

Universitätsklinikum Ulm  
Zentrum für Chirurgie  
Abteilung Kardioanästhesie  
Ärztlicher Leiter: PD Dr. med. H. Reinelt

# **Untersuchung zur Sicherheit und Prozessqualität der kontinuierlichen veno- venösen Hämodialyse mit regionaler Citratantikoagulation**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der  
Universität Ulm

von  
**Markus Brucke**  
Geboren in Göttingen

vorgelegt  
im Jahre 2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Karl Träger

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Frieder Keller

Tag der Promotion: 11.01.2013

---

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>III</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1. Nierenersatzverfahren zur Behandlung des akuten Nierenversagens	1
1.1.1. Geschichte, Definition und Epidemiologie des akuten Nierenversagens	1
1.1.2. Ätiologie und Genese des akuten Nierenversagens	3
1.1.3. Die Dialyse zur Behandlung des akuten Nierenversagens	4
1.1.4. Die regionale Citrat- Antikoagulation	5
1.2. Fragestellung	7
1.2.1. Untersuchtes Therapieverfahren	7
1.2.2. Patientensicherheit an Hand der Homöostase	8
1.2.3. Prozessqualität	9
1.2.4. Therapieüberwachung	10
<b>2. MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>11</b>
2.1. Grundlagen und Behandlungsempfehlungen	11
2.2. Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.3. Erhobene Parameter	15
2.3.1. Patientenkollektiv	15
2.3.2. Therapieeinstellung	15
2.3.3. Laborchemische Messwerte	15
2.3.4. Therapieprotokoll und Protokollfehler	17
2.3.5. Therapiemonitoring	17
2.3.6. Therapiedauer und Filterlaufzeiten	18
2.4. Statistik, Software und Verarbeitung	20
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>21</b>
3.1. Patientenkollektiv und applizierte Therapie	21
3.1.1. Patientenpopulation	21
3.1.2. Behandlungszeiten und Filterdaten	22
3.2. Therapie	25
3.2.1. Messwerte	25
3.2.1.1. Anzahl der Messwerte	25
3.2.1.2. Kalzium- Werte im Patientenblut	26
3.2.1.3. Messwerte des Säure- Basenhaushaltes	30

---

3.2.1.4.	Messergebnisse zur Qualität der regionalen Antikoagulation	34
3.2.2.	Therapeutische Konsequenzen	36
3.3.	Überwachung	40
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>43</b>
4.1.	Applizierte Therapie	43
4.1.1.	Dialysedosis und Effektivität	43
4.1.2.	Behandlungszeiten	43
4.2.	Therapiesicherheit	45
4.2.1.	Säure- Basen- Haushalt	45
4.2.1.1.	Bedeutung von Störungen im Säure- Basen- Haushalt	45
4.2.1.2.	Alkalosen	46
4.2.1.3.	Azidosen	50
4.2.2.	Kalzium- Haushalt	51
4.2.2.1.	Bedeutung von Störungen im Kalzium- Haushalt	51
4.2.2.2.	Ionisierte Hyperkalzämie	52
4.2.2.3.	Hypokalzämie des ionisierten Kalziums	53
4.2.2.4.	Citratakkumulation	54
4.2.2.5.	Gesamt- Kalzium	57
4.2.3.	Antikoagulation im Gerät	59
4.2.3.1.	Post- Filter- Kalzium	59
4.2.3.2.	Filterlaufzeiten	60
4.3.	Therapiemonitoring	61
4.3.1.	Gesamt- Kalzium	61
4.3.2.	Ionisiertes Kalzium	62
4.3.3.	Post- Filter Kalzium	63
4.4.	Protokolltreue	65
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>68</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>70</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

Acute Kidney Injury	AKI
Acute Renal Failure	ARF
Akutes Nierenversagen	ANV
Base Excess	BE
Blut- Gas- Analyse	BGA
Brutto- Behandlungszeit	BBZ
Brutto- Filterlaufzeit	FLZ
Diagnosis Related Groups	DRG
Down- Time	DT
Gesamt- Kalzium	gesCa
Heparin induzierte Thrombopenie	HIT
Interquartilenabstand	IQA
Ionisiertes Kalzium	iCa
Kalzium	Ca
Kontinuierliche Nierenersatzverfahren	CRRT
Kontinuierliche veno- venöse Hämodiafiltration	CVVHDF
Kontinuierliche veno- venöse Hämodialyse	CVVHD
Maximum	Max
Median	Med
Minimum	Min
Mittelwert	MW
Netto- Behandlungszeit	NBZ
Netto- Filterlaufzeit	NFLZ
Nierenersatzverfahren	RRT
Operation	OP
Post- Filter gemessenes Kalzium	postFilterCa
Regionale Citratantikoagulation	RCA
Standardabweichung	SD
Transmembranöser Druck	TMP
Unfraktioniertes Heparin	UFH
Zweifach positiv geladenes Kalziumion	Ca <sup>++</sup>

# 1. Einleitung

## 1.1. Nierenersatzverfahren zur Behandlung des akuten Nierenversagens

### 1.1.1. Geschichte, Definition und Epidemiologie des akuten Nierenversagens

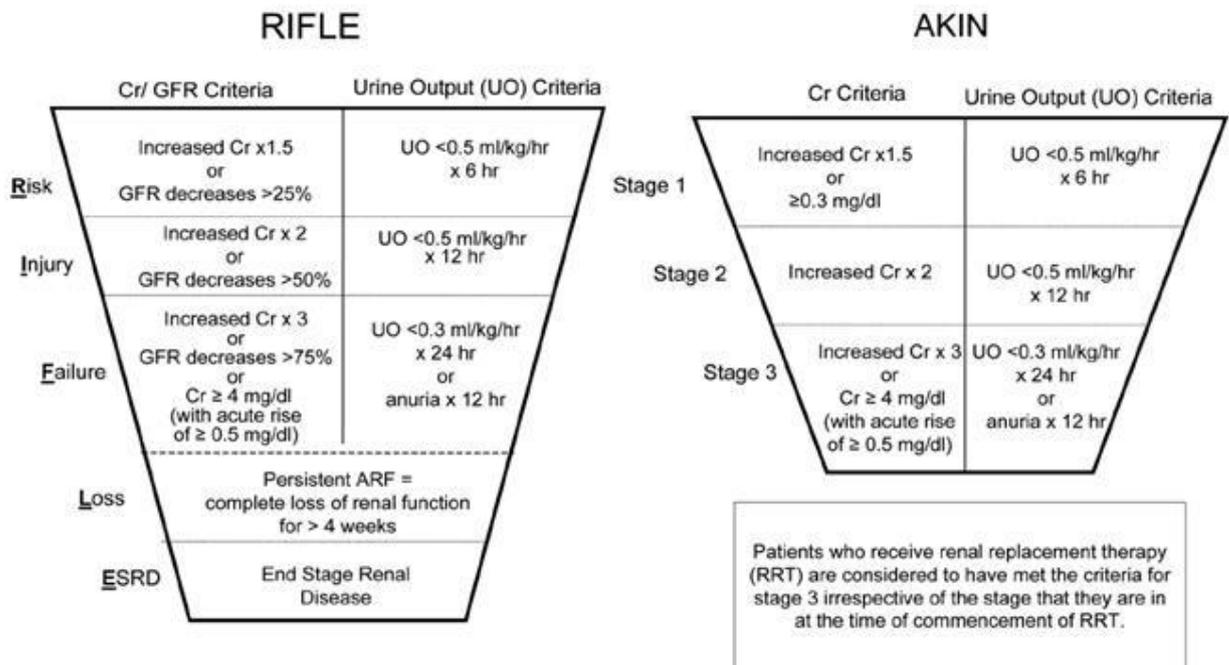
Bereits William Heberden (1710–1801) beschrieb in seinen offensichtlich erst posthum veröffentlichten ‘Commentaries on the history and cure of diseases’ (1802) im Kapitel „Ischuria“ eine Erkrankung, die den heutigen Vorstellungen eines akuten Nierenversagens entspricht: „A total suppression [of diuresis, Anm. des Verfassers] has lasted seven days, and yet the patient has recovered. It has been fatal as early as the fourth day. But in general those patients, who could not be cured, have sunk under their malady on the sixth or the seventh day” (Eknoyan 2002, S 225). Schon hier wird die Oligo- Anurie als Kardinalsymptom eines schweren Nierenversagens beschrieben. Der Terminus „Acute Renal Failure“ (ARF), zu Deutsch: „Akutes Nierenversagen“ (ANV), für eine solche Nierenerkrankung wurde 1951 erstmalig von J. Oliver gebraucht. (Oliver et al. 1951) Heutzutage ist das ANV jedem klinisch tätigen Arzt, insbesondere auf einer Intensivstation, als schwere Komplikation ein Begriff. Beim ANV handelt es sich um eine plötzliche Abnahme der glomerulären Filtrationsrate. Dabei verlieren die Nieren ihre exkretorische Funktion ganz oder teilweise. (Kindgen-Milles et al.) Damit einher geht eine Änderung des Urinvolumens pro Zeiteinheit aber auch eine Veränderung laborchemischer Parameter. Die Schwere des Funktionsverlustes variiert und kann sich auch im Zeitverlauf ändern.

