

Nexhat Miftari

Dr. med.

## **Zitratantikoagulation während langsamer, verlängerter täglicher Dialyse bei Patienten mit akutem Nierenversagen und schwerer Leberinsuffizienz**

Geboren am 08.02.1973 in Ballaban, Kosova

Reifeprüfung am 23.06.1991 in Prishtina, Kosova

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/1996 bis WS 2002/2003

Physikum am 10.09.1998 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 14.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Zeier

Aufgrund des extrakorporalen Kreislaufes und dem damit einhergehenden Kontakt von Patienten-Blut mit Fremdmaterialien / -oberflächen und Luft während der verschiedenen Nierenersatzverfahren (ausgenommen hiervon ist die Peritonealdialyse), kommt es unter Therapie zur Gerinnungsaktivierung, die eine Antikoagulation erforderlich macht. Zur Antikoagulation stehen zahlreiche Substanzen zur Verfügung, wobei man prinzipiell eine systemische Antikoagulation von einer regionalen Antikoagulation unterscheidet.

Insbesondere die Durchführung einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie erfordert in der Regel auch eine kontinuierliche und effektive Antikoagulation. Da Patienten mit einem akuten Leberversagen aufgrund von Gerinnungsstörungen häufig Koagulopathien haben ist eine systemische Antikoagulation während der Nierenersatztherapie jedoch häufig nicht möglich. Eine Nierenersatztherapie bei Patienten mit Leberversagen/-insuffizienz hat insbesondere bei der häufig durchgeführten gleichzeitigen Verabreichung von Blutprodukten (z.B. Frischplasmen) und

Gerinnungsfaktoren zur Folge, dass die Filterlaufzeit durch „clotting“ deutlich verkürzt ist und zusätzlichen Blutverlust für den Patienten bedeutet. Auch die Versuche, eine Nierenersatztherapie mit regionaler Antikoagulation mit Zitrat durchzuführen, sind häufig daran gescheitert, dass es durch Kumulation von Zitrat-Kalziumkomplexen zu schwerwiegenden Komplikationen bis hin zum Tode des Patienten gekommen ist. Anhand der vorliegenden Arbeit sollte ein Protokoll zur regionalen Zitratantikoagulation mit langsamer, verlängerter, täglicher Dialyse (SLED) bei Patienten mit akutem Nierenversagen und Leberinsuffizienz erstellt werden, das sich durch Sicherheit, einfache Bedienbarkeit und effektive Antikoagulation auszeichnet.

Bei sieben Patienten wurden insgesamt zehn Dialysesitzungen mit Zitratantikoagulation, mit dem Geniussystem durchgeführt. Alle Patienten hatten ein akutes Nierenversagen (prärenal) und ein akutes Leberversagen (mittlerer Child-Pugh Score von  $10,5 \pm 0,5$ ).

Das Dialysat enthielt 1,0 mmol/L Kalzium, 30 mmol/L Bikarbonat und die Natriumkonzentration lag bei 135 mmol/L (n=9) oder 138 mmol/L (n=1). Eine 3% Natriumzitratlösung (110,9 mmol/L) wurde in den arteriellen Schenkel im Pre-Filter infundiert mit dem Ziel ein Post-Filter ionisiertes Kalzium zwischen 0,6 und 0,7 mmol/L zu erreichen. Es erfolgte keine kontinuierliche Kalziumsubstitution in den venösen Schenkel. Es wurde ein High-flux-Dialysator (FX 50) verwendet. Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten lag bei  $61,7 \pm 4,8$  Jahren. APACHE II und SOFA Score betragen  $34,6 \pm 3,4$  und  $16,4 \pm 0,8$ . Alle Patienten waren schon vor der Anwendung der SLED-Dialyse mit Zitratantikoagulation täglich in der Dialyse. Die Indikation für Natriumzitratantikoagulation war wiederholtes Filter „clotting“ (Filterlaufzeit <2 Stunden) unter heparinfreier oder low-dose Heparintherapie. Die durchschnittliche Dialysezeit mit Natriumzitratantikoagulation lag bei  $17,3 \pm 4,1$  Stunden. Bei durchschnittlich  $0,043 \pm 0,017$  Clottingereignissen pro Stunde, betrug die mittlere Filterlebenslaufzeit 23,3 Stunden. Es wurden keine Blutungsereignisse beobachtet. Das Gesamtkalzium, ionisierte Kalzium, Kalziumgap (Gesamtkalzium – ionisiertes Kalzium), Elektrolyte und BE (sowie weitere Parameter des Säure-Basen-Haushalts) waren während und nach Therapie stabil. Dies zeigte sich auch bei Patienten, die wiederholt eine SLED-Therapie mit Natriumzitratantikoagulation erhalten haben. Es gab keine signifikanten hypotensiven Phasen während der Therapie und die Norepinephrindosis konnte während der Therapie signifikant reduziert werden ( $p < 0,04$ ).

Unsere Beobachtung unterscheidet sich von früheren Veröffentlichungen, wo Natriumzitratantikoagulation bei Patienten mit Leberinsuffizienz zu schweren Komplikationen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt bis hin zum Tod geführt haben. Der wesentliche

Unterschied zwischen unserem Protokoll und konventionellen Protokollen ist die niedrige Natriumzitratinfusionsrate mit höherem angestrebtem post-filter ionisiertem Kalziumspiegel. Ebenfalls wurde Kalzium nicht kontinuierlich in den venösen Schenkel substituiert. Desweiteren wurde das Risiko der Akkumulation von Kalzium- Zitratkomplexen, durch Verwendung von High-Flux-Dialysatoren reduziert.

In der vorliegenden Dissertationsarbeit konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit akutem Nierenversagen und schwer beeinträchtigter Leberfunktion, die eine SLED Genius Dialyse erhalten haben, die Natriumzitratanthikoagulation sicher ist, einfach anzuwenden und eine effektive Antikoagulation bietet. In zehn SLED-Sitzungen unter Anwendung von Natriumzitratanthikoagulation bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Leberfunktion traten bei einer Dialysezeit von bis zu 39,5 Stunden keinerlei negative Ereignisse auf. Es wurden keine mit der Dialyse zusammenhängenden Blutungsereignisse beobachtet und die Behandlung wurde mit einer exzellenten kardiovaskulären Verträglichkeit erreicht. Dies zeigt sich sowohl in einem hervorragenden Patientenüberleben als auch in einer hohen Rekompensationsrate der Nierenfunktion bei diesen kritisch kranken Patienten. Jedoch, kann die Akkumulation von Kalzium-Zitrat-Komplexen bei fehlenden Natriumzitrattmessungen im Serum und fehlender Bestimmung des Natriumzitrattclearance, bei länger andauernder oder wiederholter Anwendung, nicht ausgeschlossen werden<sup>[CM1]</sup>.