

2. Material und Methoden

In der Zeit von **April 2001 bis März 2002** wurden alle Nierenersatztherapieverfahren, die in der Universitätsklinik Charité Berlin Campus Mitte durchgeführt wurden, prospektiv dokumentiert. Patienten mit vorbestehendem, chronisch-dialysepflichtigem Nierenversagen wurden deskriptiv erfasst jedoch nicht statistisch ausgewertet.

2.1 Definition des akuten Nierenversagens

Akutes Nierenversagen wurde durch eines der folgenden Kriterien definiert:

- Flüssigkeitsretention aufgrund unzureichender Urinproduktion trotz Verabreichung von Diuretika und adäquatem arteriellen Blutdruck.
- Anstieg des Serum-Kreatinins über 2,5 mg/dl (bei normalem Kreatinin-Ausgangswert).
- Anstieg des Kreatinins auf das doppelte des Ausgangswertes (bei Patienten mit bevorstehender chronischer Niereninsuffizienz).
- Serum-Kalium größer als 6 mmol/l aufgrund von Oligurie / Anurie.

2.2 Datenerfassung

Vor Therapiebeginn wurden folgende Parameter dokumentiert: Indikation für die Nierenersatztherapie, Grunderkrankungen, Gewicht, Temperatur, Blutdruck, Atemfrequenz, Puls, zentralvenöser Blutdruck, Urinausscheidung in den letzten 6 und 24 Stunden, Sympathomimetika mit Dosierung, Diuretika mit Dosierung, Bilirubin, Leukozyten.

Jeweils zu Beginn und am Ende der Nierenersatztherapie wurden folgende Laborparameter dokumentiert: Kreatinin, Harnstoff, Thrombozyten, Natrium, Kalium, pH, HCO_3 , BE, Laktate, PaO_2 .

Täglich dokumentiert wurden: Verfahren der Nierenersatztherapie, Medikamente für die Antikoagulation mit jeweiliger Dosierung, Filterlaufzeiten, aPTT, Quick, Thrombozyten, ATIII.

Für die regionale Zitrat-Antikoagulation wurden zusätzlich dokumentiert: arterieller pH, HCO_3 , BE, postfilter Kalzium, Gesamtkalzium, systemisches ionisiertes Kalzium, Dialysatumsatz und eventuell die HCl-Dosierung.

Zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung wurde für jeden Patienten mit akutem Nierenversagen SAPS II Score („New Simplified Acute Physiology Score“) berechnet. Der SAPS II Score berücksichtigt das Alter des Patienten, Herzfrequenz, systolischen Blutdruck, Körpertemperatur, Urinmenge der letzten 24 Stunden, PaO_2 , HCO_3 , Leukozytenzahl, Harnstoff, Kalium und Natrium, Bilirubin im Serum, Glasgow-Koma-Skala sowie vorbestehende chronische Erkrankungen.

Ausgewertet wurden:

- Demographische und klinische Daten der behandelten Patienten
- Filterlaufzeit mit Heparin-, Zitrat- und Zitrat-Heparin-Antikoagulation
- Mittlere Behandlungskosten bei Verwendung von Heparin, Zitrat und Zitrat-Heparin
- Filterlaufzeit in den jeweiligen Intensivstationen
- Filterlaufzeit in Abhängigkeit von der Heparindosierung während der Heparin-Antikoagulation
- Filterlaufzeit in Abhängigkeit vom Kalziumwert im postfilter Blut während der Nierenersatztherapie mit regionaler Zitrat-Antikoagulation
- Thrombozytenzahl während der Heparin-Antikoagulation und regionalen Zitrat-Antikoagulation
- Das Auftreten von Zitrat Komplikationen, wie Hypo- / Hyperkalzämie, metabolische Alkalose sowie metabolische Azidose

2.3 Nierenersatzprotokolle

Alle Patienten wurden mit rollenbetriebenen Hämofiltrationssystemen behandelt (BM 25, Edwards Lifesciences GmbH, Unterschleißheim, Deutschland).