Allerdings schwanken die Angaben zur Inzidenz dieser Erkrankung in der Literatur deutlich. Dies ist auch abhängig von der verwendeten Definition des ANV: eine Übersichtsarbeit hat 35 verschiedene in der Literatur gebräuchliche Definitionen gezählt. (Kellum et al. 2002)

Letztlich wurden einheitliche Kriterien eingeführt, die mittlerweile zur Definition und Schweregradeinteilung des ANV genutzt werden und den Funktionsverlust der Nieren anhand von Laborwerten und/ oder Urinzeitvolumen definieren. Es handelt sich dabei um die RIFLE- und AKIN- Kriterien. Eine gute Übersicht über diese Klassifikationen findet sich bei (Cruz et al. 2009). Der neue sich daraus ergebende Begriff der „Acute kidney

injury“ (AKI) umfasst somit letztlich,„... das gesamte Syndrom der Nierenschädigung, von der leichten Funktionseinschränkung bis zur Dialysenotwendigkeit...“ (Kindgen-Milles 2010)

Abbildung 1 zeigt die RIFLE- und AKIN- Kriterien im Vergleich.



RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury. Risk–Injury–Failure–Loss–Endstage renal disease (RIFLE) and Acute Kidney Injury Network (AKIN) classifications for acute kidney injury (adapted from [6,7]). ARF, acute renal failure; Cr, creatinine; GFR, glomerular filtration rate.

### **Abbildung 1: Definition und Stadieneinteilung des Akuten Nierenversagens gemäß RIFLE- und AKIN- Kriterien**

aus (Cruz et al. 2009, S. 212) mit freundlicher Genehmigung des Herausgebers

Mittels dieser Schweregradeinteilung wird also die Nierenfunktionseinschränkung, die eigentlich einen kontinuierlichen und prinzipiell auch reversiblen Prozess darstellt, in fünf bzw. drei Stadien unterteilt. Dadurch ist die Frage nach der Inzidenz des ANV auch mit diesen neuen Definitionen nicht einfach zu beantworten: Abhängig von der Stadieneinteilung bzw. vom Einbeziehen der verschiedenen Schweregrade der AKI in die entsprechenden Studien finden sich sehr unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit. Und sicherlich spielt dabei stets auch die betrachtete Patientenpopulation eine große Rolle. Hoste et al haben in einer kürzlich erschienenen Arbeit die bisher ermittelten Daten zur Inzidenz der

AKI zusammengefasst. Bei Betrachtung aller Schweregrade findet sich eine AKI bei bis zu zwei Dritteln aller Intensivpatienten. Bezogen auf die Populationsgröße ergibt sich damit eine Inzidenz von etwa 2000- 3000 AKI- Fällen pro 1 Million Einwohner und Jahr. 4-5% der betroffenen Intensivpatienten bedürfen einer Nierenersatztherapie (Renal Replacement Therapie, RRT), das entspricht ca. 300 Patienten pro 1 Million Einwohner und Jahr. (Hoste und Schurgers 2008).

### **1.1.2. Ätiologie und Genese des akuten Nierenversagens**

Nach wie vor wird das ANV je nach Ort der primären Schädigung klassischerweise in ein prä-, intra- oder postrenales ANV eingeteilt, wobei auch Übergänge möglich sind: so kann ein länger bestehendes postrenales Nierenversagen eine intrarenale Schädigung verursachen und somit in ein intrarenales ANV übergehen.

Häufig lässt sich jedoch keine spezifische Ursache ausmachen, sondern die Effekte der einzelnen Noxen führen in ihrer Gesamtheit zur AKI. Daher herrscht in der operativen Intensivmedizin die AKI im Zusammenhang mit schweren Erkrankungen vor, also mit z.B. Sepsis, Trauma oder großem operativen Eingriff. Als wesentliche Pathomechanismen werden dabei derzeit die Nephrotoxizität verschiedener Substanzen sowie eine stattgehabte renale Ischämie gesehen. (Haller und Schelling 2000)

Mittlerweile sind viele nephrotoxische Substanzen beschrieben, von denen einige auch ihren Einsatz in der Intensivtherapie haben. So kann Furosemid als oft gebrauchtes Schleifendiuretikum per se über die mögliche Induktion einer interstitiellen Nephritis- den gleichen Schädigungs- Mechanismus übrigens wie bei nichtsteroidalen Antiphlogistika- nephrotoxisch wirken. (Pannu und Nadim 2008) Auch von Aminoglykosidantibiotika weiß man schon seit langem, dass sie nephrotoxisch wirken können. (Walker et al. 1999) Auch Röntgenkontrastmittel besitzen für die Nieren toxische Eigenschaften. (Haller und Schelling 2000)

Generell gibt es also viele Medikamente, die ihren Einsatzbereich auch in der Intensivmedizin haben, wie z.B. NSAR, Osmodiuretika und viele andere, die über zahlreiche unterschiedliche Mechanismen die Nieren schädigen können. Eine interessante Zusammenfassung dieser Thematik findet sich bei Pannu et al.. (Pannu und Nadim 2008)

Des Weiteren haben extra- und intrarenale Ursachen verschiedene Wirkung auf renale Strukturen. Dadurch lässt sich auf Organebene die Schädigung oft näher eingrenzen. So fasst Haller in seiner Übersichtsarbeit wie folgt zusammen: "Auf Organebene kann ein akutes Nierenversagen seine Ursache in verschiedenen Kompartimenten der Niere haben: in den großen Gefäßen (z.B. Thrombose, Kompression, Atherosklerose, Vaskulitis), in der Mikrozirkulation (z.B. Glomerulonephritis, Vaskulitis, Hypertonie, Kontrastmittel, Präeklampsie, Kollagenosen, hämolytisch-urämisches Syndrom), im tubulären Interstitium (z.B. interstitielle Nephritis, Infektionen, Tumordinfiltration) und im Tubulussystem im Sinne der ischämischen/ nephrotoxischen akuten Tubulusnekrose (z.B. Sepsis, Schock, Antibiotika, Kontrastmittel, Myo-/ Hämoglobin)." (Haller und Schelling 2000, S. 349–350) Als therapeutische Optionen bleiben dann neben der allgemeinen symptomatisch orientierten Intensivmedizin und der Behandlung der Grunderkrankung der Verzicht bzw. die strenge Indikationsstellung für nephrotoxische Substanzen sowie der Einsatz der Nierenersatztherapie (RRT). (Haller und Schelling 2000)

### **1.1.3. Die Dialyse zur Behandlung des akuten Nierenversagens**

Heutzutage gehört die apparative Nierenersatztherapie zur Standardtherapie der AKI Stadium 3 (AKI 3). Die erste am Menschen durchgeführte Dialysebehandlung erfolgte durch Georg Haas im Oktober 1924 in Gießen und dauerte 15 Minuten. Dieses Verfahren war jedoch für die therapeutisch- kurative Anwendung noch viel zu ineffektiv. Die erste Möglichkeit, die AKI 3 tatsächlich mittels RRT zu behandeln und eine effektive Elimination harnpflichtiger Substanzen zu erreichen, wurde von Willem Kolff in den Niederlanden entwickelt. Am 11. September 1945 glückte ihm erstmals eine erfolgreiche Behandlung einer 68-jährigen Patientin, die ein anurisches Nierenversagen im Rahmen einer schweren Cholezystitis entwickelt hatte. Sie wurde über mehrere Stunden dialysiert, die Nierenfunktion erholte sich vollständig. (Gottschalk und Fellner 1997)

Im Anschluss daran wurde diese Technik der Dialyse, die mittels einer semipermeablen Membran eine Entgiftung des Blutes vornimmt, immer weiter entwickelt. Auch heute noch wird die RRT mittels Dialyse an semipermeablen Membranen und/ oder mittels Filtration an Ultrafiltern durchgeführt. Eine gute Übersicht über die unterschiedlichen technischen Verfahren und ihre Vor- bzw. Nachteile geben Cerdá et al. an anderer Stelle. (Cerdá und Ronco 2009)

