

Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit regionaler Citratantikoagulation bei Patienten mit Leberinsuffizienz

– Eine vergleichende prospektive Observationsstudie –*

Continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure – A prospective observational study

G. Zick¹, C. Wilms², L. Renders³, J. Schulz¹, A. Frerichs¹, I. Frerichs¹ und N. Weiler¹

¹ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Komm. Direktor: Prof. Dr. M. Steinfath)

² Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Komm. Direktor: Prof. Dr. Dr. D. Bröring)

³ Klinik für Innere Medizin IV mit den Schwerpunkten Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Direktor: Prof. Dr. U. Kunzendorf)

► **Zusammenfassung: Einleitung:** Die regionale Citratantikoagulation hat sich als sichere Alternative zur systemischen Antikoagulation bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren etabliert. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann jedoch eine kritische Citratintoxikation mit einem kritischen Abfall des ionisierten Calciums auftreten. Ziel unserer Untersuchung war zu überprüfen, ob dieses Verfahren auch bei diesen Patienten sicher angewandt werden kann.

Methodik: In einer therapiebegleitenden Observationsstudie wurde der Einsatz einer regionalen Citratantikoagulation bei 24 kritisch kranken Patienten (13 Männer, 11 Frauen) mit akutem Nierenversagen untersucht, die mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt wurden. Entsprechend ihrem Bilirubinwert wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. (Gruppe I <3 mg/dl, Gruppe II >3 mg/dl). Alle Patienten erhielten eine kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) mit einem Dialysatfluss von zwei Litern pro Stunde über einen High-Flux-Filter und wurden mit einem Gerät behandelt, das für die Applikation von Citrat ausgestattet war (Multi Filtrate, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland). Die Filter wurden routinemäßig alle 72 Stunden gewechselt. Eine 4 %ige Trinatriumcitratlösung wurde proximal in den extrakorporalen Kreislauf infundiert, um mit Werten für das ionisierte Calcium zwischen 0,25 und 0,35 mmol/l im extrakorporalen System eine Antikoagulation sicherzustellen. Mit systemischer Infusion einer 0,1-molaren Calciumlösung wurde das systemische ionisierte Calcium zwischen 1,12 und 1,20 mmol/l gehalten. Calcium-Werte und Blutgase wurden vierstündlich kontrolliert. Die Citratbehandlung wurde beendet, wenn die Zielwerte für Calcium oder der Säure-Basen-Haushalt nicht eingehalten werden konnten oder das Gesamtcalcium 3 mmol/l überstieg. Wir untersuchten die Standzeiten, Parameter

des Säure-Basen-Haushaltes, Transfusionsbedarf und die Werte für das ionisierte Calcium systemisch und im extrakorporalen Kreislauf sowie den Bedarf an Calcium und Citrat in beiden Gruppen. Zur statistischen Auswertung wurde der Mann-Whitney-Test verwendet.

Ergebnisse: Gruppe I bestand aus 17 Patienten mit einem Bilirubin-Wert von 0,7 mg/dl und Gruppe II aus 8 Patienten mit einem Bilirubin-Wert von 9,4 mg/dl im Median. In 60 ununterbrochenen Therapieeinheiten kamen 98 Filter zum Einsatz. Die Therapie wurde dreimal in der Gruppe II wegen eines Anstiegs des Calciumbedarfs und bei einem Fall in Gruppe I wegen therapierefraktärer Alkalose mit Bikarbonat-Werten über 40 mmol/l abgebrochen. Weitere Komplikationen traten nicht auf. Die Werte für das systemische ionisierte Calcium und für Calcium- und Citratbedarf unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen, das ionisierte extrakorporale Calcium lag jeweils im Zielbereich.

Schlussfolgerung: Mit einer angemessenen Überwachung lässt sich die regionale Citratantikoagulation auch bei Patienten mit Leberinsuffizienz sicher anwenden.

► **Schlüsselwörter:** Citrat – Antikoagulation – Nierenersatzverfahren – Leberinsuffizienz.

► **Summary: Introduction:** Regional citrate anticoagulation has been established as a safe alternative to heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT). Since the metabolism of citrate is impaired in patients with liver failure it is unclear whether this therapeutic approach can be safely applied in this patient group as it may result in citrate intoxication with metabolic acidosis, decreased ionized calcium and increased total calcium.

* Rechte vorbehalten

► **Methods:** The study was designed as a prospective observational study. 24 critically ill patients (13 male, 11 female) with acute renal failure undergoing CRRT with regional citrate anticoagulation were included and assigned to two groups in accordance with their bilirubin levels either above or below 3 mg/dl. All patients were treated by continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) with a CRRT device designed for citrate anticoagulation (Multi Filtrate, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) using a high-flux filter (AV 1000S, Fresenius Medical Care) and a CVVHDF dose of 2 l/h. The filters were routinely replaced after 72 hours. 4% trisodium citrate solution was infused proximal to the extracorporeal circuit to obtain ionized calcium levels of 0.25 to 0.35 mmol/l for anticoagulation. Systemic calcium (0.1 molar) infusion was targeted to maintain systemic ionized calcium between 1.12 and 1.20 mmol/l. Calcium levels and blood gases were measured every 4 hours. Citrate therapy was discontinued when set goals for calcium levels and acid base metabolism could not be met, or total calcium exceeded 3 mmol/l. We compared the filter life span, parameters of acid base status, blood transfusion requirement, ionized systemic calcium, ionized calcium in the extracorporeal circuit (postfilter) and the demand of citrate and calcium in the two groups. Statistical analysis was performed using the Mann Whitney test.

Results: The group with liver failure comprised 8 patients with a mean bilirubin level of 9.4 mg/dl, the other group of 17 patients with a mean bilirubin level of 0.7 mg/dl. A total of 98 filters were used in 60 episodes of therapy. In the group with liver failure, calcium demand increased in 3 cases, reflecting a problem with calcium metabolism while in the group with no liver failure, severe alkalosis with bicarbonate levels above 40 mmol/l occurred in one patient, necessitating termination of citrate therapy. No other complications occurred. The two groups showed no significant differences in the levels of ionized systemic calcium and calcium and citrate requirements. Although the ionized post-filter calcium levels differed significantly, the respective 95% confidence interval was well within the targeted range of 0.25 to 0.35 mg/dl, indicating that the difference was not relevant.

Conclusion: With appropriate monitoring, regional citrate anticoagulation for CRRT is a safe treatment option, even in patients with liver failure.

