehe Abbildung 13). Das beste ermittelte Cut-Off als Prädiktor für das Auftreten einer Citratakumulation, liegt bei einer Clearance von 4,5%. Die Sensitivität liegt bei 85,71% und die Spezifität bei 72,87%. Der positive Prädiktionwert für das Auftreten einer Citratakumulation bei einer Clearance von 4,5% liegt bei 19,05%, der negative Prädiktionwert für das Auftreten einer Akkumulation bei 98,56%.

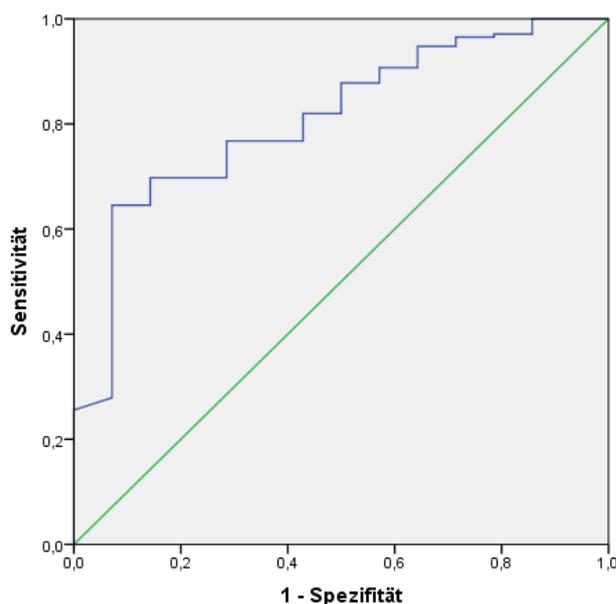


Abbildung 13: ROC-Kurve für Laktat-Clearance als Prädiktor für Citratakumulation zum Zeitpunkt 6 Stunden nach RCA-CRRT Beginn (blaue Linie)

Grüne Linie: Diagonale zeigt eine Zufallsverteilung

(Cut-Off: 4,5%; AUC: 0,833)

3.5.2 Laktat-Clearance nach 12 Stunden als Prädiktor für Citratakumulation

Die ROC-Kurve der Laktat-Clearance 12 Stunden nach Dialysebeginn ergab eine AUC von 0,839 ($p < 0,001$). Der ermittelte Grenzwert zur Vorhersage einer Citratakumulation liegt bei eine Clearance von 24,3% (Sensitivität 85,71% und Spezifität 66,48%). Der positive Prädiktionwert für das Auftreten einer Akkumulation ist 16,67%, der negative Prädiktionwert für das Auftreten einer Akkumulation liegt bei 98,35%.

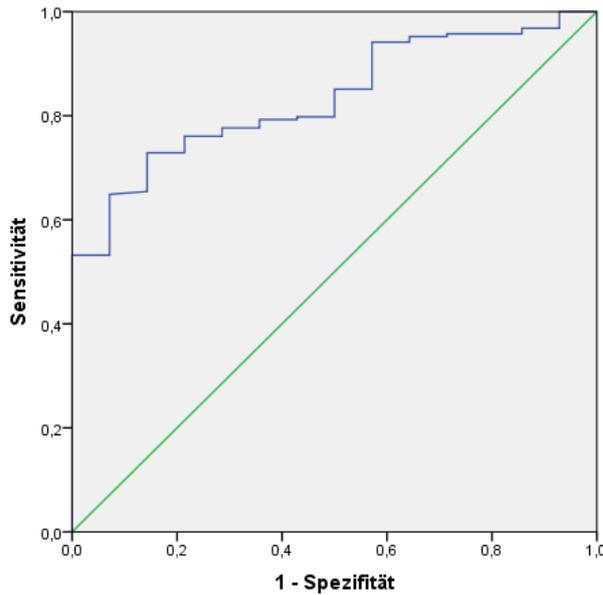


Abbildung 14: ROC-Kurve für Laktat-Clearance als Prädiktor für Citratakkumulation zum Zeitpunkt 12 Stunden nach RCA-CRRT Beginn (blaue Linie)

Grüne Linie: Diagonale zeigt eine Zufallsverteilung

(Cut-Off: 24,3%; AUC: 0,839)

3.5.3 Laktat-Clearance nach 18 Stunden als Prädiktor für Citratakkumulation

Für das Auftreten einer Citratakkumulation konnte mit Hilfe der ROC-Kurve eine AUC von 0,809 ($p < 0,001$) für die Laktat-Clearance 18 Stunden nach Dialysebeginn ermittelt werden (siehe Abbildung 15). Der optimale Grenzwert in der 18-Stunden-Clearance liegt bei 41,6% (Sensitivität 92,86% und Spezifität 64,53%). Der positive Prädiktionswert liegt bei 17,57%, der negative Prädiktionswert hingegen bei 99,11%.

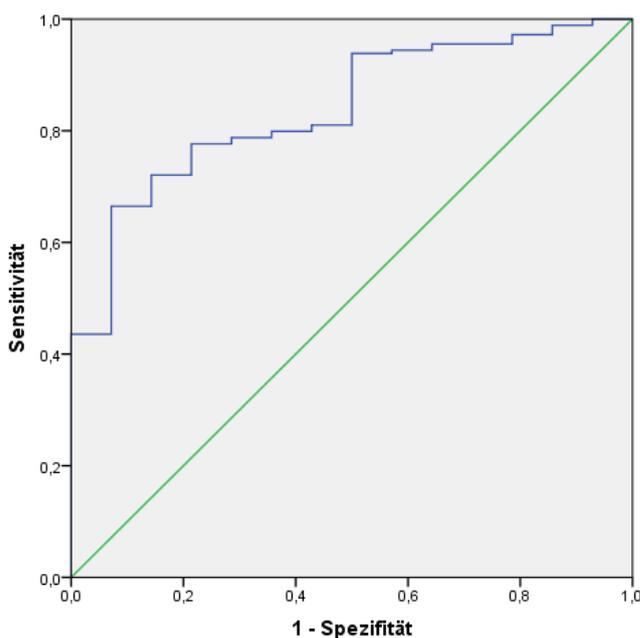


Abbildung 15: ROC-Kurve für Laktat-Clearance als Prädiktor für Citratakkumulation zum Zeitpunkt 18 Stunden nach RCA-CRRT Beginn (blaue Linie)

Grüne Linie: Diagonale zeigt eine Zufallsverteilung

(Cut-Off: 41,6%; AUC: 0,809)

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der ROC-Kurven Analysen zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Dialysebeginn zusammengefasst.