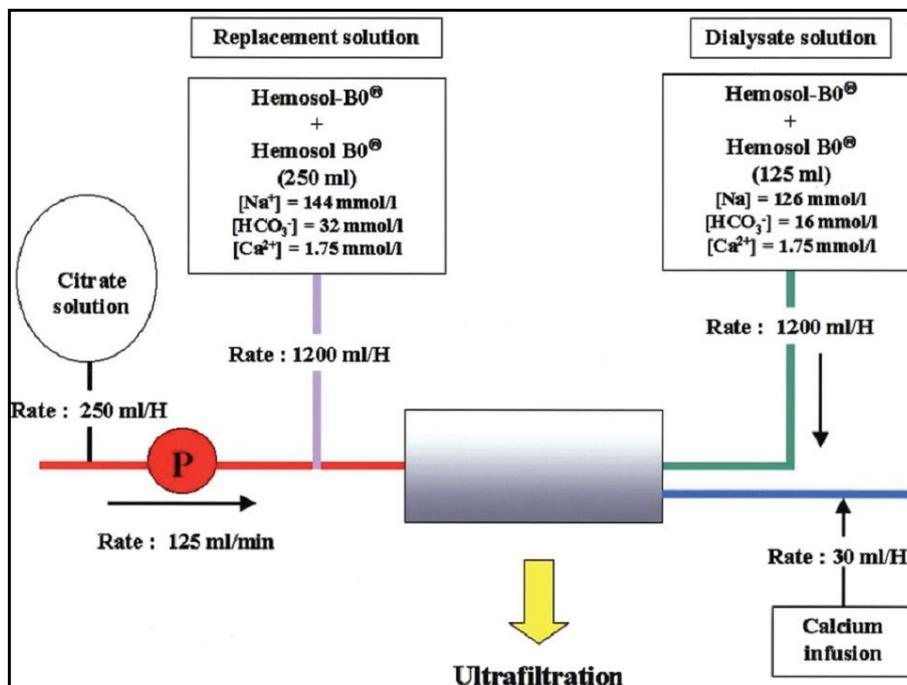
Die technische Entwicklung stellt uns heute extrem hoch entwickelte Geräte für die RRT zur Verfügung, mit denen die Kolff'sche Trommelniere nicht zu vergleichen ist. Dennoch arbeiten diese modernen Apparaturen immer noch nach den gleichen physikalischen-chemischen Grundprinzipien und auch heute noch ist im Grundsatz eines der elementaren Probleme zu lösen wie zu Beginn der Dialyse- Ära: da das Blut während der Therapie immer mit den Fremdoberflächen des Gerätes in Kontakt kommt, wodurch das Gerinnungssystem aktiviert wird, benötigt eine RRT in der Regel irgendeine Form der Antikoagulation.

#### **1.1.4. Die regionale Citrat- Antikoagulation**

Bei ersten, bereits 1914 von Abel, Rowntree und Turner durchgeführten, Tierversuchen zur Blutentgiftung mittels Celloidin- Schläuchen erfolgte die Gerinnungshemmung noch mittels des verhältnismäßig toxischen Hirudins, da Heparin noch nicht entdeckt war. Dieses wurde erst 1928 ebenfalls von Haas für diese Indikation eingeführt. (Gottschalk und Fellner 1997) Heute weiß man jedoch, dass unter Heparinabgabe zum Einen die Gefahr von Blutungskomplikationen steigt, zum anderen das Risiko, eine potentiell lebensbedrohliche „Heparin- induzierte Thrombozythopenie (HIT)“ zu entwickeln, besteht. (Finkel und Podoll 2009) Morita et al. beschreiben als eine Alternative zum unfraktionierten Heparin (UFH) allerdings schon 1961 erstmals die Möglichkeit, mittels regionaler Zugabe von Citrat in den arteriellen Schenkel des Dialysegerätes die Gerinnung nur dort zu inhibieren. (Morita et al. 1961)

Dieses Verfahren wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen weiterentwickelt. (Lohr et al. 1989; Flanigan et al. 1987) Allerdings beschreiben dann Mehta et al. meines Wissens erstmals den sicheren routinemäßigen klinischen Einsatz der regionalen Citrat- Antikoagulation (RCA) mittels 4-prozentiger Tri-Natriumcitrat- Lösung. (Mehta et al. 1990, S. 976–981) Dabei wird dem zuführenden Schenkel die citrathaltige Lösung zugesetzt. Dadurch bildet sich ein Chelatkomplex aus Citrat und Kalzium. Da Kalzium für die Blutgerinnung essentiell und als Chelat hierfür aber nicht mehr wirksam ist, wird somit die Blutgerinnung im extrakorporalen Dialysekreislauf unterdrückt. Das dem Körper fehlende Kalzium wird bei diesem Vorgehen dem Patienten separat mittels Infusion wieder systemisch zugeführt. (Mehta et al. 1990)

Allen RCA- Anwendungen war bis dahin aber gemeinsam, dass sie nicht mittels handelsüblicher Dialysegeräte und/ oder Dialyselösungen durchgeführt werden konnten, sondern stets Modifikationen der Geräte und speziell angefertigter Lösungen bedurften. Und es gab daher auch keine etablierten Behandlungsprotokolle, die für den klinischen Alltag umsetzbar waren und deren Sicherheit und Praktikabilität gezeigt werden konnte. Zunehmend wurden Verfahren gesucht, wie zumindest mit kommerziellen Lösungen eine RCA durchgeführt werden kann. Cointault et al. publizierten ein solches RCA- Verfahren unter Verwendung handelsüblicher Lösungen. Allerdings wurde auch bei diesem Verfahren das als Prädilution zugeführte Dialysat mittels einer nicht in das Dialysegerät integrierter Pumpe zugeführt und die Kalziumgabe erfolgte ebenfalls mittels einer Extra- Spritzenpumpe. (Cointault 2004) Dieses Verfahren ist in Abbildung 2 schematisch gezeigt.



**Abbildung 2: „Continuous Venovenous Hemodialysis“ mit handelsüblichen Lösungen**

aus (Cointault 2004, S. 173) mit Genehmigung der Herausgeber

Eine weitere Arbeitsgruppe konnte 2005 ebenfalls eine RCA mit handelsüblichen Lösungen durchführen, aber auch hier wurden extra Spritzenpumpen, die nicht in das Dialysegerät integriert waren, benötigt. (Egi et al. 2005)

An spezifischen Komplikationen der „Citratdialyse“ finden sich in diesen frühen Arbeiten Elektrolytstörungen wie Hypokalzämien und Hypernatriämien sowie metabolische Alkalosen. (Mehta et al. 1990; Cointault 2004)

Allerdings wird in all diesen Publikationen nicht speziell auf die Behandlung von Komplikationen bzw. auf die Wahl der entsprechenden Geräteeinstellungen eingegangen. Aus persönlichen Mitteilungen erfahrener Intensivmediziner, die solche frühen RCA-Therapien auch durchgeführt haben, wird berichtet, dass gerade die nicht integrativ in einem Gerät untergebrachten Pumpen immer wieder Ursache für Beinahekomplikationen oder auch tatsächliche Komplikationen waren. Wurde z.B. die RRT unterbrochen, aber vergessen, die extra Kalzium- Substitution ebenfalls zu unterbrechen, bestand stets die Gefahr einer relevanten Hyperkalzämie. (Träger 2011)

Morgera et al. publizierten dann meines Wissens erstmals einen standardisierten Behandlungsalgorithmus für die RCA unter Verwendung kommerzieller Lösungen, von dem sie zeigen konnten, dass er im untersuchten Patientengut ein hohes Maß an Sicherheit und Praktikabilität garantierte. (Morgera et al. 2009) Denn dabei wurden zwar zu Beginn der Studie die Patienten noch mittels alter Dialysegeräte mit extra Spritzenpumpen behandelt, im Verlauf wurden dann jedoch neu entwickelte Geräte mit integrierten Pumpen benutzt: "The treatment was performed using the multiFiltrate (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) in combination with two external infusion pumps for citrate and calcium infusion. At the end of the study period, the multiFiltrate Ci-Ca with integrated citrate and calcium pumps was also used. All treatments were done with the AV600S hemofilter, a 1.4 m<sup>2</sup> high-flux polysulfone dialyzer." (Morgera et al. 2009, S. 2020) Damit war erstmalig ein System verfügbar, das ein Höchstmaß an Praktikabilität und Sicherheit für die RCA zur Verfügung zu stellen schien.