► **Keywords:** Citrate – Anticoagulation – Renal Replacement Therapy – Liver Failure.

Einleitung

Das akute Nierenversagen mit der Notwendigkeit eines extrakorporalen Nierenersatzes gehört zu den häufigsten Organversagen auf der Intensivstation. Eine Auswertung von 42.000 Patienten auf Intensivstationen in Großbritannien und Deutschland zeigte, dass bei ca. 15.000 Patienten eine Einschränkung der Nierenfunktion vorlag, die bei ca. 1.800 (ca. 4 %) Patienten mit einem Nierenersatzverfahren behandelt werden musste [1]. Die Autoren der SOAP-Studie (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients) fanden eine Inzidenz des akuten Nierenversagens von 36 % bei septischen Patienten [2]. Zur Behandlung werden sowohl kontinuierliche als auch diskontinuierliche Verfahren eingesetzt [3]. Allen gemeinsam ist die Notwendigkeit einer suffizienten Antikoagulation zur Verhinderung der Blutgerinnung im extrakorporalen Kreislauf.

Als Alternative zur systemischen Antikoagulation, die immer mit einer erhöhten Blutungsgefahr einhergeht, gibt es seit einiger Zeit regionale Verfahren. Das Prinzip der regionalen Verfahren besteht darin, das Blut zu Beginn des extrakorporalen Kreislaufs ungerinnbar zu machen und diesen Effekt vor Rückgabe in den Patientenkreislauf aufzuheben. Eine Möglichkeit hierzu besteht in der Gabe von Heparin zu Beginn des extrakorporalen Kreislaufs, das dann vor Wiedereintritt des Blutes in den Patienten mit Protamin antagonisiert wird [4]. Eine heute bevorzugte Alternative ist die regionale Citratantikoagulation, die mittlerweile vielfach untersucht wurde und bei entsprechendem Monitoring als sicheres Verfahren gilt [5-8].

Bei letzterer wird Calcium an Citrat komplex gebunden und so das ionisierte Calcium auf Werte von ca. 0,3 mmol/l abgesenkt [9]. Damit erfolgt eine effektive Gerinnungshemmung, da ionisiertes Calcium ein wesentlicher Kofaktor bei vielen Schritten der Gerinnungskaskade ist. Im Patienten wird das Citrat zu Bikarbonat verstoffwechselt und das komplexgebundene Calcium wieder freigesetzt.

Die wesentlichen Vorteile der regionalen Citratantikoagulation sind demnach:

1. Die systemische Gerinnung bleibt unbeeinflusst.
2. Die Filterstandzeiten verlängern sich auf Grund der guten extrakorporalen Hemmung der Gerinnung.
3. Unerwünschte Nebenwirkungen der Heparine, wie z.B. Heparin-induzierte Thrombozytopenie werden vermieden [6,10,11].

Zu den Risiken des Verfahrens gehören lebensbedrohliche Entgleisungen der Calciumhomöostase und Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basenhaushaltes. Eine Citratakkumulation droht immer dann, wenn die Verstoffwechslung eingeschränkt ►

► ist, wie dies bei Hypoxämie [12], Schock mit Multiorganversagen [13] oder dem Vorliegen einer Leberinsuffizienz der Fall ist. Die Spaltung der Calcium-Citrat-Komplexe und die Umwandlung in Bikarbonat bleiben dann aus. In der Folge entsteht eine Azidose und es resultieren durch die fehlende Freisetzung von Calcium aus den Calcium-Citrat-Komplexen zu niedrige Werte für das systemische ionisierte Calcium. Hierauf wird mit einer Steigerung der Calciumsubstitution reagiert, weswegen das Gesamtcalcium ansteigt, denn bei dessen Messung wird das Calcium im Calcium-Citrat-Komplex mitefassen. Deshalb wird vielfach zur Überwachung der Quotient von Gesamtcalcium und ionisiertem Calcium empfohlen [13]. Nach Bakker und Coautoren genügt jedoch auch die alleinige Messung des ionisierten systemischen Calciums, da eine Anhäufung von Calciumcitratkomplexen sich durch einen Abfall desselben und einen zunehmenden Calciumbedarf bemerkbar macht [14].

Eine Patientengruppe, bei der regionale Verfahren der Antikoagulation besonders günstig wären, sind Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und damit erhöhter Blutungsneigung. Gerade bei diesen Patienten besteht aber die Gefahr, dass die applizierte Citratmenge nicht ausreichend verstoffwechselt werden kann und es daher vermehrt zu Störungen des Elektrolyt (Calcium)- und Säure-Basen-Status kommt.

Ziel unserer Untersuchung war es daher, systematisch die Sicherheit des Verfahrens auch bei leberinsuffizienten Patienten zu untersuchen.

Methodik

In einer prospektiven Observationsstudie wurden nach Zustimmung durch die Ethikkommission auf zwei operativen Intensivstationen 24 Patienten mit akutem Nierenversagen untersucht. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren benötigten und bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko oder eine Kontraindikation gegen Heparin bestand. Entsprechend ihres Bilirubinwertes wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt (Gruppe I: Patienten ohne Leberinsuffizienz, Bilirubin im Serum <3 mg/dl; Gruppe II: Patienten mit Leberinsuffizienz, Bilirubin im Serum >3 mg/dl).

Bei allen Patienten wurde eine kontinuierliche venovenöse Hämodialyse mit einem Gerät durchgeführt, das mit einem Modul für eine regionale Citratantikoagulation ausgerüstet ist (Multifiltrate, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany). Der verwendete Filter (AV 1000S, Fresenius Medical Care) wurde routinemäßig nach 72 Stunden gewechselt. Der