Tabelle 10: ROC-Kurven Analysen von Laktat-Clearances für das Auftreten einer Citratakkumulation

Zeit nach Beginn der RCA-CRRT	6 h	12 h	18 h
Gruppe	Laktat \geq 36,04 mg/dl	Laktat \geq 36,04 mg/dl	Laktat \geq 36,04 mg/dl
Clearance in %	4,5	24,3	41,6
AUC (95% CI)	0,833 (0,754-0,913)	0,839 (0,751-0,927)	0,809 (0,703-0,916)
p-Wert (AUC)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Sensitivität in % (95% CI)	85,71 (57,19-98,22)	85,71 (57,19-98,22)	92,86 (66,13-99,82)
Spezifität in % (95% CI)	72,87 (65,92-79,09)	66,48 (59,06-73,35)	64,53 (56,89-71,67)
positiver Prädiktionwert in %	19,05	16,67	17,57
negativer Prädiktionwert in %	98,56	98,35	99,11

4 Diskussion

4.1 Ergebnisdiskussion

Es wurde eine retrospektive Single-Center-Studie über Hyperlaktatämie in Bezug auf das Auftreten einer Citratakkumulation als Komplikation der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse mit regionaler Antikoagulation mit Citrat durchgeführt. Hintergrund ist die dafür in den KDIGO-Leitlinien aufgeführte Kontraindikation Schock mit muskulärer Hypoperfusion³.

Schock ist definiert als eine kritische Verminderung der Mikrozirkulation mit Hypoxie der Gewebe und metabolischen Veränderungen⁴³. Wie eine deutschlandweite prospektive Studie von 2007 zeigen konnte, ist der septische Schock häufig auf Intensivstationen anzutreffen⁶⁵. Auf Intensivstationen deutscher Universitätskliniken und ähnlich großer Krankenhäuser liegt die Prävalenz von schwerer Sepsis inklusive Schock bei 19,2%. Insgesamt, auf allen Stationen, liegt die Sepsisprävalenz bei 12,4%. Die Mortalität ist mit 48,4% bei Sepsis und 55,2% bei septischem Schock sehr hoch⁶⁵. Eine Hyperlaktatämie steht vor allem bei Sepsispatienten und anderen kritisch Kranken als Zeichen einer Gewebehypoperfusion⁵⁴⁻⁵⁶.

Eine Meta-Analyse mehrerer Studien zeigte, dass jedoch nicht eine Hypoperfusion der Gewebe Grund für die Hyperlaktatämie ist⁶⁶. Drei Studien untersuchten explizit die Sauerstoffversorgung im Muskel bei Sepsis und kamen zu dem Schluss, dass keine Evidenz für muskuläre Hypoxie vorliegt⁶⁷⁻⁶⁹. Andere Ursachen für die Hyperlaktatämie bei Patienten im Schock werden derzeit erforscht. Eine prospektive Studie aus der Schweiz kam zu dem Ergebnis, dass es bei Patienten mit septischem und kardiogenen Schock zu einem vermehrten Glukoseumsatz kommt, was zu einer vermehrten Laktatproduktion führt⁷⁰. Die Studie konnte bei diesen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden keine verminderte Laktat-Clearance feststellen. Es stellt sich somit die Frage, ob die muskuläre Hypoperfusion kein Ausdruck von Schock ist und die Hyperlaktatämie nicht durch Hypoxie sondern durch andere metabolische Ursachen begründet wird.

Die KDIGO-Leitlinie bezieht sich aber explizit auf Schock mit muskulärer Hypoperfusion und die Sepsisleitlinie definiert Hypoperfusion als Vorliegen einer Laktatazidose ^{3,55}.

Bei strenger Anwendung der Leitlinien ist eine Hyperlaktatämie als Kontraindikation für RCA-CRRT zu werten, da sie als Zeichen einer muskulären Hypoperfusion gilt ³. Dies würde jedoch dazu führen, dass ein großer Teil der Intensivpatienten nicht mehr mit RCA-CRRT behandelt wird, um keine Citratakkumulation zu riskieren. Gerade diese schwer kranken Patienten könnten von der RCA-CRRT jedoch profitieren, da schwerwiegende Nebenwirkungen wie Blutungen vermieden werden können. In den KDIGO-Leitlinien wird als Evidenzlevel für die Kontraindikation Schock mit muskulärer Hypoperfusion nur Grad 2C angegeben ³. Es handelt sich also um eine Expertenmeinung, die kritisch hinterfragt werden muss, da sie im Gegensatz zu der anderen aufgeführten Kontraindikation für RCA-CRRT, der schweren Leberinsuffizienz, bisher nicht durch Studien belegt ist.

Die Citratakkumulation geht bei einer Nierenersatztherapie mit regionaler Citratantikoagulation meist mit einem letalen Ausgang einher. Allerdings sterben die Patienten nicht an der Citratakkumulation an sich. Es betrifft multimorbide teils sterbenskranke Patienten. Die Citratakkumulation ist lediglich Ausdruck des Multiorganversagens. Sie tritt dann auf, wenn aufgrund von metabolischem Abbau der Citratzyklus vor allem im Muskel und in der Leber nicht mehr stattfindet und das über den venösen Schenkel infundierte Calciumcitrat nicht zu Bikarbonat umgewandelt wird. Die Citratakkumulation geht je nach Protokoll mit einer Abnahme des ionisierten Calciums, einer Zunahme des Gesamtcalciums und einer metabolischen Azidose mit oder ohne erweiterte Anionenlücke einher. Infolgedessen kann es zu einer Hyperkaliämie kommen ^{44,45}.

In unserer Studie liegt die Inzidenz einer Citratakkumulation bei 2,26% in den ersten 48 Stunden der Nierenersatztherapie mit regionaler Antikoagulation mit Citrat. Die Inzidenz variiert in den verschiedenen Studien, die sich mit RCA-CRRT beschäftigen (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Inzidenz von Citratakkumulation in Studien über RCA-CRRT

Referenz	Fallzahl	Inzidenz Citratakkumulation in absoluten Zahlen (in %)
Oudemann ⁷¹	97	1 (1,03%)
Hetzel ⁷²	87	1 (1,15%)
Park ⁷³	20	0
Monchi ⁷⁴	8	0
Schultheiß ⁴⁸	41	7 (16,2%)
Link ⁷⁵	208	0
Kutsogiannis ⁷⁶	16	0
Betjes ⁷⁷	21	0
Morgera ¹	161	2 (1,24%)
Slowinski ⁵⁰	122	3 (2,46%)
Kalb ⁷⁸	75	1 (1,33%)
Mariano ¹⁵	31	0

Die Unterschiede in der Inzidenz sind durch verschiedene Studienprotokolle, dem eingeschlossenen Patientenkollektiv und den verschiedenen Ausschlusskriterien zu erklären. Im Allgemeinen lässt sich festhalten, dass Citratakkumulationen im unteren einstelligen Prozentbereich auftreten.

Bisher gibt es keine Studien, die das Auftreten von Citratakkumulationen unter kontinuierlicher Dialyse mit regionaler Citratantikoagulation bei Patienten mit deutlich erhöhter Blutlaktatkonzentration untersuchen. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Laktatkonzentration im Blut als Prädiktor für eine Citratakkumulation gelten könnte ^{45,48}.