## **1.2. Fragestellung**

### **1.2.1. Untersuchtes Therapieverfahren**

Allerdings fehlte weitere Evidenz, dass dieses Verfahren unter Verwendung eines solchen integralen Dialysegerätes mit diesem Behandlungsalgorithmus auch in anderen Kliniken als den spezialisierten nephrologischen Einrichtungen der Entwickler- Arbeitsgruppe

sicher und praktikabel eingesetzt werden kann. Auch wenn in der Zwischenzeit im Rahmen einer Promotionsarbeit mittels einer prospektiven Observationsstudie die Sicherheit der RCA mit diesem Gerät, dem Dialysegerät „multiFiltrate Ci-Ca“ der Firma Fresenius Medical Care, Deutschland, und diesen Behandlungsvorgaben in einem operativen Patientengut einer universitären Intensivstation gezeigt werden konnte, so lag der Fokus der dort vorgelegten Arbeit auf der Sicherheit der kontinuierlichen Nierenersatztherapie (continuous renal replacement therapy, CRRT) mit RCA bei Patienten mit Leberversagen. (Brett 2010)

In der hier vorgelegten Arbeit wurde, anders als in den vorangegangenen Arbeiten, die Prozessqualität anhand von Kennzahlen wie Filterlaufzeit und Inzidenz vom Sollwert abweichender Parameter beurteilt, aber auch durch die sogenannte „Protokolltreue“. Also anhand des Befolgens dezidierter Vorgaben für die Änderung der Geräteeinstellung als Reaktion auf gemessene Laborparameter im Sinne eines festgelegten Behandlungsalgorithmus. Wir stellten uns die Frage, ob denn der vorgegebene Behandlungsalgorithmus tatsächlich unter den Rahmenbedingungen einer Intensivstation mit 18 Betten auch eingehalten werden kann und wie oft es zu Komplikationen kommt, die trotz Einhaltung des Behandlungsalgorithmus auftreten, aber auch wie oft von vorgegebenen Behandlungsplänen im Rahmen der CVVHD mit RCA (RCA- CVVHD) im klinischen Alltag abgewichen wird und welche Konsequenzen bzw. Komplikationen daraus erwachsen. Das heißt, im Einzelnen wurden folgende Fragen zu verschiedenen Fragenkomplexen untersucht:

### **1.2.2. Patientensicherheit an Hand der Homöostase**

- Wie häufig treten folgende Störungen der Patientenhomöostase auf:
  - Hypo- oder Hyperkalzämie?
  - Davon schwere Hypo- oder Hyperkalzämie?
  - Azidose oder Alkalose?
  - Davon schwere Azidose oder Alkalose?
  - Basenüberschuss bzw. Basenmangel?
  - Davon schwerer Basenüberschuss oder -mangel?
- Wie häufig wird auf diese Abweichungen von den Sollwerten
  - richtig, d.h. gemäß Behandlungsalgorithmus (siehe unten) reagiert?
  - nicht richtig oder gar nicht reagiert?

- Wie häufig verschlechtert sich die Störung nach falscher oder fehlender Anpassung der Geräteeinstellung?

### 1.2.3. Prozessqualität

Um die Gerinnung im Dialysegerät wirkungsvoll zu unterbinden und dadurch eine Gerinnungselbstbildung im Gerät zu verhindern, ist eine ausreichende niedrige Kalziumkonzentration im Gerät notwendig. Dies ist zum einen ebenfalls ein Faktor zur Erhöhung der Patientensicherheit, da jeder Filterverschluss einen Blutverlust für den Patienten bedeutet, zum anderen ist dies jedoch auch eine Frage der Wirtschaftlichkeit, da eine längere Filterlebensdauer niedrigere Kosten bedeutet.

Daher stellen sich auch noch Fragen in Hinblick auf die Güte der Antikoagulation im Gerät:

- Wie häufig treten Störungen der Antikoagulation im Gerät im Sinne von Abweichung vom Sollwert der Kalziumkonzentration hinter dem Filter auf?
- Wie häufig wird auf diese Abweichungen von den Vorgaben
  - richtig, d.h. gemäß der Algorithmen reagiert?
  - nicht richtig oder gar nicht reagiert?
- Wie häufig verschlechtert sich die Störung nach falscher oder fehlender Anpassung der Geräteeinstellung?
- Wie nahe kommt die mittlere Filterlaufzeit der vom Hersteller vorgegebenen maximalen Filterlaufzeit von 72 Stunden?
- Wie viele Filter erreichen nicht die erlaubte maximale Laufzeit, und warum?
- Wie lang war die Zeit der tatsächlich durchgeführten RCA- CVVHD?

Ein generelles Maß für die Prozessqualität der CRRT stellt der Anteil der Behandlung des Patienten dar, in der eine AKIN 3 vorliegt, aber keine RRT erfolgt. Daher wurde auch noch folgende Frage untersucht:

- Wie hoch war die „Down- Time“ als Zeitspanne, in der eine Indikation zur RCA- CVVHD bestand, diese jedoch nicht durchgeführt wurde?

#### **1.2.4. Therapieüberwachung**

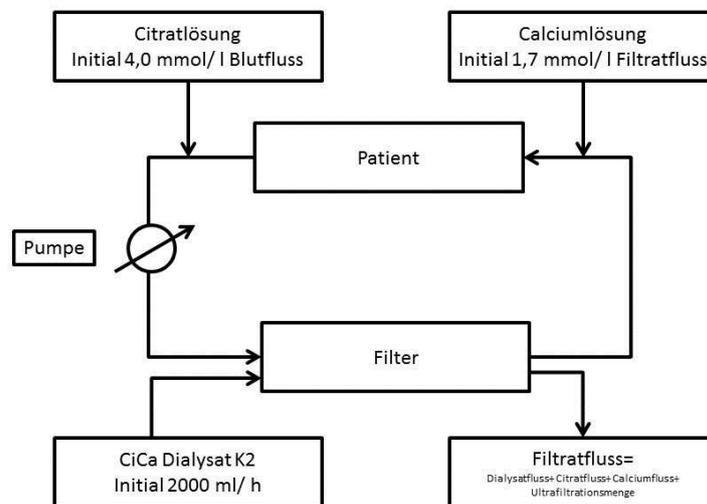
Es gibt dezidierte Empfehlungen, in welchen Abständen welche laborchemischen Bestimmungen mindestens erfolgen sollten, um eine sichere Therapie zu gewährleisten und um auf Änderungen ausreichend schnell reagieren zu können. Diese Empfehlungen wurden in eine Anweisung für die Intensivstation umgesetzt, nach der zu verfahren ist. Dieses Therapiemonitoring betreffend wurden die Dialyseprotokolle noch auf folgende Fragestellung hin ausgewertet:

- Wurden alle notwendigen Werte innerhalb der empfohlenen Zeiträume gemessen bzw. wie viele Messungen erfolgten verspätet oder gar nicht?

## 2. Material und Methodik

### 2.1. Grundlagen und Behandlungsempfehlungen

Seit 2007 wird am Universitätsklinikum Ulm in der klinischen Routine das gleiche System, mit dem Morgera et al. ihre Untersuchung vervollständigten, eben das Dialysegerät „multi-Filtrate Ci-Ca“ der Firma Fresenius Medical Care, eingesetzt. Anhand Abbildung 3 kann man erkennen, an welcher Stelle des Dialysekreislaufes dieses Geräts Citrat bzw. Kalzium zugegeben werden und auf welche Durchflussraten sich die zugegebene Menge jeweils bezieht.



**Abbildung 3: Schema einer kontinuierlichen veno- venösen Hämodialyse mit Regionaler Citratantikoagulation**

modifiziert nach (Brett 2010, S. 21), mit freundlicher Genehmigung von Fresenius Medical Care.

*Erläuterungen Abbildung 3: Gezeigt ist der schematische Aufbau des Dialysegerätes „multiFiltrate Ci-Ca“, mit dem alle Dialysen durchgeführt wurden. Angegeben sind auch grundlegende Dosierungsangaben bzw. Vorschläge für Grundeinstellungen.*

Das Blut wird dem Patienten aus einem venösen Gefäß pumpengetrieben entnommen. In diesem Schenkel wird vor dem Filter Citratlösung zugesetzt. Diese bindet dort wie erwähnt das vorhandene Kalzium in einem Chelatkomplex. Kalzium wird auch aufgrund der Kalzium-

freien Dialysatlösung mit dem Ultrafiltrat entfernt. Das dadurch fehlende Kalzium wird nach dem Dialysefilter dem Blut mittels Kalzium- Substitutionslösung wieder zugeführt. Der Patientenorganismus setzt dann aus dem im Dialysegerät gebildete Chelatkomplex vor allem in der Leber wieder Kalzium frei. Das substituierte Kalzium muss somit nur das „abdialysierte“ Kalzium ersetzen.

Der dafür von Morgera entwickelter Behandlungsalgorithmus wird vom Gerätehersteller mit dem Gerät als Handlungsanweisung zur Verfügung gestellt. Diese Anweisung ist in Tabelle 1 gezeigt.