Blutfluss wurde initial mit 100 ml/h, der Dialysatfluss mit 2.000 ml/h eingestellt. Von dieser Einstellung wurde nur zur Korrektur von Störungen im Säure-Basen-Haushalt abgewichen. Um die Antikoagulation im Gerätekreislauf zu gewährleisten, wurde eine 4-prozentige Trinatriumcitratlösung proximal in den "arteriellen" Schenkel des Dialysekreislaufes infundiert (Abb. 1) mit dem Ziel, das ionisierte Calcium im Schlauchsystem des Gerätes zwischen 0,25 und 0,35 mmol/l einzustellen [15]. Die Infusionsgeschwindigkeit war an den Blutfluss gekoppelt, und die Anfangsdosis lag bei 4 mmol Citrat pro Liter behandeltes Blut, bei 100 ml Blutfluss pro Minute entsprechend 176 ml/h. Bei Abweichungen vom angestrebten Bereich wurde die Citratdosis entsprechend der Tabelle 1 angepasst. Störungen im Säure-Basen-Haushalt wurden entsprechend der Abbildung 2 durch Anpassung von Blutfluss oder Dialysatfluss korrigiert. Die Rationale hierfür ist, dass eine Verminderung des Blutflusses zu geringerer Citratzufuhr und damit zu einem geringeren Anfall von Bikarbonat führt und deswegen eine Alkalose günstig beeinflusst (die Azidose entsprechend durch eine Erhöhung des Blutflusses). Eine Veränderung des Dialysatflusses dagegen entfernt mehr oder weniger Citrat (und ggf. Bikarbonat) mit dem Ultrafiltrat, so dass bei einer Alkalose eine Erhöhung des Dialysatflusses erfolgversprechend ist [16]. Die Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeit ist in Tabelle 2 dargestellt.

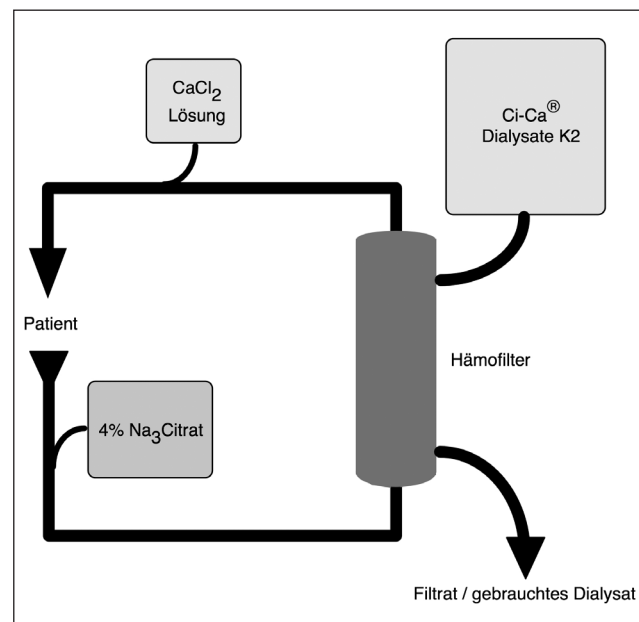


Abb. 1: Aufbau der venovenösen Hämodialyse mit regionaler Citratantikoagulation im Schema (modifiziert nach Informationsmaterial der Firma und mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. R. Pohlmeier, Fa. Fresenius Medical Care).

Tab. 1: Steuerung der Citratdosis in Abhängigkeit der Werte für das ionisierte Calcium im extrakorporalen Kreislauf.

Ionisiertes Calcium postfilter [mmol/L]	Maßnahme
<0,15	Citratdosis um 0,3 mmol/L verringern
0,15 bis 0,19	Citratdosis um 0,2 mmol/L verringern
0,20 bis 0,24	Citratdosis um 0,1 mmol/L verringern
0,25 bis 0,35	Keine Änderung
0,35 bis 0,40	Citratdosis um 0,1 mmol/L erhöhen
0,41 bis 0,45	Citratdosis um 0,2 mmol/L erhöhen
>0,45	Citratdosis um 0,3 mmol/L erhöhen

Tab. 2: Wichtigste Bestandteile der Dialysierflüssigkeit.

Natriumchlorid	6,604 g/L	Na ⁺	133	mmol/L
Natriumhydrogencarbonat	1,680 g/L	K ⁺	2,0	mmol/L
Kaliumchlorid	0,1491 g/L	Mg ⁺⁺	0,75	mmol/L
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	0,1525 g/L	Cl ⁻	116,5	mmol/L
Glukose-Monohydrat	1,100 g/L	HCO ₃ ⁻	20	mmol/L
		Glukose	1,0	g/L

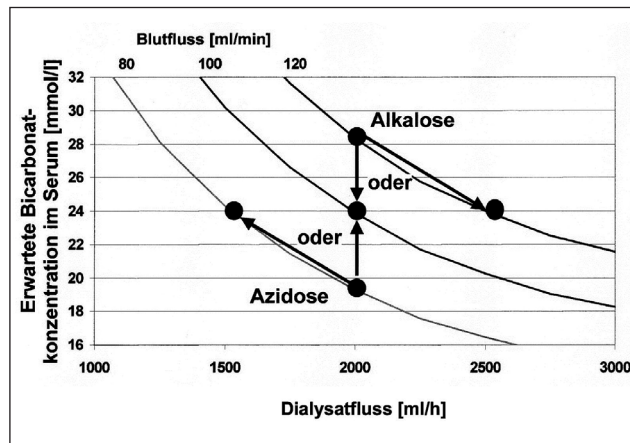


Abb. 2: Steuerung von Blutfluss und Dialysatfluss zur Behandlung von Störungen im Säure-Basen-Haushalt (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. R. Pohlmeier, Fa. Fresenius Medical Care).

► Für das systemische ionisierte Calcium wurde ein Wert von 1,1 bis 1,2 mmol/l angestrebt. Hierzu wurde Calciumchlorid-Lösung (0,1-molare Lösung) infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit war an den Effluentfluss (Dialysatfluss plus Ultrafiltratfluss plus Citratfluss) gekoppelt. Als Anfangsdosierung wurde 1,7 mmol pro Liter Effluentfluss gewählt. Die Anpassung erfolgte entsprechend (Tabelle 3).

Um eventuelle Unterschiede zwischen den Patientengruppen zu finden, wurden die folgenden Behandlungsparameter erfasst:

1. vierstündlich: das systemische ionisierte Calcium, das ionisierte Calcium im extrakorporalen Kreislauf ("postfilter"-Calcium), der Fluss (Dosis) der Calciumsubstitution, der Fluss der Natriumcitratlösung, Blutfluss, Dialysatfluss, Ultrafiltratfluss, pH-Wert, Bikarbonat, Base-Excess, Laktat, Natrium, Chlorid.

2. täglich: Bilirubin im Serum, Thromboplastinzeit nach Quick (Quick-Wert), partielle Thromboplastinzeit (PTT), Hämoglobinwert (Hb), Transfusionsbedarf (Erythrozytenkonzentrate pro Tag), Gesamt-Calcium, Kreatinin, Harnstoff, Kalium und Filterstandzeit.