2.3.1 Standard Nierenersatzprotokoll

Das Standardverfahren für die Nierenersatztherapie stellte die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) dar. Als Standardfilter wurde eine kommerziell erhältliche high flux polyamideTM Membran benutzt (Polyflux 11 S, effektive Oberfläche 1,1m², dampfsterilisiert, „cut-off point“ annähernd 30 kD, Gambro Dialysatoren, Hechingen, Deutschland). Die Blutflussrate lag zwischen 120 ml/min und 150 ml/min. Das Hämofiltrationsersatzvolumen betrug zirka 1000 - 1500 ml/h. Die Ultrafiltration wurde individuell eingestellt und basierte auf dem jeweiligen Flüssigkeitsstatus des Patienten. Als Antikoagulans wurde Heparin, Hirudin oder Prostaglandine verwendet. Die Dosierung des Heparins richtete sich nach der aPTT. Der Zielwert lag bei ≥ 40 s. Die Hirudindosierung wurde mittels der Ecarin-Gerinnungszeit bestimmt. Die Dosierung der Prostaglandine richtete sich nach den Vorgaben der Hersteller. Ein Dosis- oder Spiegelmonitoring der Prostaglandine erfolgte nicht.

2.3.2 Zitrat-Antikoagulationsprotokoll

Das Protokoll der regionalen Zitrat-Antikoagulation wurde für die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) etabliert und untersucht.

2.3.2.1 Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD)

Als Hämofilter wurde analog zur Hämofiltration eine kommerziell erhältliche high flux polyamideTM Membran benutzt (Polyflux 11 S, effektive Oberfläche 1,1 m², dampfsterilisiert, „cut-off point“ annähernd 30 kD, Gambro Dialysatoren, Hechingen, Deutschland). Die Blutflussrate betrug standardisiert 100 ml/min. Der initiale Dialysatfluss betrug 1000 ml/h. Die Ultrafiltration wurde individuell eingestellt und basierte auf dem jeweiligen Flüssigkeitsstatus des Patienten.

2.3.2.2 Dialysatlösung für regionale Zitrat-Antikoagulation

Die Dialysatlösung für die regionale Zitrat-Antikoagulation wurde auf Sonderanforderung von der Universitätsapotheke erstellt und geliefert. Die Elektrolytkonzentration der Dialysatlösung basierte auf den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Dr. Metha und Dr. Ward (Metha et al. (1990)). Diese Dialysatlösung enthielt kein Kalzium, war pufferfrei (weder Bikarbonat noch Laktat oder Acetat) und wies eine deutlich niedrigere Natriumkonzentration auf. In der Tabelle 2.1 ist die Zusammensetzung der Dialysatlösung für die regionale Zitrat-Antikoagulation der Standardlösung für die CVVH gegenübergestellt.

HF-42-Dialysatlösung	Zitrat-Dialysatlösung
Na ⁺ 138 mmol/l	Na ⁺ 117 mmol/l
Mg ⁺⁺ 0,75 mmol/l	Mg ⁺⁺ 1,5 mmol/l
Cl ⁻ 111,5 mmol/l	Cl ⁻ 122 mmol/l
K ⁺ 4 mmol/l	K ⁺ 2 mmol/l
Lactat 36 mmol/l	-
Ca ⁺⁺ 2 mmol/l	-

Tabelle 2.1: Konzentration der HF 42 und der Zitrat-Dialysatlösung.