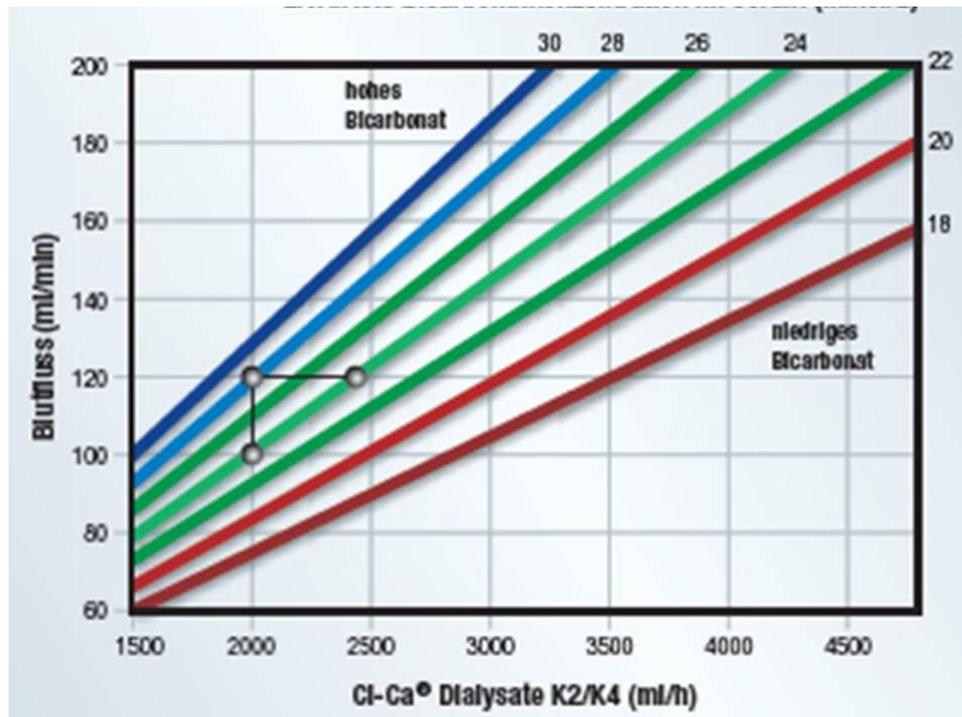
**Tabelle 1: Detaillierter Behandlungsalgorithmus zur Einstellung der Kalziumdosierung am Dialysegerät „multiFiltrate Ci-Ca“ zur Verwendung mit Regionaler Citrat Antikoagulation**

Systemisches iCa [mmol/ l]	Änderung der Ca <sup>++</sup> - Dosis (Kalzium/ Filtrat)	Anmerkung
> 1,45	Substitutionsrate - 0,6 mmol/l	Arzt informieren
1,31- 1,45	Substitutionsrate - 0,4 mmol/l	
1,21- 1,30	Substitutionsrate - 0,2 mmol/ l	
1,12- 1,20	keine Änderung	Sollwert
1,05- 1,11	Substitutionsrate + 0,2 mmol/ l	
0,95- 1,04	Substitutionsrate + 0,4 mmol/l	
< 0,95	Substitutionsrate + 0,6 mmol/l	Arzt informieren

Tabelle 1: modifiziert nach (Morgera 2006), mit freundlicher Genehmigung der Fresenius Medical Care.

*Erläuterung Tabelle 1: Abhängig vom gemessenen ionisierten Kalzium im Patientenblut wird die Substitutionsrate durch das Pflegepersonal geändert. Bei extremen Werten ist ein Arzt zu informieren. iCa= ionisiertes Kalzium im Patientenserum. Ca<sup>++</sup>- Dosis: Substitutionsrate der Ca<sup>++</sup>- Lösung pro Liter Filtrat.*

Für die Behandlung von Azidose und Alkalose fehlt eine solche Handlungsanweisung. Hier wird auf der untersuchten Station zum prinzipiellen Vorgehen ein Nomogramm verwendet. Dieses ist in Abbildung 4 zu sehen.



**Abbildung 4: Erwartete Bicarbonatkonzentration im Serum in Abhängigkeit von Dialysat- und Blutfluss**

Abb.4 aus (Morgera 2006, S. 13), mit freundlicher Genehmigung der Fresenius Medical Care.

*Erläuterung Abbildung 4: Blutfluss= Blutfluss durch das Dialysegerät in [ml/min], Ci-Ca Dialysate K2/K4: Flussrate der Dialysatflüssigkeit im Dialysegerät in [ml/h]. Die farbigen Linien geben die für ein Verhältnis Blutfluss/ Dialysatfluss erwartete Bicarbonatkonzentration in [mmol/ l] wieder. Daraus kann die erwartete Änderung des Bicarbonat bei einer Änderung eines der beiden Parameter abgelesen werden.*

Für die Regionale Antikoagulation wird vom Hersteller auch ein von Morgera et al. entwickelter weiterer Algorithmus zur Einstellung der Kalziumkonzentration im Gerät angegeben.

**Tabelle 2: Detaillierter Behandlungsalgorithmus zur Einstellung der Citratdosierung am Dialysegerät „multiFiltrate Ci-Ca“ zur Regionalen Citrat Antikoagulation**

postFilterCa [mmol/l]	Änderung Citratdosis (Citrat/ Blut)	Anmerkung
> 0,45	Citratdosis + 0,3 mmol/l	Arzt informieren
0,41-0,45	Citratdosis + 0,2 mmol/l	
0,35-0,40	Citratdosis + 0,1 mmol/l	
0,25-0,34	keine Änderung	Sollwert
0,20-0,24	Citratdosis - 0,1 mmol/l	
0,15-0,19	Citratdosis - 0,2 mmol/l	
< 0,15	Citratdosis - 0,3 mmol/l	Arzt informieren

Modifiziert nach (Morgera 2006), mit freundlicher Genehmigung der Fresenius Medical Care. *Erläuterung Tabelle 2: Abhängig vom gemessenen ionisierten Kalzium im Dialysegerät wird die zugegebene Citratmenge durch das Pflegepersonal geändert. Bei extremen Werten ist ein Arzt zu informieren. postFilterCa= ionisiertes Kalzium im Dialysesystem hinter dem Filter. Citratdosis: Pro Liter Blutfluss zugegebene Menge an Citrat.*

Diese Behandlungsalgorithmen bzw. Normogramme sind für meine Untersuchung die Grundlage, um die Anpassung der Geräte an die laborchemischen Befunde zu bewerten. Sie nehmen somit eine zentrale Stellung in der Begutachtung der Prozessqualität ein.

## 2.2. Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien

Es handelt sich bei der hier vorgelegten Arbeit um eine retrospektive Analyse anonymisierter Dialyseprotokolle, die im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung auf einer anästhesiologisch geführten, operativen Intensivstation angelegt worden waren. Aufgrund der anonymisierten Daten, sowie des retrospektiven Ansatzes bei ohnehin vorliegenden Daten, wurde keine Genehmigung der Ethikkommission eingeholt.

Es wurde das Archiv eines einzigen Behandlungsjahres ausgewertet. Damit wurden alle Protokolle eingeschlossen, die eine chronologisch vollständige Dialysebehandlung eines Patienten

ten mit dem Behandlungsende in 2010 dokumentierten. Der Start der Behandlung und somit auch der Start der stets im Rahmen der CRRT durchgeführten RCA- CVVHD konnte bereits im Jahr 2009 erfolgt sein. Unvollständige Protokollsätze, bei denen entweder der Start oder das Ende der Behandlung nicht eindeutig dokumentiert waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

## **2.3. Erhobene Parameter**

### **2.3.1. Patientenkollektiv**

Auf den anonymisierten Dialyseprotokollen sind die Patienteninitialen, das Geschlecht, das Geburtsdatum sowie eine kategorisierte Indikation zur CRRT vermerkt. Anhand der vorliegenden Dialyseparameter wurden daraus folgende Daten ermittelt:

- Geschlecht sowie Alter des Patienten zu Beginn der ersten CVVHD
- Indikation zur CVVHD
- Datum und Uhrzeit der einzelnen Eintragungen im Protokoll, dadurch
- Beginn und Ende der RCA- CVVHD jedes Patienten.

### **2.3.2. Therapieeinstellung**

Zu den jeweiligen Zeitpunkten wurden folgende Werte dokumentiert:

An Geräteeinstellungen wurden:

- Blutfluss [ml/ min]
- Substitutionsrate an Citrat [ml/ l Blutfluss]
- Zugaberate an Kalzium [mmol/ l Filtratfluss]
- Flussrate Dialysat [ml/ h]

dokumentiert, soweit diese auf den Protokollen vermerkt waren.

### **2.3.3. Laborchemische Messwerte**

An Laborwerten wurden:

- Konzentration von ionisiertem Kalzium im Patientenblut (iCa) [mmol/l]
- Konzentration an ionisiertem Kalzium im Dialysegerät hinter dem Dialysefilter (postFilterCa) [mmol/l]

- Konzentration des gesamten Kalziums im Patientenblut (gesCa) [mmol/l]
- pH- Wert und Base- Excess (pH und BE) [dimensionslos; mmol/l]

dokumentiert, soweit diese auf den Protokollen vermerkt waren.