3. Einmal pro Patient: Alter, Geschlecht, Diagnose, Einschätzung des Blutungsrisikos. Zusätzlich wurde die Anzahl und der Grund von Behandlungsabbrüchen und von unvorhergesehenen Filterwechseln erfasst.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Behandlungszyklen definiert. Ein Behandlungszyklus ist ein kontinuierlicher Behandlungsabschnitt mit Unterbrechungen unter 24 Stunden (z.B. für einen Systemwechsel oder eine Operation oder Diagnostik). Nach einer Unterbrechung der Behandlung für mehr als 24 Stunden (z.B. Auslassversuch bei wieder einsetzender Diurese) wurde ein neuer Behandlungszyklus begonnen.

Die Citratbehandlung wurde beendet, wenn die Zielwerte für Calcium oder für den Säure-Basen-Haushalt nicht eingehalten werden konnten oder das Gesamtcalcium 3 mmol/l überstieg. Die Beobachtung in der Studie wurde beendet, wenn keine Indikation mehr für ein Nierenersatzverfahren bestand oder der Patient mit einer intermittierenden Dialyse weiter behandelt werden konnte.

Unabhängig von der regionalen Antikoagulation für das Nierenersatzverfahren haben wir eine Thromboseprophylaxe durchgeführt. Dafür wurde in der Regel niedermolekulares Heparin verwendet und mit Kontrolle des Anti-Faktor-Xa-Spiegels eine Kumulation ausgeschlossen. Bei erhöhtem Blutungsrisiko wurde auf eine Antikoagulation entweder verzichtet oder ggf. auch unfraktioniertes Heparin verwendet. ►

Tab. 3: Steuerung der Calcium-Zufuhr in Abhängigkeit vom systemischen ionisierten Calcium.

Systemisches ionisiertes Calcium [mmol/L]	Maßnahme
<0,94	Ca-Dosis um 0,6 mmol/L erhöhen
0,95 bis 1,04	Ca-Dosis um 0,4 mmol/L erhöhen
1,05 bis 1,11	Ca-Dosis um 0,2 mmol/L erhöhen
1,12 bis 1,20	Keine Änderung
1,21 bis 1,30	Ca-Dosis um 0,2 mmol/L reduzieren
1,31 bis 1,45	Ca-Dosis um 0,4 mmol/L reduzieren
>1,45	Ca-Dosis um 0,6 mmol/L reduzieren

► Statistik: Verglichen wurden die Ausgangswerte der Patienten vor Beginn der Citrathämodialyse und die Mittelwerte der gemessenen Parameter während eines Behandlungszyklus. Die Prüfung auf Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Bei den Werten für das ionisierte systemische und Postfilter-Calcium sowie für die Citrat- und Calciumdosis (Fluss der Substitutionslösung) haben wir die Werte für jeden Patienten (jeden Behandlungszyklus) für jeweils einen Tag gemittelt und ein multivariates lineares Regressionsmodell berechnet. Dabei waren der zeitliche Verlauf (Behandlungstag) und die Tatsache, ob eine Leberinsuffizienz vorlag oder nicht, unabhängige und die Werte für das systemische und Postfilter-Calcium und Calcium- und Citratfluss abhängige Größen. Das Signifikanzniveau wurde jeweils auf $p = 0,05$ festgesetzt. Die Auswertung erfolgte mit Prism 5 (GraphPad Software, Inc., San Diego, California, USA) und SPSS 11.0.1 (SPSS Inc., Chicago, USA).

Ergebnisse

Bei 24 Patienten (11 Frauen, 13 Männer), davon 17 ohne und 8 mit Leberinsuffizienz (ein Patient entwickelte im Verlauf eine Leberinsuffizienz und wird in beiden Gruppen geführt) wurden insgesamt 4.988

Stunden (Gruppe I: 3744, Gruppe II: 1244) mit 60 (Gruppe I: 39, Gruppe II: 21) Therapiezyklen und 98 Filtern (Gruppe I: 69, Gruppe II: 29) untersucht. **Tabelle 4** zeigt die Diagnosen der Patienten. Die Patienten atmeten spontan, erhielten CPAP-Atemunterstützung oder waren kontrolliert beatmet (BIPAP). Bei kontrollierter Beatmung wurde eine Normoventilation angestrebt. So fanden wir bei den CO_2 -Werten Schwankungen um den Normbereich, ohne dass relevante respiratorische Störungen des Säure-Basen-Haushaltes erkennbar wären. Zur Behandlung von Störungen im Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushalt wurde der Blutfluss in Gruppe I zwischen 60 und 200 ml/min und in Gruppe II zwischen 80 und 150 ml/min und der Dialysatfluss zwischen 1.500 und 2.700 ml/h in Gruppe I und 1.500 und 2.400 ml/h in Gruppe II variiert. Das Kreatinin war in der Gruppe I am Anfang der Therapie 1,6 mg/dl (Interquartilabstand; 2,1 mg/dl–0,9 mg/dl) und in Gruppe II 1,7 mg/dl (2,4 mg/dl–1,0 mg/dl) und am Ende 1,5 mg/dl (2,4 mg/dl–1,0 mg/dl) bzw. 1,3 mg/dl (1,9 mg/dl–0,9 mg/dl). In der Gruppe II war das Bilirubin im Serum zu Beginn der Behandlung im Median 9,4 mg/dl (13,9 mg/dl–7,2 mg/dl) im Gegensatz zu 0,7 mg/dl (1,0 mg/dl–0,5 mg/dl) in der Gruppe I. Die Thromboplastinzeit nach Quick ("Quick-Wert") war in Gruppe II mit 57 % im ►

Tab. 4: Demografische Daten der Patienten ohne und mit Leberinsuffizienz.

Diagnose/Eingriff	Patienten [n]	Ohne Leberinsuffizienz [n]	Mit Leberinsuffizienz [n]
Leberzirrhose	6		6
Leberteilresektion	1	1*	1*
Resektion an Magen oder Darm	5	5	
Pankreatitis	1	1	
Lungenoberlappenresektion	1	1	
Nekrotisierende Fasciitis	2	1	1
Gefäßchirurgischer Eingriff	2	2	
Peritonitis	1	1	
Intrakranielle Blutung	3	3	
Schenkelhalsfraktur	1	1	
Cor pulmonale	1	1	
Alter [Jahre] (MW \pm SD)		64 \pm 12	61 \pm 9
Gesamt* (Frauen / Männer)	11 / 13	6 / 11	5 / 3

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Anzahl; * Ein Patient entwickelte im Verlauf eine Leberinsuffizienz und wird in beiden Gruppen geführt.