Für unsere Studie wurden 1062 Dialyseverfahren analysiert, anhand einer auftretenden Akkumulation und initialem Laktatwert in Gruppen eingeteilt und statistisch untersucht. Um zu sehen, ob es bei Beginn der Dialyse bereits Unterschiede in der Akkumulationsgruppe und denjenigen ohne Akkumulation gibt, wurde zunächst eine deskriptive Statistik zum Vergleich der beiden Gruppen durchgeführt. Man findet keine signifikanten Unterschiede in den demographischen Daten. Alter, Geschlecht, Gewicht und der Grund für die Aufnahme auf eine Intensivstation entsprechen sich in etwa.

Unsere Studienpopulation ähnelt in den demographischen Daten anderen Studien, die sich mit der RCA-CRRT beschäftigen ^{5,6,71-73}. Auffällig ist jedoch, dass der Apache- und der SOFA-Score in der Gruppe mit Akkumulation signifikant höher sind als in der

Gruppe ohne Akkumulation. Daraus könnte man schlussfolgern, dass diejenigen Patienten mit Citratakkumulation von vornherein schwerere Krankheitsbilder und auch deshalb schon eine schlechtere Prognose haben. Ebenfalls unterschiedlich sind die bei Beginn des Aufenthalts bestimmten Leberwerte AST und ALT. Die deutlich höheren Werte in der Akkumulationsgruppe sind Zeichen des Multiorganversagens. Dass die Patienten, die eine Citratakkumulation entwickeln, besonders kritisch krank sind, war auch bei anderen Studien und Case Reports der Fall ^{1,48,72,79}.

Begonnen wurde die RCA-CRRT in einigen Fällen direkt bei Aufnahme, bei vielen jedoch erst im Verlauf des Aufenthalts auf der Intensivstation. Die Gruppe mit Citratakkumulation wurde häufiger invasiv beatmet und mit Katecholaminen behandelt. Auch dies sind Zeichen eines schlechten Allgemeinzustandes. Die 28-Tage Mortalität ist mit 91,3% extrem hoch in der Akkumulationsgruppe, bei den Patienten ohne Akkumulation liegt sie bei 27,1%. Insgesamt sind alle Patienten mit Citratakkumulation im weiteren Verlauf auf der Intensivstation verstorben.

Ausgangspunkt für die Studie ist die in der KDIGO-Leitlinie aufgeführte Kontraindikation für RCA-CRRT: Schock mit muskulärer Hypoperfusion ³. Schock und Hypoperfusion gehen mit erhöhter Laktatkonzentration einher. Deshalb ist es wichtig, die Gruppe mit kritisch hohem Initiaallaktatwert über 36,04 mg/dl genauer zu betrachten. Hierbei fällt auf, dass es keine Unterschiede zwischen denjenigen, die akkumuliert haben und denjenigen, die keine Akkumulation hatten, in Katecholaminbedarf, Beatmung und dem SOFA-Score gibt. Lediglich der Apache-Score, die Blutlaktatkonzentration und die Leberwerte (AST, ALT) sind in der Akkumulationsgruppe höher. Der Unterschied in der Mortalität ist ebenfalls signifikant, allerdings ist die Mortalität auch in der Gruppe ohne Akkumulation wesentlich höher als bei den Patienten ohne kritische Hyperlaktatämie. Dies entspricht den Ergebnissen mehrerer vorangegangener Studien, die feststellten, dass eine Hyperlaktatämie mit einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Mortalität einhergeht ⁸⁰⁻⁸².

Von den 1062 Verfahren haben 653 zu Beginn normwertige Laktatwerte (<19,8 mg/dl). Davon entwickeln fünf Patienten (0,77%) innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der RCA-CRRT eine Citratakkumulation. Dies ist eine deutlich geringere Inzidenz als bei denjenigen mit Hyperlaktatämie. Dennoch ist es wichtig anzumerken,

dass auch bei initial normwertiger Laktatkonzentration eine Citratakkumulation innerhalb der nächsten 48 Stunden auftreten kann.

Die Patienten, die initial einen erhöhten Laktatwert aufweisen, kann man in eine Gruppe mit moderater Hyperlaktatämie und eine weitere mit schwerer Hyperlaktatämie einteilen. Von 186 Patienten mit leicht erhöhter Laktatkonzentration ($\geq 19,8$ mg/dl; $< 36,04$ mg/dl) entwickeln 2,69% innerhalb von 48 Stunden eine Citratakkumulation. Bei denjenigen mit kritischer Hyperlaktatämie ($\geq 36,04$ mg/dl) entwickeln 6,33% von insgesamt 221 Verfahren eine Citratakkumulation. Das Risiko, dass es zur Akkumulation kommt, nimmt also mit initial höherer Laktatkonzentration zu. Dennoch kann man 93,66% der Patienten mit initialer Hyperlaktatämie mit RCA-CRRT behandeln, ohne dass die Komplikation auftritt. Man muss also zwischen Nutzen und Risiko abwägen. Die Alternativen für kontinuierliches Nierenersatzverfahren mit regionaler Citratantikoagulation sind die CRRT mit systemischer Heparinantikoagulation bzw. ohne Antikoagulation oder ein intermittierendes Nierenersatzverfahren. Wie in der Einleitung beschrieben, überwiegen jedoch die Vorteile der Citratdialyse, weshalb es unser Bestreben war, die Sicherheit der bestehenden KDIGO-Leitlinien zu RCA-CRRT zu überprüfen.

Mit Hilfe von ROC-Kurven wurde analysiert, ob die Laktatkonzentration im Blut als Prädiktionswert für eine Citratakkumulation gelten kann. Untersucht man dies zu Beginn der Dialyse, stellt man fest, dass die AUC mit 0,789 signifikant über einer Zufallsverteilung liegt. Ermittelt man den Grenzwert mit der besten Sensitivität und Spezifität, so liegt er bei einer Laktatkonzentration von 21,5 mg/dl. Dies entspricht in etwa dem Normwert (19,8 mg/dl). Allerdings ist der positive Prädiktionswert für eine Citratakkumulation mit 5,21% niedrig und für den Alltag untauglich. Der positive Prädiktionswert ist zu niedrig um auf eine RCA-CRRT hinzudeuten, wenn ein Patient eine Hyperlaktatämie aufweist. Jedoch lässt der negative Prädiktionswert die Aussage zu, dass bei einer Laktatkonzentration unter 21,5 mg/dl zu 99,28% keine Citratakkumulation in den nächsten 48 Stunden auftritt. Diese Aussage deckt sich also mit der Aussage der KDIGO-Leitlinie ³, dass bei einer niedrigen Laktatkonzentration ohne Vorliegen einer Hypoperfusion oder eines Schocks das Risiko einer Citratakkumulation bei RCA-CRRT sehr gering ist.