2.3.2.3 Regionale Zitrat-Antikoagulation

Eine 0,14 molare Zitratlösung (4 %-ige Trinatrium-Zitrat; vorbereitet und hergestellt von der Universitätsapotheke) wurde in den arteriellen Schenkel des CVVHD Kreislaufs infundiert. Die initiale Infusionsgeschwindigkeit betrug 180 ml/h (ca. 4 mmol pro Liter des behandelten Blutes). Die weitere Dosierung richtete sich nach dem postfilter Kalziumwert. Angestrebt wurde ein ionisiertes Kalzium zwischen 0,25 mmol/l und 0,35 mmol/l. Die Anpassung der Zitratdosierung erfolgte nach dem Schema entsprechend Tabelle 2.2.

Ionisiertes Kalzium (mmol/l) im postfilter Blut	Zitratfluss
< 0,15	Zitratfluss um 15 ml/h verringern und Nephrologen informieren
0,15 - 0,19	Zitratfluss um 10 ml/h verringern
0,20 - 0,24	Zitratfluss um 5 ml/h verringern
0,25 - 0,34	keine Änderungen
0,35 - 0,40	Zitratfluss um 5 ml/h erhöhen
0,41 - 0,45	Zitratfluss um 10 ml/h erhöhen
> 0,45	Zitratfluss um 15 ml/h erhöhen und Nephrologen informieren

Tabelle 2.2: Zitratflussschema.

Zur Antagonisierung des durch das Zitratverfahren verursachten Kalziumverlusts (Komplexierung von Kalzium sowie Elimination von Kalzium durch das kalziumfreie Dialysat) wurde Kalzium (vorbereitet und hergestellt von der Universitätsapotheke- 7,5 g CaCl₂ gelöst in 1000 ml NaCl 0,9 %) über einen separaten zentralvenösen Zugang appliziert. Die Startdosierung betrug 30 ml/h. Angestrebt wurden Normwerte (1,11 - 1,20 mmol/l). Die Anpassung der Kalziumdosierung erfolgte nach folgendem Schema (Tabelle 2.3):

2.3.2.4 Definition von Entgleisungen des Säure-Basen-Haushaltes unter regionaler Zitrat-Antikoagulation

Metabolische Alkalose: Definiert als ein Anstieg des Base Excess > 3 mmol/l innerhalb von 24 Stunden nach Therapiebeginn, begleitet von einem Anstieg des arteriellen pH-Wertes über 7,5 sowie Erhöhung des HCO_3 über 26 mmol/l.

Metabolische Azidose: Definiert als ein Abfall des Base Excess < 3 mmol/l innerhalb von 24 Stunden nach Therapiebeginn, begleitet von einem Absinken des arteriellen pH-Wertes unter 7,37.

Hyponatriämie: Definiert als Natrium-Wert unter 135 mmol/l.

Hypernatriämie: Definiert als Natrium-Wert über 150 mmol/l.

Hypokalzämie: Definiert als iCa^{++} -Wert unter 1 mmol/l.

Hyperkalzämie: Definiert als Anstieg des Gesamtkalziums (ionisiertes plus albumingebundenes Kalzium) über 2,6 mmol/l.

2.3.2.5 Komplikationen und Management während der regionalen Zitrat-Antikoagulation

1. Metabolische Alkalose:

Das Zitrat wird in der Leber zu Bikarbonat metabolisiert. Bei hoher Zitratbelastung und guter Metabolisierung kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln.

Management

- a) Dialysatumsatz erhöhen (zunächst auf 1,5 l/h, nach 12 h steigt der Wert ggf. auf 2 l/h)
- b) Bei fehlendem Ansprechen: Filterwechsel (bewährt hat sich der Wechsel auf einen Filter mit größerer Oberfläche, z.B. PF14 mit 1.4 m² effektiver Austauschfläche)
- c) Bei therapierefraktärer metabolischen Alkalose Umstellung auf konventionelle CVVHD oder CVVH.

2. Metabolische Azidose

Bei hohem Dialysatumsatz kann sich über die verstärkte Eliminierung von Bikarbonat eine metabolische Azidose ausbilden.