► Median (84 %–42 %) niedriger als der Quick-Wert in Gruppe I mit 85 % (94 %–77 %). Die Werte für die partielle Thromboplastinzeit (PTT), Hämoglobin (Hb), pH-Wert, Bikarbonat und Basenüberschuss wiesen keinen signifikanten Unterschied auf (Tab. 5). In der Gruppe I wurden in 3.744 Stunden kumulativer Therapiedauer 40 Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert ($0,7 \pm 1,4$ pro Behandlungszyklus bezogen auf 24 Stunden), gegenüber 6 in der anderen Gruppe während 1.244 Stunden ($0,9 \pm 2,6$ pro Behandlungszyklus pro 24 Stunden). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Im Verlauf der Behandlung fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für das ionisierte Calcium im Serum (Abb. 3). Beim ionisierten Calcium im extrakorporalen Kreislauf fand sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied, der aber klinisch nicht relevant war (Abb. 3). Die Werte für das ionisierte Calcium lagen in beiden Gruppen im angestrebten Zielbereich. Der Calcium-Fluss war in der Gruppe mit Leberinsuffizienz signifikant niedriger und zeigte im Verlauf eine abnehmende Tendenz, die in der Regressionsanalyse signifikant war. Der Citratfluss zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Dosierung, aber eine leicht abnehmende Tendenz (Abb. 3). Das Gesamtcalcium im Serum war in der Gruppe mit Leberinsuffizienz signifikant höher (Abb. 4).

In Tabelle 5 sind die Gründe für einen vorzeitigen Filterwechsel aufgeführt. Ungeplante Wechsel des Dialysefilters waren siebenmal in Gruppe II und elfmal in Gruppe I notwendig. Bei 3 von insgesamt 98 Filtern (alle in der Gruppe I ohne Leberinsuffizienz) schien trotz der Citratantikoagulation das Blut im Filter oder dem arteriellen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs koaguliert zu sein, dreimal waren Katheterprobleme (Gruppe I: 1, Gruppe II: 2) die Ursache für den Filterwechsel. Wegen technischer Probleme mit der Calcium- und Citratapplikation wurde insgesamt achtmal die Behandlung unterbrochen (Gruppe I: 6, Gruppe II: 2), ohne dass dies zur Gefährdung der Patienten geführt hätte. Dreimal wurde die Citrat-CVVHD in der Gruppe mit Leberinsuffizienz wegen eines deutlich zunehmenden Calciumbedarfes abgebrochen („point of care“-Messung des ionisierten Calciums auf der Station), wobei sich nur in einem Fall bei der Kontrolle im Labor ein Gesamtcalcium von mehr als 3 mmol/l fand, das nach unseren Kriterien den Abbruch erforderlich machte. In einem anderen Fall in der Gruppe ohne Leberinsuffizienz war eine therapierefraktäre Alkalose mit Anstieg des Bikarbonates über 40 mmol/l die Indikation für das Absetzen des kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens mit Citrat.

In keiner der Gruppen kam es zu einem schwerwie-

genden unerwünschten Ereignis, das mit der Citrat-CVVHD definitiv oder möglicherweise in Zusammenhang stand.

Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig prospektiv die Auswirkung einer CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation bei Patienten mit Leberinsuffizienz mit einer kommerziell erhältlichen Lösung über die gesamte Behandlungsdauer untersucht. Bei allen Patienten konnte die Citrat-CVVHD primär erfolgreich eingesetzt und bei der überwiegenden Mehrzahl auch ohne Probleme bis zum Ende fortgesetzt werden. Insgesamt lag das Gesamtcalcium bei den Patienten mit Leberinsuffizienz signifikant etwas höher, die Calciumsubstitution dabei leicht niedriger und nahm im Verlauf signifikant ab. Die Werte für das ionisierte Calcium lagen sowohl im Patienten als auch im extrakorporalen System im erwünschten Zielbereich, wobei letzteres signifikant, wenn auch nur leicht gegenüber den lebergesunden erhöht war. Dieser Unterschied war vom Ausmaß jedoch unbedeutend und möglicherweise dadurch hervorgerufen, dass bei diesen Patienten tendenziell eher die höheren Werte im Zielbereich toleriert wurden, weil hierfür die Applikation einer niedrigeren Citratdosis ausreichte. In beiden Gruppen ließ sich die Kontrolle der Niereninsuffizienz zuverlässig erreichen, d.h. die Retentionswerte waren ausreichend gesenkt, der Volumenstatus ließ sich unter Berücksichtigung der Kreislauftsituation beliebig beeinflussen, und es traten keine gefährlichen Entgleisungen des Säure-Basen-Haushaltes oder Elektrolytstörungen auf. Ein Unterschied bei den Hämoglobinwerten und dem Transfusionsbedarf bestand zwischen beiden Gruppen nicht.

Auf das Risiko einer gestörten Citratmetabolisierung bei Leberinsuffizienz, die dann zu einem gefährlichen Abfall des ionisierten Calciums führen kann, wiesen bereits mehrere Arbeitsgruppen hin [8,13,17]. Um zu vermeiden, dass die gerinnungshemmende Wirkung des Citrats durch Calcium aus der Dialysierflüssigkeit gemindert wird, ist letztere calciumfrei. Dies führt zu einer Calciumentfernung über die Filtermembran und muss im stationären Gleichgewicht („steady state“) durch eine korrespondierende Calciumsubstitution kompensiert werden [16]. Daneben sinkt das ionisierte Calcium zu Beginn der Citratzufuhr ab, weil das systemisch zugeführte Citrat dort Calcium bindet. Dies muss durch eine erhöhte Zufuhr von Calcium ausgeglichen werden. Der Abfall ist entsprechend ausgeprägter, wenn der Abbau des Citrats in der Leber eingeschränkt ist. Neben der Metabolisierung in der Leber werden das Citrat bzw. die Calcium- ►