Die höchste Aussagekraft hinsichtlich des Auftretens einer Citratakkumulation wird dann erreicht, wenn alle Patienten 12 Stunden nach Dialysebeginn untersucht werden. Die AUC der ROC-Kurve liegt dann bei 0,930. Der ermittelte Grenzwert für das Auftreten einer Akkumulation ist eine Blutlaktatkonzentration von 35,5 mg/dl. Der positive Prädiktionwert liegt bei 14,9%, der negative bei 99,6%. Auch hier überwiegt also der Vorteil des negativen Prädiktionwertes. In der durchgeführten Studie hat kein Patient innerhalb der ersten 12 Stunden nach Dialysebeginn Citrat akkumuliert. Daraus kann man schließen, dass der Laktatwert zum Zeitpunkt 12 Stunden nach Dialysebeginn wesentlich entscheidender ist, als der bei Beginn der Dialyse gemessene Wert. Es können somit viel mehr Patienten mit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit regionaler Citratantikoagulation versorgt werden, die bei einer strikten Anwendung der KDIGO-Leitlinie (Hyperlaktatämie als Kontraindikation) ausgeschlossen werden, obwohl sie vielleicht sehr von den Vorteilen der RCA-CRRT profitieren würden.

Anhand der ROC-Analysen deutet sich bereits an, dass es vielmehr auf die Laktatkinetik als auf den zu Beginn der Dialyse gemessenen Laktatwert ankommt, ob eine Citratakkumulation auftritt oder nicht. Die über 48 Stunden ermittelte Steigung der Laktatkonzentration in beiden Gruppen zeigt, dass in der Gruppe ohne Akkumulation die Laktatkonzentration eher gleich bleibt, beziehungsweise abnimmt (Median -0,04 mg/dl/h). In der Gruppe mit Akkumulation nimmt sie zu (Steigung 1,84 mg/dl/h). Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,001$).

Um diese Ergebnisse genauer aufzuschlüsseln, muss man die Vergleiche der Laktatkonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten analysieren. Wenn man die Patienten betrachtet, die initial keine schwere Hyperlaktatämie, also einen Laktatwert $< 36,04$ mg/dl hatten, ist zu jedem gemessenen Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zu vermerken, zwischen denen, die akkumuliert haben und denen, die nicht akkumuliert haben. Auffällig ist in der Akkumulationsgruppe außerdem, dass jeder der zu einem späteren Zeitpunkt gemessenen Laktatwerte signifikant höher als der Initialwert ist. Die Laktatkonzentration steigt bei Patienten mit Citratakkumulation im Verlauf an, auch wenn es initial nicht kritisch erhöht ist. Anhand dieser Analyse kann man schlussfolgern, dass nicht die initiale Laktatkonzentration hinweisgebend für eine Citratakkumulation ist, sondern der Verlauf, also ob der Laktatwert während der RCA-CRRT steigt oder sinkt.

Bei denjenigen ohne Akkumulation bleibt die Laktatkonzentration über den beobachteten Verlauf stets niedrig und bewegt sich im Normbereich.

Auch ist es bezüglich der Fragestellung interessant, nur diejenigen zu betrachten, die initial eine Hyperlaktatämie haben und wie sich die Laktatkonzentration dann über die Zeit verhält. Bemerkenswert ist, dass es in der Gruppe ohne Akkumulation alle sechs Stunden zu einem signifikanten Abfall des Laktatwerts im Vergleich zum vorherigen Wert kommt. Nach 24 Stunden kommt es dann zu keiner signifikanten Abnahme mehr, da die Laktatkonzentration im Blut bereits so weit gesunken ist, dass sich Unterschiede statistisch nur noch schwer bemerkbar machen. In der Gruppe mit Akkumulation bleiben die Laktatwerte über den gesamten Verlauf hoch und unterscheiden sich zu jedem Zeitpunkt zu den Werten der Gruppe ohne Akkumulation. Schlussfolgerung ist, dass bei initialer Hyperlaktatämie diejenigen keinen Abfall des Laktats verzeichnen, die innerhalb von 48 Stunden akkumulieren. Die Laktatkonzentration bleibt über den beobachteten Verlauf der ersten 24 Stunden hoch. Bei Patienten, die keine Citratakkumulation entwickeln, fällt die Laktatkonzentration im Verlauf ab.

Um diese Ergebnisse zu validieren, wurde die Laktat-Clearance berechnet. Sie gibt die Elimination des Laktats über eine bestimmte Zeit an. Der Begriff der Laktat-Clearance ist undeutlich in der Definition. Eine Hyperlaktatämie kann durch gestörte Elimination, vermehrte Neubildung oder einer Kombination aus beidem auftreten. Umgekehrt kann ein starker Laktat-Abbau zu normalen Laktatwerten führen und einen normalen Metabolismus suggerieren ⁶⁶. 2004 etablierten Nguyen et al. den Begriff der Laktat-Clearance ⁵⁴ und da er sich vermehrt durchsetzt, wird er auch bei dieser Studie so verwendet.

Für die Laktat-Clearance wurden nur diejenigen untersucht, die initial eine ausgeprägte Hyperlaktatämie $> 36,04$ mg/dl hatten. Bei niedrigen Laktatwerten ist die Berechnung einer Clearance hinfällig, da es hohe prozentuale Clearances geben kann, die in absoluten Zahlen irrelevant sind. Z.B. bedeutet der Abfall eines Laktatwerts von 20 mg/dl auf 10 mg/dl eine Clearance von 50%. Es handelt sich aber in der Praxis um völlig unauffällige Werte.

In der Gruppe ohne Akkumulation ergeben sich für die Zeitpunkte 6, 12 und 18 Stunden nach Dialysebeginn nur positive Clearances, in der Gruppe mit Akkumulation sind die

berechneten Clearances negativ, was wiederum verdeutlicht, dass die Laktatkonzentration sogar noch ansteigt. Mit Hilfe von ROC-Kurven wurden die Laktat-Clearances zu den Zeitpunkten 6, 12 und 18 Stunden nach Dialysebeginn bestimmt. Die Laktat-Clearance mit der höchsten AUC dient am ehesten als Prädiktor für eine Citratakumulation. Es ist die zum Zeitpunkt 12 Stunden nach Dialysebeginn bestimmte Clearance von 24,3% (AUC 0,839). Der positive Prädiktionswert liegt hier bei 12,87%, der negative Prädiktionswert bei 99,17%. So ergibt sich folgendes Fazit: Ist der Laktatwert nach 12 Stunden um rund 25% niedriger als der bei Beginn der Dialyse gemessene Wert, so ist das Risiko für eine Citratakumulation zu 99% ausgeschlossen.