Von der Norm abweichende Messwerte wurden wie folgt definiert:

**Tabelle 3: Begriffsdefinitionen**

Parameter	Einheit	Bereich	Bezeichnung
iCa	mmol/l	0,95-1,04	milde ionisierte Hypokalzämie
iCa	mmol/l	<0,95	schwere ionisierte Hypokalzämie
iCa	mmol/l	1,31-1,45	milde ionisierte Hyperkalzämie
iCa	mmol/l	>1,45	schwere ionisierte Hyperkalzämie
gesCa	mmol/l	< 2,1	Hypokalzämie
gesCa	mmol/l	> 2,6	Hyperkalzämie
iCa und gesCa	mmol/l	< 1,05 und < 2,1	echte Hypokalzämie
iCa und gesCa	mmol/l	> 1,30 und > 2,6	echte Hyperkalzämie
pH	Dimensionslos	7,2-7,34	milde Azidose
pH	Dimensionslos	< 7,2	schwere Azidose
pH	Dimensionslos	7,46- 7,50	milde Alkalose
pH	Dimensionslos	> 7,50	schwere Alkalose
BE	mmol/l	+2,1 bis +5	milder Basenüberschuss
BE	mmol/l	> +5	schwerer Basenüberschuss
BE	mmol/l	-5 bis -2,1	milder Basenmangel
BE	mmol/l	< -5	schwerer Basenmangel
postFilterCa	mmol/l	0,15- 0,19	milde Hypokalzie
postFilterCa	mmol/l	< 0,15	schwere Hypokalzie
postFilterCa	mmol/l	0,41-0,45	milde Hyperkalzie
postFilterCa	mmol/l	>0,45	schwere Hyperkalzie

*Erläuterungen Tabelle 3: iCa= ionisiertes Kalzium im Patientenserum, gesCa: Gesamtes Kalzium im Patientenserum, BE= Base Excess, postFilterCa= Konzentration des im Dialyseggerät bestimmten ionisierten Kalziums.*

Die Kalzium- Messwerte im Dialysesystem werden als „postFilterCa“ benannt, da sie aus hinter dem Dialysefilter gewonnenen Blutproben bestimmt wurden. Für Abweichungen des postFilterCa von der Norm im Rahmen der RCA wurden die Begriffe „Hypo- und Hyperkalzie“ verwendet.

### **2.3.4. Therapieprotokoll und Protokollfehler**

Bei den Erwartungen zur Behandlung von Normwertabweichungen wurde für das iCa sowie für das postFilterCa eine Reaktion gemäß der Angaben der Tabellen 1 und 2 gefordert.

Unveränderte Geräteeinstellungen oder Änderungen der Einstellungen in anderer Höhe als in den Tabellen vorgegeben, wurden als „Protokollfehler“ definiert. Es wurde jeweils die Anzahl der gemachten Protokollfehler sowie die Auswirkung auf den nächsten folgenden Messwert erhoben.

Für die Behandlung der Alkalose bzw. der Azidose wurde eine Änderung entweder des Blutflusses oder auch des Dialysatflusses analog der Vorgaben aus Abbildung 4 erwartet, also bei einer Azidose eine Reduktion des Dialysatflusses oder eine Steigerung des Blutflusses, bei einer Alkalose eine analog gegen gerichtete Änderung eines der beiden Parameter oder eine Kombination aus beiden. Allerdings kann eine schwere Störung des Säure- Basenhaushaltes auch Zeichen der Erkrankungsschwere sein bzw. insbesondere kann eine schwere Azidose ein Symptom der Erkrankung sein, welches durch die RCA-CVVHD therapiert werden soll.

Daher wird zur Definition eines „Protokollfehlers“ bzw. zur Forderung der Behandlung von Alkalosen oder Azidosen gefordert, dass die jeweilige Abweichung vom Sollwert in der vorangegangenen Bestimmung weniger schwer ausgeprägt war, als in der aktuellen Messung. Wenn also z.B. zum Zeitpunkt X der pH- Wert 7,20 betrug, bei der nächsten Abnahme zum Zeitpunkt X+1 aber bereits 7,21, dann wurde es nicht als Protokollfehler gesehen, wenn keine Anpassung der Laufraten erfolgte. Wäre zum Zeitpunkt X+1 jedoch der pH- Wert 7,19 gewesen worden, so wäre nun eine Anpassung der Laufraten zu fordern gewesen, anderenfalls würde ein Protokollfehler vermerkt werden.

### **2.3.5. Therapiemonitoring**

Die Vorgaben, in welchen zeitlichen Abständen die Messwerte erhoben werden sollten, gelten im „Steady State“, also wenn die Therapie bereits etabliert ist und sich Konzentrationen der unterschiedlichen Kompartimente bereits ausgeglichen haben. Somit sind dies alles maximale Zeitintervalle, die jederzeit unterschritten werden können. Die längsten erlaubten Intervalle zwischen zwei Messungen sind in Tabelle 4 zu sehen:

**Tabelle 4: Übersicht über die Mindestanforderungen zum Therapiemonitoring**

Messwert	Bestimmung	Beginn	wie lange
iCa	mindestens alle 6h	sofort	gesamte CVVHD
pH/ BE	mindestens alle 6h	sofort	gesamte CVVHD
postFilterCa	mindestens alle 8h	sofort	gesamte CVVHD
gesCa	1 mal pro Behandlungstag	ab Tag 2	nicht mehr am letzten Tag

*Erläuterung Tabelle 4: iCa= Konzentration des ionisierten Kalziums im Patientenblut, BE= Base Excess, postFilterCa= Konzentration des im Dialysesystem bestimmten ionisierten Kalziums, gesCa= Konzentration des gesamten Kalziums im Patientenblut.*

Zur Beurteilung der Prozessqualität der RCA- CVVHD wurde untersucht, in welchen zeitlichen Abständen die jeweiligen Werte in den Dialyseprotokollen tatsächlich dokumentiert worden waren. Bei Abweichungen von den Vorgaben wurde dies vermerkt. War ein verlängertes Intervall jedoch durch eine Therapieunterbrechung wegen irgendeiner Intervention oder eines Filterwechsels verursacht, so wurde diese zeitliche Differenz nicht bewertet.

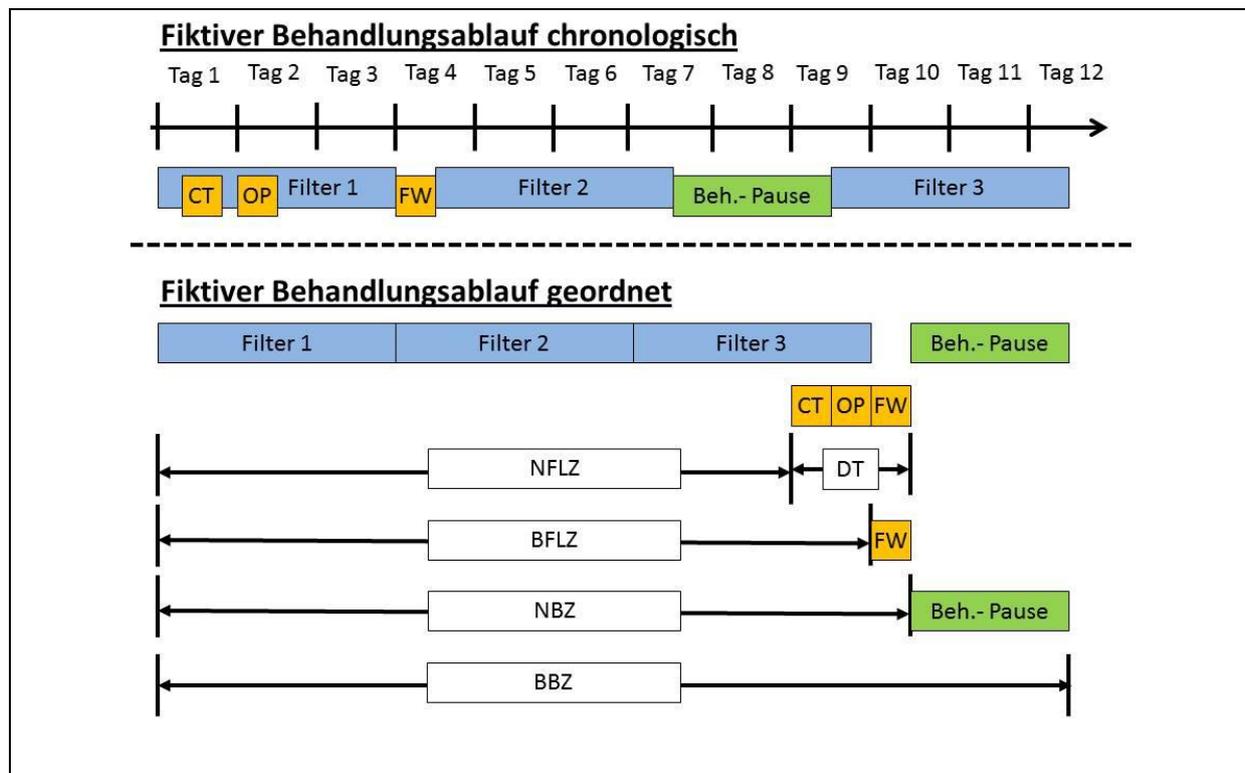
Für die Messung des gesCa stellt sich die Situation etwas anders da: es wurde nicht der zeitliche Abstand gewertet, sondern, ob mindestens einmal pro Behandlungstag, an dem gemäß Tabelle 4 eine Messung zu fordern wäre, überhaupt ein Wert erhoben wurde. Dabei wurde ein Behandlungstag dann als letzter Tag der Therapie betrachtet, wenn eine folgende Therapieunterbrechung länger als 24 Stunden dauerte. Ein auf eine solche Therapieunterbrechung folgende Tag mit erneuter RCA- CVVHD wurde dann als neuer Starttag gewertet, an dem ebenfalls kein gesCa gefordert wird.