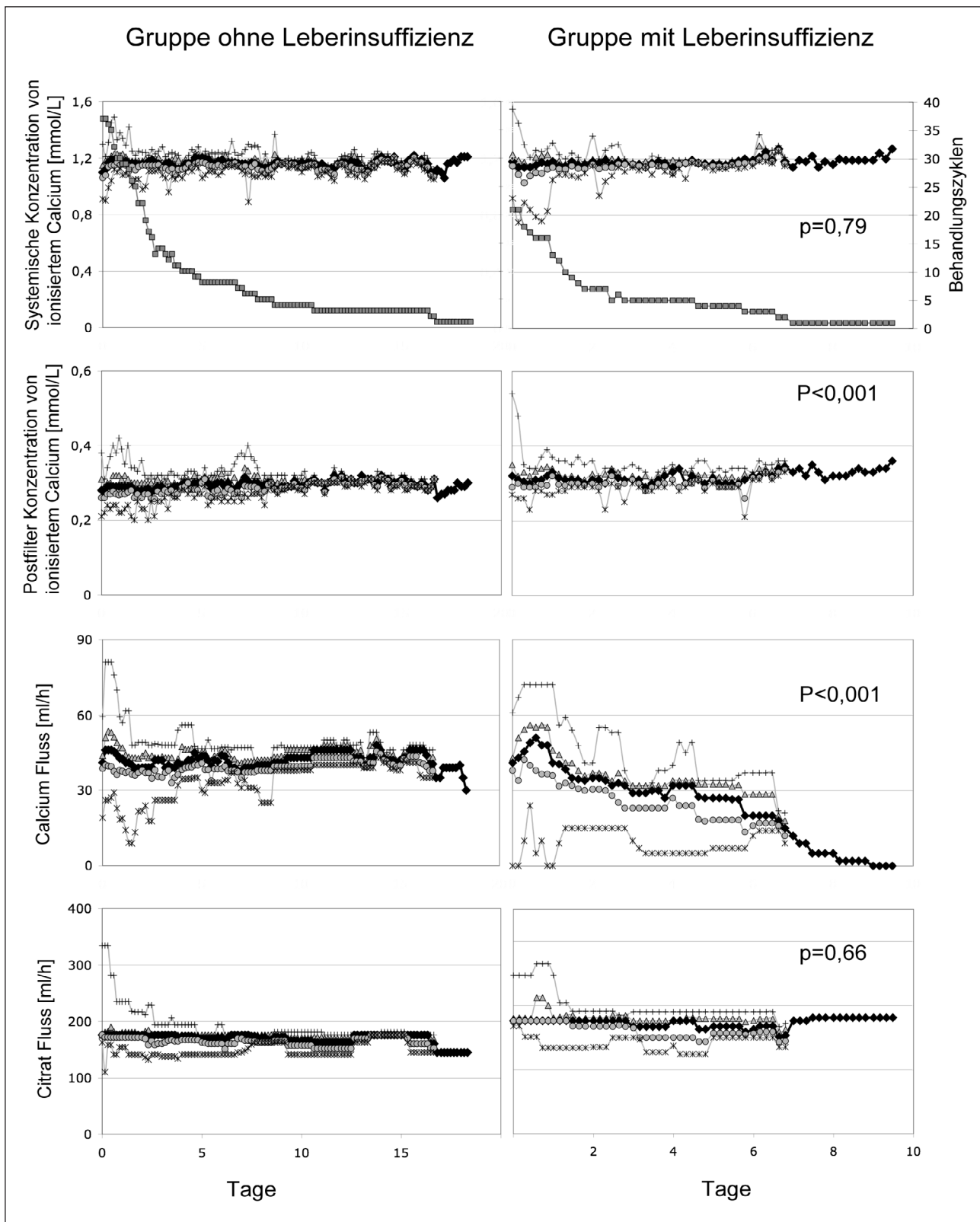


Abb. 3: Konzentration von ionisiertem Calcium systemisch und im extrakorporalen Kreislauf sowie Calcium- und Citratfluss bei Patienten ohne (Gruppe I) und mit (Gruppe II) Leberinsuffizienz bei einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse. —+— Maximum, —△— 75% Perzentile, —◆— Median, —○— 25% Perzentile, —×— Minimum, —■— Anzahl der Behandlungszyklen in der Studie. In den beiden oberen Abbildungspaaren ist kein zeitlicher Trend nachweisbar. Beim Calcium-Fluss zeigt die Gruppe mit Leberinsuffizienz, beim Citrat-Fluss zeigen beide eine signifikant abnehmende Tendenz.

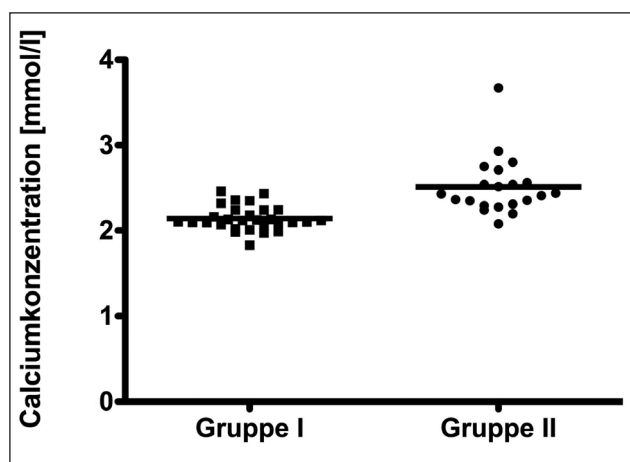


Abb. 4: Konzentration des Gesamtcalciums im Verlauf der Therapie bei Patienten ohne (Gruppe I) und mit (Gruppe II) Leberinsuffizienz mit einer kontinuierlichen venösen Hämodialyse. $p < 0,001$.

► citratkomplexe zum Teil über den Hämofilter herausdialysiert und zum anderen in Skelettmuskel und Niere verstoffwechselt. Eine Untersuchung zur Pharmakokinetik von Citrat zeigte bei einer kurzdauernden Infusion eine ca. auf die Hälfte reduzierte Clearance bei Patienten mit Leberzirrhose [18]. Im "steady state" muss dann das Calcium substituiert werden, das über den Filter eliminiert wird [13].