Eine Hamburger Studie von 2015 beschäftigt sich ebenfalls mit Hyperlaktatämie und Mortalität auf Intensivstationen. Als Cut-Off für schwere Hyperlaktatämie wurde hier allerdings 10 mmol/l = 90,1 mg/dl gewählt. Die Autoren zeigen, dass eine Laktat-Clearance nach 12 Stunden von weniger als 32,8% mit einer Mortalität von 96% einhergeht. Wenn die Clearance nach 12 Stunden bei über 60% liegt, sinkt die Mortalität auf 30%. Liegt eine Hyperlaktatämie länger als 24 Stunden vor, liegt die Mortalität bei 95,6%. Sie beträgt sogar 78%, wenn ein- oder mehrmalig extrem hohe Laktatwerte gemessen werden ⁸⁰. Auch andere Studien bestätigen diese Ergebnisse, dass eine niedrige Laktat-Clearance mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, auch wenn es sich um unterschiedliche Zeitintervalle handelt ⁸²⁻⁸⁵.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Prognose bei schwerer Hyperlaktatämie trotz aller medizinisch-technischen Möglichkeiten sehr schlecht ist und dies unabhängig von akuter Nierenschädigung mit Dialyseindikation sowie anderer Erkrankungen ist. Zwar lassen sich die Studien nicht direkt vergleichen, da teilweise unterschiedliche Grenzwerte für Hyperlaktatämie verwendet wurden, jedoch zeigt sich auch in den anderen Studien, dass ein Persistieren auf hohem Niveau mit einer wesentlich schlechteren Prognose einhergeht, als wenn die Laktatkonzentration rasch abnimmt. Dies deckt sich mit den hier erzielten Ergebnissen, dass bei einer bestehenden Hyperlaktatämie über 12 Stunden eine Citratakumulation vermehrt auftritt, was wiederum mit einer Mortalität von über 90% einhergeht. Bei reversibler Ursache für die Hyperlaktatämie sinkt auch in unserer Studie die Mortalität.

4.2 Strukturelle Limitierung

Die durchgeführte Studie ist eine retrospektive Single-Center-Studie. Deshalb sind folgende Limitierungen zu diskutieren.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden auf verschiedenen Intensivstationen der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte behandelt. Es wurde mit größter Sorgfalt und langjähriger Erfahrung die veno-venöse Nierenersatztherapie mit regionaler Citratantikoagulation bei kritisch Kranken eingesetzt. Es ist nicht auszuschließen, dass eine gewisse Homogenität sowohl der Patienten als auch des behandelnden Personals vorliegt. Eine Hypothese könnte sein, dass nur besonders kritisch Kranke in die Charité – Universitätsmedizin Berlin kommen. Allerdings wurden die Patienten aus sechs verschiedenen Intensivstationen mit unterschiedlichen medizinischen Schwerpunkten eingeschlossen, was eine gewisse Variabilität im Krankheitsspektrum gewährleistet.

Im untersuchten Zeitraum wurden alle Patienten mit der Indikation für kontinuierliches Nierenersatzverfahren mit RCA-CRRT behandelt. Einzige Indikation zur Beendigung der regionalen Citratantikoagulation war die Citratakkumulation. Somit kann eine Stichprobenverzerrung ausgeschlossen werden. Letztlich kann durch eine retrospektive Studie aber kein Beweis, sondern nur eine Hypothese ermittelt werden.

Bei Single-Center Studien können Störgrößen auftreten, die vor allem retrospektiv nicht analysiert werden können. Zum Beispiel könnte das Personal so gut ausgebildet sein, dass gewisse Probleme bei der Citrat-Dialyse so frühzeitig erkannt werden, dass sie gar nicht erst auftreten und nicht dokumentiert werden. Um die Aussagekraft unserer Studie zu unterstreichen, müsste also eine Multi-Center-Studie durchgeführt werden, die im besten Fall prospektiv angelegt wird.

In Single-Center-Studien ist häufig mit kleinen Fallzahlen zu rechnen, sodass die Ergebnisse nur zu einem gewissen Grad als signifikant eingestuft werden können. Die hier vorliegende große Fallzahl von 1062 Nierenersatzverfahren, lässt jedoch zu, dass man das Ergebnis als signifikant und vor allem relevant für die Behandlung kritisch Kranker bewerten kann. Die demographischen Daten der Studienpopulation entsprechen denjenigen anderer Studien, die kritisch Kranke auf Intensivstationen untersuchen ^{5,6,71-73}. Wir gehen deshalb davon aus, dass die Population als

repräsentativ für Intensivstationen in Ländern mit vergleichbaren Ressourcen und Gesundheitssystemen, wie es in Deutschland der Fall ist, gelten kann.

Durch den retrospektiven Charakter gibt es viele fehlende Parameter, die nicht nachträglich erhoben werden können. Vor allem im Bereich der Labormedizin ist das der Fall. Es wurden z.B. nicht bei allen Patienten Blutbild und Leberwerte bestimmt. So können gerade in der kleinen Gruppe derjenigen, die Citrat akkumuliert haben, keine aussagekräftigen Vergleiche bezüglich aller untersuchten Parameter getroffen werden. Dies zeigt sich unter anderem darin, dass beim Berechnen des Medians von AST und ALT nicht immer ein Interquartilsabstand angegeben werden kann.

Die Ergebnisse dieser Studie beziehen sich auf erwachsene Patienten und können deshalb nicht auf Kinder und Heranwachsende übertragen werden. Für diese Altersgruppen müssten eigene Studien durchgeführt werden.

4.3 Spezifische Limitierung

Die Diagnose der Citratakkumulation wurde wie allgemein üblich mittels des Verhältnisses von totalem zu ionisiertem Calcium gestellt und nicht mittels einer direkten Messmethode. Citrat lässt sich im Routinelabor bisher nicht nachweisen. Trotzdem kann davon ausgegangen werden, dass dies eine adäquate Methode darstellt, Citratakkumulation zu diagnostizieren ^{41,42}.

Des Weiteren wird die erweiterte Anionenlücke $> 12\text{mmol/l}$ als hinweisgebend für eine Citratakkumulation angesehen. Allerdings können auch andere Ursachen eine erweiterte Anionenlücke herbeiführen. Unter anderem kann sie durch Laktatazidose verursacht sein. Da bei vielen Patienten der Studie eine Hyperlaktatämie bestand, wurde die erweiterte Anionenlücke nicht allein betrachtet, sondern nur im Zusammenhang mit den anderen Kriterien für Citratakkumulation. Hetzel et al. befanden sogar, dass die erweiterte Anionenlücke kein geeignetes Mittel zur Diagnose einer Citratakkumulation sei ³⁹.

Es gibt ein festes Protokoll, bei dem gewichtsadaptiert begonnen wird. Die Anpassung des Dialysat- und Blutflusses erfolgt dann individuell. Man beginnt immer mit einer Dosis von $4\text{ mmol Citrat pro Liter Blut}$ ¹. Um eine suffiziente Antikoagulation zu ermöglichen, sollte man Postfilter-Calcium-Werte unter $0,35\text{ mmol/l}$ anstreben ⁸⁶.

4 mmol Citrat pro Liter Blut ermöglichen eine Senkung des ionisierten Calciums auf 0,25-0,35 mmol/l². Wenn die Citratdosis verringert werden würde, ist also keine ausreichende Antikoagulation mehr vorhanden, was wiederum zu einer Vielzahl von anderen Problemen führen würde. Bei Patienten mit Verdacht auf Entwicklung einer Citratakumulation sollte also eher der Blutfluss verringert oder der Dialysatfluss erhöht werden. Letzteres kann jedoch die metabolische Situation verschlechtern, da auch mehr Bikarbonat und somit Pufferbasen entzogen werden. Es gibt keine Daten darüber, wie bei den diagnostizierten Citratakumulationen gehandelt wurde. Es kann nicht mehr erschlossen werden, ob Unerfahrenheit der Behandelnden, schnelle Veränderungen der metabolischen Situation, keine Gabe von Bikarbonat bei Erhöhung des Dialysatflusses oder mangelnde Effektivität der Dialyse bei reduziertem Blutfluss zur Citratakumulation geführt haben⁴⁵.