### **2.3.6. Therapiedauer und Filterlaufzeiten**

Zunächst wurde die Brutto- Behandlungszeit (BBZ) definiert als Zeitraum vom ersten bis zum letzten überhaupt dokumentierten Wert aller Dialyseprotokolle eines Patienten. Davon wurden Unterbrechungen von größer- gleich 24 Stunden Dauer abgezogen um die Netto- Behandlungszeit zu ermitteln (NBZ). Dies entspricht der Zeit, in der offensichtlich eine Indikation zur RRT bestand. Von der NBZ wird die Brutto- Filterlaufzeit (BFLZ) unterschieden. Dies ist die Zeit, in der während der NBZ ein Dialysegerät mit Filter für den Patienten aufgebaut war. Allerdings kann diese Zeit noch durch Pausen für therapeutische

oder diagnostische Eingriffe unterbrochen sein, die dann jedoch stets kürzer als 24 Stunden sein müssen. Die Dauer dieser Unterbrechungen wird von der BFLZ abgezogen, um die Netto- Filterlaufzeit (NFLZ) zu ermitteln. Diese entspricht somit der tatsächlichen Behandlungszeit, in der wirklich am Patienten eine RCA- CVVHD durchgeführt wurde. Um jedoch eine Verwechslung mit der oben definierten BBZ und NBZ zu vermeiden, wird weiterhin von BFLZ und NFLZ gesprochen werden.

Die „Down- Time“ (DT) ist die NBZ als Zeitspanne, in der eine Indikation für die RCA- CRRT bestand minus der NFLZ als der Zeit, in der diese tatsächlich stattgefunden hat.



**Abbildung 5: Graphische Veranschaulichung einer fiktiven Behandlung**

*Erläuterung Abbildung 5: Nicht maßstabsgetreue Darstellung einer fiktiven RCA- CVVHD- Behandlung. Tag 1-12= Zeit vom ersten Eintrag RCA- CVVHD im Dialyseprotokoll bis zum letzten, Filter 1-3= verwendete Filter, CT= Unterbrechung für  $CT < 24h$ , OP= Unterbrechung für  $OP < 24h$ ; FW= Unterbrechung für Filterwechsel  $< 24 h$ , Beh.- Pause= Unterbrechung jeglicher Ursache  $\geq 24 h$ . DT= Down- Time, BFLZ= Brutto- Filterlaufzeit, NFLZ= Netto- Filterlaufzeit, BBZ= Brutto- Behandlungszeit, NBZ= Netto- Behandlungszeit.*

---

## 2.4. Statistik, Software und Verarbeitung

Alle Daten wurden in ein Tabellenblatt in Microsoft Excel 2010<sup>®</sup> (Microsoft Corporation, USA) eingegeben. Statistischen Auswertungen (Mittelwert (MW), Median (Med), Standardabweichung (SD), Maximum (Max), Minimum (Min)) erfolgten mit den Formeln der Excel-Software, Kaplan-Meier-Kurven und Interquartilenabstand (IQA) wurden mit Excel-Add-in WinSTAT<sup>®</sup> (Robert K. Fitch) erstellt. Für die statistische Testung des postFilterCa-Wertes wurde ein t-Test für unverbundene Stichproben mittels WinStat durchgeführt, nachdem die Daten mit derselben Software auf Normalverteilung getestet worden waren. Eine statistische Signifikanz wurde angenommen bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientenkollektiv und applizierte Therapie

##### 3.1.1. Patientenpopulation

Es konnten für den Zeitraum vom 05.12.2009 bis zum 13.11.2010 die vollständigen Daten von 42 Patienten ausgewertet werden. Dabei handelte es sich um 28 männliche und 14 weibliche Patienten. Der MW des Alters betrug zu Beginn der CVVHD 64,9 Jahre (Max= 83,4a und Min= 22,1a, SD  $\pm$  12,3a). 7 Datensätze waren unvollständig und wurden nicht ausgewertet.

Über die Häufigkeit der Indikationen zur RCA- CVVHD gibt Tabelle 5 Auskunft:

**Tabelle 5: Indikationen zur Nierenersatztherapie**

Ursache AKIN 3	abs. Häufigkeit	rel. Häufigkeit
AoC RF	4	0,10
Sepsis	20	0,48
Periop bei CRF	4	0,10
OP	5	0,12
Sonstiges	9	0,21
Summe	42	1

*Erläuterung Tabelle 5: Patienten mit Nierenversagen auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm, AKIN 3= Akutes Nierenversagen Stadium 3 (Indikation zur CRRT), abs. Häufigkeit= absolute Häufigkeit, rel. Häufigkeit= relative Häufigkeit, AoC RF= Acute on chronic Renal Failure, Periop bei CRF= perioperative Dialysebehandlung bei bereits präoperativ vorbestehender dialysepflichtiger Nierenerkrankung, OP= postoperatives akutes Nierenversagen.*

### 3.1.2. Behandlungszeiten und Filterdaten

Alle Behandlungen wurden mit dem Gerät „multiFiltrate Ci-Ca“ der Firma Fresenius Medical Care, Deutschland, durchgeführt. Es kamen auch nur die originalen Filtersysteme und Lösungen zum Einsatz:

- Filter: Ultraflux AV 1000S
- Natrium Citrate 4% 1000 ml, Fresenius Kabi AG, Deutschland
- Kalziumchlorid 1 Normal (0,5M) 1000 ml, Serag Wiessner KG, Deutschland
- CiCa Dialysat K2 5000 ml, Fresenius Medical Care, Deutschland
- Isotone Natriumchloridlösung (NaCl 0,9%) 1000ml, B Braun, Melsungen

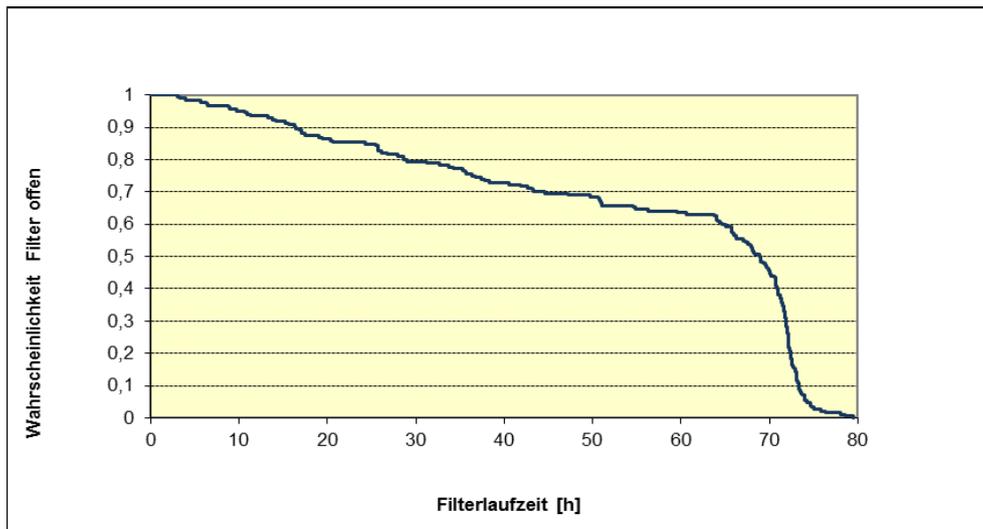
Bei der RCA- CVVHD- Behandlung der 42 Patienten wurden insgesamt 184 Filter verbraucht. Dabei wurden im MW pro Patient 4,48 Filter (SD  $\pm$ 4,45; Med= 2; Max= 22; Min= 1) verwendet. Die Summe aller BFLZ betrug 10 235,52 und die der NFLZ 10 073,02 Stunden. Eine tabellarische Übersicht über die Werte der einzelnen Dialysefilter gibt folgende Tabelle:

**Tabelle 6: Filterlaufzeiten**

Filter	Filterlaufzeit [hh:mm]					
	MW	Med	IQA	Max	Min	SD
BFLZ	55:37	69:00	36,4- 72,0	79:30	3:00	22:37
NFLZ	54:44	67:12	36,4- 71,7	79:30	3:00	22:19

*Tabelle 6: Angaben für 184 Filter zur kontinuierlichen Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm. BFLZ= Bruttofilterlaufzeit: Die Zeit vom Start des einen Filter bis zum Filterwechsel oder Therapieende inklusive aller Unterbrechungen. NFLZ= Nettofilterlaufzeit: BFLZ abzüglich aller dokumentierter Unterbrechungen. IQA= Interquartilenabstand 25.-75. Quartile. Max= Maximum, Min= Minimum, SD= Standardabweichung.*

Die Kaplan-Meier- Kurve für die Filterlaufzeit ist in Abbildung 6 zu sehen. Diese gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der nach einer bestimmten Laufzeit (in Stunden) ein einzelner Filter noch offen und in Betrieb ist.