Meier-Kriesche und Kollegen werteten bereits retro-

spektiv die regionale Citratantikoagulation für eine CVVHD bei leberinsuffizienten Patienten aus. In dieser Auswertung war die Leberinsuffizienz als Bilirubin größer 7 mg/dl definiert. Es wurden Blutflüsse von 150 bis 200 ml/min verwendet. Sie wiesen auf den Nutzen des Quotienten aus Gesamtcalcium und ionisiertem Calcium hin, der zur Citratkonzentration proportional sei und der frühzeitig die Entstehung einer gefährlichen Hypocalcämie erkennen ließe [13]. Hetzel und Kollegen haben dies für eine Citratantikoagulation im Rahmen einer CVVH bestätigt [19]. Bakker und Kollegen verglichen bei 10 Patienten das ionisierte Calcium und den Quotienten aus Gesamtcalcium und ionisiertem Calcium mit der Citratkonzentration und stellten fest, dass der Quotient zwar etwas besser mit dem Citratspiegel korrelierte, sie hielten aber die Messung des ionisierten Calciums für ausreichend, eine Messung des Citratspiegels wurde nicht empfohlen [14]. In unserer Untersuchung verwendeten wir zur Steuerung der Therapie das ionisierte Calcium, das alle 4 Stunden bestimmt wurde und bettseitig (point of care) sofort verfügbar war. Einmal täglich bestimmten wir auch das Gesamtcalcium. Außerdem verwendeten wir bei unseren Patienten routinemäßig einen Blutfluss von 100 ml/h, was mit einer geringeren Citratbelastung einhergeht, weil ein geringerer Blutfluss auch eine geringere Citraddosis zur Antikoagulation benötigt ►

Tab. 5: Laborwerte, Filterstandzeit, Erythrozytenbedarf und Ursachen für Filterwechsel am Beginn und im Verlauf der Behandlung der Patienten ohne und mit Leberinsuffizienz (Gruppe I und Gruppe II).

	Gruppe I Beginn (Median, Interquartilabstand)	Gruppe II Beginn (Median, Interquartilabstand)	p	Gruppe I Verlauf (MW ± SD)	Gruppe II Verlauf (MW ± SD)	p
Quick [%]	85 (94–77)	57 (84–42)	0,003	91±2,1	69±28	0,0035
PTT [sek]	40 (45–36)	43 (50–36)	0,36	37,6±3,6	41±8	0,0128
Hb [g/dl]	9,6 (10,6–9,0)	9,8 (10,2–9,1)	0,94	9,5±0,5	9,7±0,7	0,59
Bilirubin im Serum [mg/dl]	0,7 (1,0–0,5)	9,4 (13,9–7,2)	0,0001	0,7±0,2	15,5±5,6	<0,0001
pH Wert	7,34 (7,4–7,28)	7,33 (7,41–7,3)	0,35	7,4±0,03	7,41±0,02	0,86
Bikarbonat [mmol/L]	21,6 (24,1–19,6)	22,1 (25–19,4)	0,94	25,4±1	25,5±1,64	0,064
Base Exzess	-2,8 (-0,2–[-5,6])	-2,7 (1–[-5,4])	0,76	1,26±1,09	1,69±1,53	0,31
Filterstandzeit [Stunden]				48,9±23,2	39,6±23,9	0,039
Erythrozytenkonzentrate pro Behandlungszyklus pro 24 Stunden [n]				0,7±1,4	0,9±2,6	0,11
Filterende ungeplant, Abbruch wegen:						
Katheterproblem [n]				1	2	
Filter geklottet [n]				3		
Geräteproblem [n]				6	2	
"Calcium Problem" [n]					3	
Alkalose [n]				1		
Filterwechsel ungeplant pro Behandlungszyklus pro 24 Stunden [n]				0,23±0,68	0,61±1,31	0,43

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Anzahl.

► (Blutfluss und Citratfluss sind bei dem von uns verwendeten Gerät gekoppelt). Morgera und Mitarbeiter beschrieben ein Protokoll für die CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation, das mit einer Laktat-gepufferten Dialysatlösung mit einem geplanten Dialysatfluss von 2 l/min und einem Blutfluss von 100 ml/min über einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen eine gute Kontrolle des Nierenversagens erlaubte [16]. Eine Reduktion des Citrat- und Calciumflusses erlaubt häufig eine Fortführung der Therapie [13,15,17].

In der Gruppe der leberinsuffizienten Patienten wurde die Citratantikoagulation dreimal vorsichtshalber beendet und auf eine systemische Antikoagulation mit Heparin umgestellt, weil der Calciumbedarf zunahm. Nur in einem dieser Fälle war auch das Gesamtcalcium über 3 mmol/l angestiegen, was auf eine Citratakkumulation hindeutete. Zu diesem Zeitpunkt lag keine Blutungsneigung vor, die eine Kontraindikation gegen eine systemische Antikoagulation dargestellt hätte. In der retrospektiven Auswertung der Arbeitsgruppe um Meier-Kriesche waren Werte für das Gesamtcalcium bis ca. 6 mmol/l beschrieben [13]. Möglicherweise wäre also der Therapieabbruch in unserem Fall nicht notwendig gewesen.

In der Gruppe I (ohne Leberinsuffizienz) entwickelte ein Patient eine Alkalose. Trotz Reduktion des Blutflusses auf 70 ml pro Minute und Erhöhung des Dialysatflusses auf 2.700 ml pro Stunde waren die Werte für Bikarbonat auf 43 mmol/l gestiegen. Die Arbeitsgruppe von Gupta und Kollegen beschrieben den Einsatz von Salzsäure zur Behandlung einer Alkalose bei 4 von 38 Patienten, die mit Citrat-Dextrose Formula A antikoaguliert worden waren [20]. Morgera und Kollegen sahen die Neigung zur Alkalose bei über 50 % ihrer mit Citrat behandelten Patienten. Diese war in den ersten Tagen der Therapie am ausgeprägtesten und ließ sich in den meisten Fällen mit einem erhöhten Dialysatfluss korrigieren. Lediglich bei drei von 37 Patienten war der Einsatz von Salzsäure notwendig [15]. In unserem Fall überprüften wir erneut die Indikation für eine regionale Antikoagulation und zogen den Wechsel auf systemische Antikoagulation einer Therapie mit Salzsäure vor. Ein anderer Erklärungsansatz wird von Kazory und Mitarbeitern gegeben. Sie berichten von einer Verlegung der Membran durch Fibrin und Fettablagerungen und stellen einen möglichen Zusammenhang mit einer total parenteralen Ernährung mit konsekutiver Hyperlipidämie her [21].