Management

Reduktion des Dialysatumsatzes

3. Hyperkalzämie

- Die unkontrollierte Substitution von Kalzium kann zum Anstieg des systemischen ionisierten Kalzium führen.
- Bei schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen und/oder hoher Zitratdosierung kann es zur Kumulation von Kalzium-Zitrat-Komplexen kommen. Diese Komplexe führen zu einem Anstieg des gebundenen Kalziums bei normalen ionisierten Kalziumwerten. Das Ergebnis ist ein Anstieg im Gesamtkalzium.

Management

- a) Engmaschige Kontrollen des ionisierten Kalziums im Blut
- b) Tägliche Kontrolle des Gesamtkalziums

4. Hypokalzämie

Bei unzureichender Kalziumsubstitution kann sich eine Hypokalzämie durch Abfall des ionisierten Kalziums ausbilden.

Management

Engmaschige Kalzium-Kontrolle und bedarfsorientierte Substitution

5. Hyponatriämie

Die Zitrat-Hämofiltrationslösungen enthalten eine sehr niedrige Natriumkonzentration. Wird die Lösung ohne Zitrat verabreicht, entwickelt sich eine Hyponatriämie.

6. Hypernatriämie

Unter der regionalen Zitrat-Antikoagulation kann es zur kurzzeitigen Natriumbelastung mit Natriumkumulation kommen, da Zitrat als Trinatrium-Zitrat verabreicht wird.

Management

Um dies zu verhindern werden natriumarme Dialysate verwendet.

2.4 Statistik

Statistische Analysen wurden unter Zuhilfenahme folgender statistischer Software durchgeführt:

- SPSS Standardversion
- Sigma Plot

- Excel
- SAS

Alle Ergebnisse wurden mit dem Mittelwert \pm SD (Standardabweichung) dargestellt. Anova-Test und t-Test wurden eingesetzt um Mittelwerte zwischen den Gruppen zu vergleichen. $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Für die Korrelation zwischen zwei Variablen (z.B. postfilter iCa^{++} und Filterlaufzeit) wurde ein Korrelationskoeffizient (r) nach Pearson berechnet. Bei r-Werten nahe eins handelte es sich um starke und bei r-Werten nahe null um schwache Zusammenhänge.

Die statistische Verteilung wurde mit Hilfe analytischer Tests ausgewertet und grafisch dargestellt (Histogramme, Balkendiagramme). In den Diagrammen wurden die Normalverteilungskurven eingezeichnet. Die Normalverteilungskurve ist eine Verteilung, bei der sich die meisten Werte um einen Mittelwert gruppieren, während die Häufigkeiten nach beiden Seiten hin gleichmäßig abfallen. Daneben wurden einige Daten mit dem Boxplot präsentiert. Der Boxplot besteht aus einer Box, die vom ersten und dritten Quartil begrenzt wird und deren innere Linie den Median repräsentiert. Ferner werden der kleinste und größte Wert markiert, sofern sie keine Ausreißer sind. Werte, die um mehr als drei Kastenlängen außerhalb liegen (Extremwerte) werden im Boxplot mit einem Stern markiert. Werte, die um mehr als anderthalb Kastenlängen außerhalb liegen, werden mit einem Kreis gekennzeichnet.

Es wurde das „Generalized Estimating Equations“-Verfahren (GEE) angewendet, welches ein verallgemeinertes lineares Modell des SAS Programms ist. Die interessierenden Merkmale (z.B. Thrombozytenzahlen bei der Heparin-Antikoagulation und Zitrat-Antikoagulation) wurden dabei als lineare Funktion der Zeit modelliert, wobei berücksichtigt wurde, dass pro Patient mehrere Messungen auftreten. Dabei wurde ein Schnittpunkt mit der y-Merkmalachse (Intercept) und ein Anstieg bezüglich der Zeit bestimmt. Wurden bei einem Patienten mehrere Werte ermittelt, so wurde jeder einzelne Wert bei der statistischen Auswertung unabhängig betrachtet.