In die Gruppe mit Citratakumulation wurden nur diejenigen in die Studie eingeschlossen, die innerhalb von 48 Stunden akkumuliert haben. Dies waren 70% der Nierenersatzverfahren, bei denen eine Citratakumulation aufgetreten ist. Würde man alle Verfahren und Citratakumulationen betrachten, erhöht sich die Inzidenz von 2,26% auf 3,17%. Besser wäre es alle Verfahren einzuschließen, um die Gruppen miteinander zu vergleichen. Es müsste allerdings ein Beobachtungszeitraum von mehr als 48 Stunden untersucht werden, was die Analyse erschwert. Die Analysen dieser Studie bezogen sich jedoch auf die ersten 48 Stunden und nicht wie Khadzhyrov et al. in der vorangegangenen Studie⁴⁵ auf die letzten 48 Stunden vor der Akkumulation. Sonst könnte man den Laktatverlauf über die Zeit mit der Gruppe ohne Akkumulation ohne festen Anfangspunkt nicht vergleichen. Außerdem geht es in der Fragestellung der Studie um eine Kontraindikation für RCA-CRRT. Es ist also wichtig den Beginn der Nierenersatzverfahren zu betrachten um Lösungen zu finden, wie man eine sichere RCA-CRRT für möglichst viele Patienten ermöglichen kann.

Ein Patient hatte zweimal innerhalb von 48 Stunden eine Citratakumulation. Dies geschah während desselben Aufenthaltes. Allerdings lagen zwischen beiden RCA-CRRTs mehr als 96 Stunden, sodass davon ausgegangen wird, dass die erste Akkumulation keinerlei Einflüsse auf die zweite hatte.

Als schwere Hyperlaktatämie wurde eine Laktatkonzentration über 36,04 mg/dl (= 4 mmol/l) definiert. Dies erfolgte durch die Orientierung an anderen Studien und

Leitlinien, die diesen Wert als relevant einstufen^{55,59,60}. Allerdings gibt es auch andere Definitionen, wie z. B. die Studie von Haas et al. über Laktat-Clearances zeigt⁸⁰. Insgesamt bleibt es schwer zu beurteilen, ab welchem Wert von einer kritischen Hyperlaktatämie gesprochen werden kann. Es herrscht Einigkeit in den wissenschaftlichen Meinungen darüber, dass nicht jeder Wert über 19,8 mg/dl als kritisch gilt. In der Praxis bleibt es dem ärztlichen Personal überlassen, welcher Grenzwert für eine Studie gewählt wird. Besser wäre es, wenn es eine einheitliche Definition von schwerer Hyperlaktatämie gäbe.

Sowohl für die einzelnen Laktatwerte als auch für die Laktat-Clearance konnten keine geeigneten positiven Prädiktoren für das Auftreten einer Citratakumulation ermittelt werden. Jedoch kann man mit einem negativen Prädiktionswert von fast 100% bei einem 12-Stunden-Laktatwert von $< 35,5$ mg/dl und einer 12-Stunden-Laktat-Clearance $> 24,3\%$ eine Citratakumulation innerhalb der nächsten 36 Stunden ausschließen. Negative Prädiktoren können im klinischen Alltag dazu beitragen gefährliche Verläufe auszuschließen und Verdachtsdiagnosen einzugrenzen.

4.4 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit verfolgt die folgenden Fragestellungen:

1. Ist die zu Beginn einer RCA-CRRT gemessene Laktatkonzentration im Blut ein geeigneter Prädiktor für eine Citratakumulation?
2. Welche Rolle spielt die Veränderung der Laktatkonzentration im Blut während einer RCA-CRRT in Hinblick auf eine Citratakumulation?

Eine initiale Hyperlaktatämie spricht für einen schlechten Allgemeinzustand des Patienten und geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher. Es sollte deshalb versucht werden die Ursachen zu erkennen und zu behandeln. Das Risiko für eine Citratakumulation steigt, wenn die initiale Laktatkonzentration kritisch erhöht ist (Laktatwert $> 36,04$ mg/dl). Den hier erhobenen Daten nach ist die Inzidenz von Citratakumulationen bei kritischer Hyperlaktatämie mit 6,33% als relevant einzuschätzen, sollte aber nicht dazu führen die RCA-CRRT komplett auszuschließen. Vielmehr scheint doch die kontinuierliche Nierenersatztherapie mit regionaler

Antikoagulation mit Citrat der kontinuierlichen Dialyse mit Heparin überlegen zu sein. Es gibt weniger Blutungskomplikationen, längere Filterlaufzeiten und keine heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II.

Ziel war es zu überprüfen, ob die Therapie mit RCA-CRRT auch bei Hyperlaktämie sicher ist. Als Ergebnis steht fest, dass nicht der initiale Laktatwert, sondern der Laktatverlauf hinweisgebend dafür ist, ob eine Citratakumulation auftritt oder nicht. Nur wenn die Laktatkonzentration auf einem hohen Niveau bleibt, besteht das Risiko einer Citratakumulation. Im klinischen Alltag sollte deshalb ein besonderes Augenmerk auf den Laktatwert zum Zeitpunkt 12 Stunden nach Beginn der Dialyse gelegt werden. Ist er zu diesem Zeitpunkt unter 35,5 mg/dl oder die Laktat-Clearance bei über 25% kann eine Citratakumulation innerhalb der nächsten 36 Stunden zu 99% ausgeschlossen werden.

Die Aussage der Leitlinie, dass ein Schock mit muskulärer Hypoperfusion als Kontraindikation für RCA-CRRT gilt ³, ist also anzuzweifeln, zumindest dann, wenn die Laktatkonzentration im Blut als Parameter für Schock dient. Bisher gibt es keine anderen vergleichbaren Studien, die die RCA-CRRT bei Patienten mit Hyperlaktämie untersucht haben. Um tatsächlich Belege für unsere Interpretation der Ergebnisse und daraus Praxisvorschläge abzuleiten, müsste eine prospektive Studie durchgeführt werden.

Literaturverzeichnis

1. Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Kindgen-Milles D, Neumayer HH. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Critical care medicine*. 2009;37(6):2018-24.
2. Morgera S. Die regionale Antikoagulation mit multiFiltrate Cica. In: Care FM, editor. 2012.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter*. 2012;2(1-138).
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care*. 2007;11(2):R31.
5. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honore PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine*. 2015;41(8):1411-23.
6. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Beginning, Ending Supportive Therapy for the Kidney I. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama*. 2005;294(7):813-8.
7. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, Le Gall JR, Druml W. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2002;30(9):2051-8.
8. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Lerolle N, Carpentier D, de Prost N, Lautrette A, Bretagnol A, Mayaux J, Nseir S, Megarbane B, Thirion M, Forel JM, Maizel J, Yonis H, Markowicz P, Thiery G, Tubach F, Ricard JD, Dreyfuss D. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2016;375(2):122-33.
9. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstadt H, Boanta A, Gerss J, Meersch M. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(20):2190-9.
10. Bagshaw SM, Lamontagne F, Joannidis M, Wald R. When to start renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: comment on AKIKI and ELAIN. *Critical care*. 2016;20(1):245.
11. DGfN, GPN, e.V. VdN. Dialysestandard. 2016.
12. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3):Cd003773.

13. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lo S, Jun M, Cass A, Gallagher M. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*. 2013;39(6):987-97.
14. Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, McAfee N, Fortenberry JD, Rogers K, Barnett J, Blowey D, Baker C, Bunchman TE, Goldstein SL. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(7):1416-21.
15. Mariano F, Tedeschi L, Morselli M, Stella M, Triolo G. Normal citratemia and metabolic tolerance of citrate anticoagulation for hemodiafiltration in severe septic shock burn patients. *Intensive care medicine*. 2010;36(10):1735-43.
16. Hartmann J, Strobl K, Fichtinger U, Schildbock C, Falkenhagen D. In vitro investigations of citrate clearance with different dialysis filters. *Int J Artif Organs*. 2012;35(5):352-9.
17. Calatzis A, Toepfer M, Schramm W, Spannagl M, Schiffel H. Citrate anticoagulation for extracorporeal circuits: effects on whole blood coagulation activation and clot formation. *Nephron*. 2001;89(2):233-6.
18. Apsner R, Buchmayer H, Lang T, Unver B, Speiser W, Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Simplified citrate anticoagulation for high-flux hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001;38(5):979-87.
19. Singer RF, Williams O, Mercado C, Chen B, Talaulikar G, Walters G, Roberts DM. Regional citrate anticoagulation in hemodialysis: an observational study of safety, efficacy, and effect on calcium balance during routine care. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2016;3.
20. Jeffrey YH, Hoi-Ping S, Kit Hung AL, Chung-Ling L, Wing-Wa Y, King-Yiu L. Experiences with Continuous Venovenous Hemofiltration using 18mmol/L predilution Citrate anticoagulation and a Phosphate Containing Replacement Solution. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2017;21(1):11-6.
21. Tolwani AJ, Prendergast MB, Speer RR, Stofan BS, Wille KM. A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1(1):79-87.
22. Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, Vitaliano E, Zeppilli L, Polistena F, Fiaccadori E, Pierucci A. Continuous venovenous hemodiafiltration with a low citrate dose regional anticoagulation protocol and a phosphate-containing solution: effects on acid-base status and phosphate supplementation needs. *BMC nephrology*. 2013;14:232.
23. Brain MJ, Roodenburg OS, Adams N, McCracken P, Hockings L, Musgrave S, Butt W, Scheinkestel C. Randomised trial of software algorithm driven regional citrate anticoagulation versus heparin in continuous renal replacement therapy: the Filter Life in Renal Replacement Therapy pilot trial. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2014;16(2):131-7.
24. Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2007;11(4):218.

25. Oudemans-van Straaten HM, Wester JPJ, de Pont A, Schetz MRC. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive care medicine.* 2006;32(2):188-202.
26. Oudemans-van Straaten HM. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in the critically ill. *Blood purification.* 2010;29(2):191-6.
27. Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2012;59(6):810-8.
28. Zhang Z, Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive care medicine.* 2012;38(1):20-8.
29. Bai M, Zhou M, He L, Ma F, Li Y, Yu Y, Wang P, Li L, Jing R, Zhao L, Sun S. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive care medicine.* 2015;41(12):2098-110.
30. Wexler IB, Pincus JB, Natelson S, Lugovoy JK. III. THE FATE OF CITRATE IN ERYTHROBLASTOTIC INFANTS TREATED WITH EXCHANGE TRANSFUSION. *The Journal of clinical investigation.* 1949;28(3):474-81.
31. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C, Gangl A. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Critical care medicine.* 2003;31(10):2450-5.
32. Zheng Y, Xu Z, Zhu Q, Liu J, Qian J, You H, Gu Y, Hao C, Jiao Z, Ding F. Citrate Pharmacokinetics in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *PLoS one.* 2013;8(6):e65992.
33. Nicholls DRP. The control of isocitrate oxidation by rat liver mitochondria. *The Biochemical journal.* 1969;114(2):215-25.
34. Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy--heparin or citrate? *Crit Care.* 2011;15(1):202.
35. Morgera S, Scholle C, Voss G, Haase M, Vargas-Hein O, Krausch D, Melzer C, Rosseau S, Zuckermann-Becker H, Neumayer HH. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clinical practice.* 2004;97(4):c131-6.
36. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney international.* 1990;38(5):976-81.
37. Kindgen-Milles D, Amman J, Kleinekofort W, Morgera S. Treatment of metabolic alkalosis during continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *Int J Artif Organs.* 2008;31(4):363-6.
38. Morgera S, Haase M, Ruckert M, Krieg H, Kastrup M, Krausch D, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Pohlmeier R, Neumayer HH. Regional citrate anticoagulation in continuous hemodialysis--acid-base and electrolyte balance at an increased dose of dialysis. *Nephron Clinical practice.* 2005;101(4):c211-9.

39. Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C, Hennersdorf M, Grabensee B, Schmitz M. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(5):806-11.
40. Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, DuBose T. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Critical care medicine.* 2001;29(4):748-52.
41. Frank RD. [Citrate anticoagulation in acute renal replacement therapy : Method of choice]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 2014;109(5):336-41.
42. Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H, Kingma P, van der Voort PH. Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC.* 2006;44(8):962-6.
43. Herold G, inventor *Innere Medizin*2013.
44. Marquez J, Martin D, Virji MA, Kang YG, Warty VS, Shaw B, Jr., Sassano JJ, Waterman P, Winter PM, Pinsky MR. Cardiovascular depression secondary to ionic hypocalcemia during hepatic transplantation in humans. *Anesthesiology.* 1986;65(5):457-61.
45. Khadzhynov D, Schelter C, Lieker I, Mika A, Staeck O, Neumayer HH, Peters H, Slowinski T. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Journal of critical care.* 2014;29(2):265-71.
46. Apsner R, Schwarzenhofer M, Derfler K, Zauner C, Ratheiser K, Kranz A. Impairment of citrate metabolism in acute hepatic failure. *Wiener klinische Wochenschrift.* 1997;109(4):123-7.
47. Durao MS, Monte JC, Batista MC, Oliveira M, Iizuka IJ, Santos BF, Pereira VG, Cendoroglo M, Santos OF. The use of regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration in acute kidney injury. *Critical care medicine.* 2008;36(11):3024-9.
48. Schultheiss C, Saugel B, Phillip V, Thies P, Noe S, Mayr U, Haller B, Einwachter H, Schmid RM, Huber W. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Critical care.* 2012;16(4):R162.
49. Balogun RA, Turgut F, Caldwell S, Abdel-Rahman EM. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients with liver and kidney failure. *Journal of nephrology.* 2012;25(1):113-9.
50. Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, Henneberg T, Stocker R, Helset E, Andersson K, Wehner M, Kozik-Jaromin J, Brett S, Hasslacher J, Stover JF, Peters H, Neumayer HH, Kindgen-Milles D. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Critical care.* 2015;19:349.
51. Gaieski D. Shock in adults: Types, presentation, and diagnostic approach: UpToDate; 2013 [updated May 15 2013. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/shock-in-adults-types-presentation-and-diagnostic-approach?source=preview&search=shock&language=en-US&anchor=H12&selectedTitle=1~150#H12>.

52. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Current opinion in critical care*. 2006;12(4):315-21.
53. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M, Grimaud D. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(4 Pt 1):1021-6.
54. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 2004;32(8):1637-42.
55. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*. 2013;39(2):165-228.
56. Fuller BM, Dellinger RP. Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. *Current opinion in critical care*. 2012;18(3):267-72.
57. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29.
58. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 1996;22(7):707-10.
59. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, Reinhart K, Selvakumar N, Levy MM. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Critical care medicine*. 2015;43(3):567-73.
60. Singer AJ, Taylor M, Domingo A, Ghazipura S, Khorasonchi A, Thode HC, Jr., Shapiro NI. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. *Acad Emerg Med*. 2014;21(8):853-7.
61. Boyd JC. Mathematical tools for demonstrating the clinical usefulness of biochemical markers. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1997;227:46-63.
62. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993;39(4):561-77.
63. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36.
64. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
65. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in

- Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine*. 2007;33(4):606-18.
66. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Critical care*. 2014;18(5):503.
 67. Boekstegers P, Weidenhofer S, Kapsner T, Werdan K. Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Critical care medicine*. 1994;22(4):640-50.
 68. Sair M, Etherington PJ, Peter Winlove C, Evans TW. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis. *Critical care medicine*. 2001;29(7):1343-9.
 69. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet*. 2005;365(9462):871-5.
 70. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, Chioloro RL. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Critical care medicine*. 2005;33(10):2235-40.
 71. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PH, Wester JP, van der Spoel JI, Dijkman LM, Zandstra DF. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Critical care medicine*. 2009;37(2):545-52.
 72. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, Ries W, Schott G, Heering PJ, Isgro F, Kribben A, Himmele R, Grabensee B, Rump LC. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(1):232-9.
 73. Park JS, Kim GH, Kang CM, Lee CH. Regional anticoagulation with citrate is superior to systemic anticoagulation with heparin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Korean J Intern Med*. 2011;26(1):68-75.
 74. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive care medicine*. 2004;30(2):260-5.
 75. Link A, Klingele M, Speer T, Rbahr R, Poss J, Lerner-Graber A, Fliser D, Bohm M. Total-to-ionized calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients. *Critical care*. 2012;16(3):R97.
 76. Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney international*. 2005;67(6):2361-7.
 77. Betjes MG, van Oosterom D, van Agteren M, van de Wetering J. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *Journal of nephrology*. 2007;20(5):602-8.
 78. Kalb R, Kram R, Morgera S, Slowinski T, Kindgen-Milles D. Regional citrate anticoagulation for high volume continuous venovenous hemodialysis in surgical patients with high bleeding risk. *Ther Apher Dial*. 2013;17(2):202-12.

79. Meier-Kriesche HU, Finkel KW, Gitomer JJ, DuBose TD, Jr. Unexpected severe hypocalcemia during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1999;33(4):e8.
80. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, Kluge S. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2016;42(2):202-10.
81. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, Weiss JW. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*. 2005;45(5):524-8.
82. Odom SR, Howell MD, Silva GS, Nielsen VM, Gupta A, Shapiro NI, Talmor D. Lactate clearance as a predictor of mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(4):999-1004.
83. Nichol A, Bailey M, Egi M, Pettila V, French C, Stachowski E, Reade MC, Cooper DJ, Bellomo R. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Critical care*. 2011;15(5):R242.
84. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, Parrillo JE, Dellinger RP, Trzeciak S. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock*. 2009;32(1):35-9.
85. Chertoff J, Chisum M, Simmons L, King B, Walker M, Lascano J. Prognostic utility of plasma lactate measured between 24 and 48 h after initiation of early goal-directed therapy in the management of sepsis, severe sepsis, and septic shock. *J Intensive Care*. 2016;4:13.
86. James MF, Roche AM. Dose-response relationship between plasma ionized calcium concentration and thrombelastography. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(5):581-6.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Annette Schreiber, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit regionaler Citratantikoagulation bei kritisch kranken Patienten mit Hyperlaktatämie* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Ich, Annette Schreiber, habe Anteil an folgender Publikation im Bereich des Studiendesigns, der Datenerhebung sowie der Aufstellung und Durchführung der statistischen Analysen:

Khadzhynov D, **Dahlinger A**, Schelter C, Peters H, Kindgen-Milles D, Budde K, Lehner LJ, Halleck F, Staeck O, Slowinski T. Hyperlactatemia, Lactate Kinetics and Prediction of Citrate Accumulation in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy With Regional Citrate Anticoagulation. *Critical care medicine*. 2017;45(9):e941-e946.

Ort, Datum

Unterschrift der Doktorandin

Publikationsliste

Originalarbeiten:

Khadzhynov D, **Dahlinger A**, Schelter C, Peters H, Kindgen-Milles D, Budde K, Lehner LJ, Halleck F, Staeck O, Slowinski T. Hyperlactatemia, Lactate Kinetics and Prediction of Citrate Accumulation in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy With Regional Citrate Anticoagulation. Critical care medicine. 2017;45(9):e941-e946.

Kongressbeiträge:

Citratakkumulation unter CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation - Ist Hyperlaktatämie eine Kontraindikation? D. Khadzhynov, **A. Dahlinger**, F. Halleck, O. Staeck, D. Kindgen-Milles, H. Peters, L. Lehner, M. Dürr, K. Budde, T. Slowinski; Berlin, Düsseldorf

Auf der 8. Jahrestagung der DGfN 10.-13. September 2016

Hyperlaktatämie als Prädiktor einer Zitratakkumulation bei kritisch kranken Patienten mit CVVHD und regionaler Zitratantikoagulation

D. Khadzhynov, O. Staeck, **A. Dahlinger**, F. Halleck, H. Peters, K. Budde, T. Slowinski; Berlin

Auf der 48. Gemeinsamen Jahrestagung der DGIN und ÖGIAIN Der Mensch – ein anspruchsvoller Arbeitsplatz Berlin, 8.-10. Juni 2016

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ein großer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Dmytro Khadzhynov für seine umfassende, geduldige und tatkräftige Unterstützung während der Datenerhebung und dem Verfassen der Dissertation.

Daneben möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Harm Peters und bei Dr. med. Torsten Slowinski bedanken, die mir mit ihren vielen wertvollen Ratschlägen eine unschätzbare Hilfe waren.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem lieben Mann und meiner Familie. Sie haben mich stets motivierend und unterstützend begleitet. Zu wissen, dass sie immer an meiner Seite stehen, gibt mir Kraft.