Insbesondere bei den Patienten mit Leberinsuffizienz nahm die Calciumsubstitution im Therapieverlauf signifikant ab. Bei zwei Patienten war die Calciumzufuhr deutlich reduziert worden, bei einem Patienten wurde sie sogar zeitweise unterbrochen. Trotzdem ►

► konnten die Werte für das ionisierte Calcium im Serum im angestrebten Bereich gehalten werden. Der Grund für einen abnehmenden Calciumbedarf im Verlauf der Therapie könnte in einem neuen Gleichgewicht aus Calciumfreisetzung aus Calcium-Citratkomplexen, Calciumzufuhr und Calciumelimination bestehen. So wäre am Beginn einer Therapie der Calciumbedarf höher zu erwarten und mit zunehmender Dauer und vermehrter Freisetzung von Calcium aus den Komplexen eine Abnahme des Calciumbedarfs plausibel.

Die Filterstandzeit war mit $48,9 \pm 23,2$ Stunden in der Gruppe ohne Leberinsuffizienz signifikant länger als in der Gruppe mit Leberinsuffizienz mit $39,6 \pm 23,9$ Stunden. Dieser Unterschied könnte möglicherweise damit erklärt werden, dass in der Gruppe der Patienten mit Leberinsuffizienz die Tendenz bestand, die Calciumwerte im extrakorporalen Kreislauf im oberen Zielbereich zu tolerieren, weil dies mit einer geringeren Citratdosis verbunden war. Bei der Auswertung der Gründe für den Wechsel des Filters fand sich aber keine höhere Rate von Verschlüssen des extrakorporalen Kreislaufs (Tab. 5). Die gegenüber der regulären Laufzeit von maximal 72 Stunden kürzere Behandlungsdauer war zum einen bedingt durch ungeplante Wechsel wegen der in der Tabelle 5 aufgeführten Gründe, zum anderen auch durch Unterbrechungen für Operationen und Diagnostik. Bei den ungeplanten Wechseln bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Uchino und Kollegen zeigten in ihrer Untersuchung bei Patienten, die mit einer Hämofiltration behandelt worden waren, die Gründe für eine Unterbrechung der kontinuierlichen Therapie auf, die wegen Filterwechsel, Transporten zum Röntgen und in den OP und dem Wechsel von Dialysekathetern vorgenommen werden musste [22].

Ein Kritikpunkt unserer Arbeit ist die willkürliche Definition der Leberinsuffizienz ab einem Bilirubin-Wert über 3 mg/dl. Allerdings lag der überwiegende Teil der Patienten deutlich über diesem Wert. In der Literatur gibt es, soweit uns bekannt ist, keine einheitliche Definition für eine Leberinsuffizienz. Bei Untersuchungen an Patienten, bei denen eine Leberteilresektion durchgeführt wurde, wird häufig eine Kombination von Bilirubin- und Quick-Wert als Definition der Leberinsuffizienz herangezogen. Dabei werden Bilirubinwerte von 2,9 mg/dl ($50 \mu\text{mol/L}$) [23] bis 7 mg/dl [24] genannt. Der Quick-Wert war bei unseren Patienten in der Gruppe, die wir als leberinsuffizient eingestuft haben, auch signifikant erniedrigt. Da er aber im perioperativen Verlauf durch therapeutische Maßnahmen, wie die Gabe von Frischplasma, beeinflusst wird, haben wir uns auf den Bilirubin-Wert als Insuffizienzkriterium beschränkt.

Zusammenfassend können wir sagen, dass die CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation unabhängig von systemischer Antikoagulation ist und insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko Vorteile zeigt. An unserer Klinik wird sie zunehmend zum Routineverfahren. Unsere Daten zeigen, dass die CVVHD mit regionaler Citratantikoagulation auch bei Patienten mit Leberinsuffizienz sicher und über längere Zeit angewandt werden kann.

Danksagung

Unser Dank gilt Herrn Dr. R. Pohlmeier und Frau K. Assauer (Fa. Fresenius Medical Care) für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Studie. Ebenfalls bedanken wir uns bei den Pflegekräften der beteiligten Intensivstationen für ihr großes Engagement.

Literatur

1. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1837-1843; quiz 1852.
2. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74.
3. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey: The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. *Intensive Care Med* 2007;33:1563-1570.
4. Fealy N, Baldwin I, Johnstone M, Egi M, Bellomo R. A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 2007;30:301-307.
5. Abramson S, Niles JL. Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8:701-707.
6. Bagshaw SM, Laupland KB, Boiteau PJ, Godinez-Luna T. Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system. *J Crit Care* 2005;20:155-161.
7. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990;38:976-981.
8. Palsson R, Niles JL. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999;55:1991-1997.
9. Dorval M, Madore F, Courteau S, Leblanc M. A novel citrate anticoagulation regimen for continuous venovenous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 2003;29:1186-1189.
10. Apsner R, Druml W. More on anticoagulation for continuous hemofiltration. *N Engl J Med* 1998;338:131-132.
11. Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005;67:2361-2367.
12. Gong D, Ji D, Xu B, Xie H, Liu Y, Li L. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients during continuous blood purification. *Chin Med J (Engl)* 2003;116:360-363.
13. Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, DuBose T. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 2001;29:748-752.
14. 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. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:962-966.
15. Morgera S, Scholle C, Voss G, Haase M, Vargas-Hein O, Krausch D, et al. Metabolic complications during regional ►

► citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clin Pract* 2004;97:c131-136.

16. Morgera S, Haase M, Ruckert M, Krieg H, Kastrup M, Krausch D, et al. Regional citrate anticoagulation in continuous hemodialysis.-acid-base and electrolyte balance at an increased dose of dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005;101:c211-219.

17. Meier-Kriesche HU, Finkel KW, Gitomer JJ, DuBose TDJ. Unexpected severe hypocalcemia during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:e8.

18. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:2450-2455.

19. 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;48:806-811.

20. Gupta M, Wadhwa NK, Bukovsky R. Regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration using calcium-containing dialysate. *Am J Kidney Dis* 2004;43:67-73.

21. Kazory A, Clapp WL, Ejaz AA, Ross EA. Shortened hemofilter survival time due to lipid infusion in continuous renal replacement therapy. *Nephron Clin Pract* 2008;108:c5-9.

22. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 2003;29:575-578.

23. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malago M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008;28:767-780.

24. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 non-cirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007;204:854-862; discussion 862-864.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Günther Zick
Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Schwanenweg 21
24105 Kiel
Deutschland
Tel.: 0431 597 2991
Fax: 0431 597 3002
E-Mail: zick@anaesthesie.uni-kiel.de