**Abbildung 6: Kaplan- Meier- Kurve für die Lebensdauer der Dialysefilter**

*Erläuterung Abbildung 6: Angaben für 184 Filter zur kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm.*

Bei 10 Filtern war ein Filterverschluss oder eine Erhöhung des Transmembranösen Drucks (TMP) als vorzeitige Abbruchursache angegeben. Eine Erhöhung des TMP bedeutet, dass zunehmend mehr Filterporen verschlossen sind, dies ist ein Anzeichen für einen beginnenden Filterverschluss durch Thrombenbildung. Bei 17 Filtern wurden auf dem Dialyseprotokoll ein anderes technisches oder medizinisches Problem oder eine Verlegung des Patienten auf eine andere Station bzw. in ein anderes Krankenhaus als Grund für einen vorzeitigen Filterwechsel oder Therapieabbruch vermerkt. Bei 5 Patienten ist das Versterben unter der Therapie vermerkt. Bei 16 Fällen ist kein Grund für das vorzeitige Ende der RCA- CVVHD angegeben.

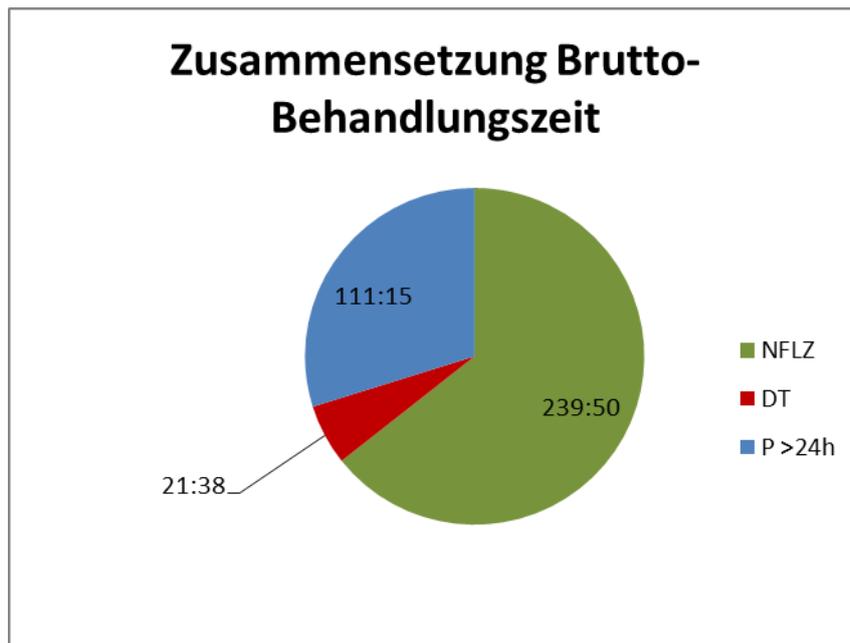
Eine Übersicht über die Behandlungszeiten ist in Tabelle 7 gegeben.

**Tabelle 7: Übersicht über die Behandlungszeiten**

	Behandlungszeit [hh:mm]				
	MW	Med	Max	Min	SD
BBZ	372:44	145:17	3194:55	11:15	554:35
NBZ	261:29	145:17	1350:20	11:15	289:04
BFLZ	243:41	132:10	1200:47	11:15	261:34
NFLZ	239:50	131:12	1194:42	11:15	258:50
DT	21:38	5:25	155:38	0:00	31:40
DT / NBZ (%)	5,98	6,22	22,54	0,00	5,53

*Erläuterungen Tabelle 7: Angaben für Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm. BBZ= Bruttobehandlungszeit, NBZ= Nettobehandlungszeit, BFLZ= Brutto- Filterlaufzeit, NFLZ= Netto- Filterlaufzeit, DT= Down- Time, DT/ NBZ= Prozentualer Anteil der Down- Time an der NBZ.*

In Abbildung 7 wird graphisch veranschaulicht, wie sich die mittlere BBZ auf die unterschiedlichen Zeitabschnitte gemäß Abbildung 5 verteilt.



**Abbildung 7: Anteile der einzelnen Zeitabschnitte an der mittleren Brutto- Behandlungszeit**

*Erläuterungen Abbildung 7: Übersicht über die Aufteilung der Behandlungszeiten der kontinuierlichen Nierenersatztherapie für Patienten einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm. Angegeben ist jeweils der Mittelwert. NFLZ= Netto- Filterlaufzeit, P> 24h= Unterbrechung durch Pausen länger als 24 Stunden, DT= Down-Time.*

## 3.2. Therapie

### 3.2.1. Messwerte

#### 3.2.1.1. Anzahl der Messwerte

Eine Übersicht über die Anzahl der im Protokoll dokumentierte Geräteeinstellungen und Messungen ist in Tabelle 8 aufgeführt, die Häufigkeit der verschiedenen Messwerte inner- bzw. außerhalb der vorgegebenen Sollwerte ist auf den folgenden Seiten von Tabelle 9 bis Tabelle 12 gezeigt.

**Tabelle 8: Anzahl aller dokumentierter Messwerte bzw. Geräteeinstellungen**

Messwert	N	Einstellung	N
iCa	1694	Blutfluss	1875
postFilterCa	1510	Dialysatfluss	1876
gesCa	178	Citratzugabe	1875
pH	1680	Ca- Zugabe	1874
BE	1675		

*Erläuterungen Tabelle 8: Angaben für Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm. iCa = Konzentration ionisiertes Kalzium im Patientenblut, postFilterCa= Konzentration ionisiertes Kalzium im Dialysesystem hinter dem Filter, gesCa= Konzentration des gesamten Kalziums im Patientenblut. Einstellung= Anzahl der für dokumentierten Geräteeinstellungen für den jeweiligen Parameter.*

### 3.2.1.2. Kalzium- Werte im Patientenblut

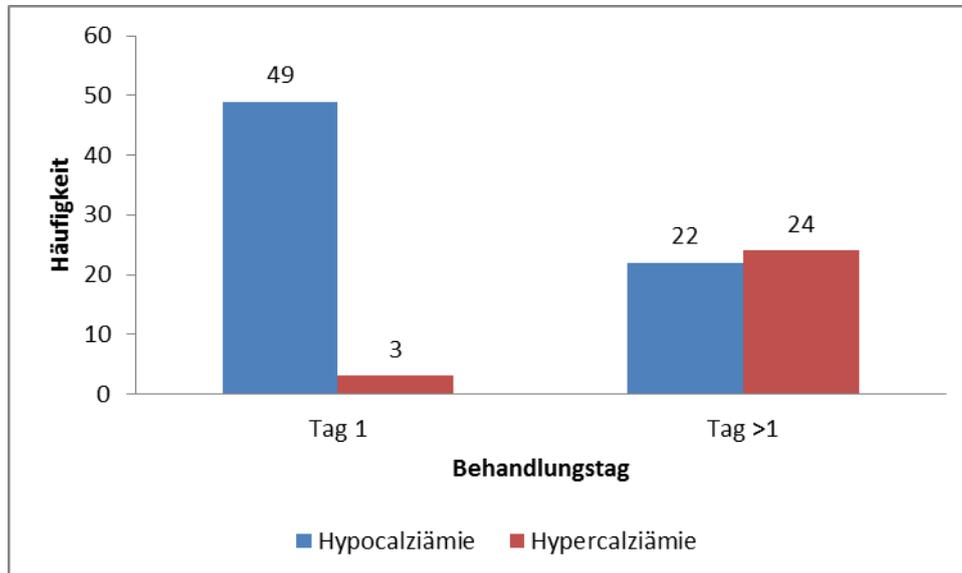
Die Ergebnisse für den Messwert des iCa sind im Folgenden dargestellt

**Tabelle 9: Häufigkeit der Messwerte für die Konzentration des ionisierten Kalziums im Patientenblut**

iCa: Anzahl an Messergebnissen im Bereich						
<0,95	0,95-1,04	1,05-1,11	1,12-1,20	1,21-1,30	1,31-1,45	>1,45
20	51	220	982	394	20	7

*Erläuterung Tabelle 9: Dokumentierte Messwerte bei Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm. iCa= Messung der Konzentration des ionisierten Kalziums im Patientenblut. Die Bereiche bezeichnen jeweils mmol/ l. Schwere Abweichungen vom Sollwert sind rot, weniger schwere rosa gekennzeichnet.*

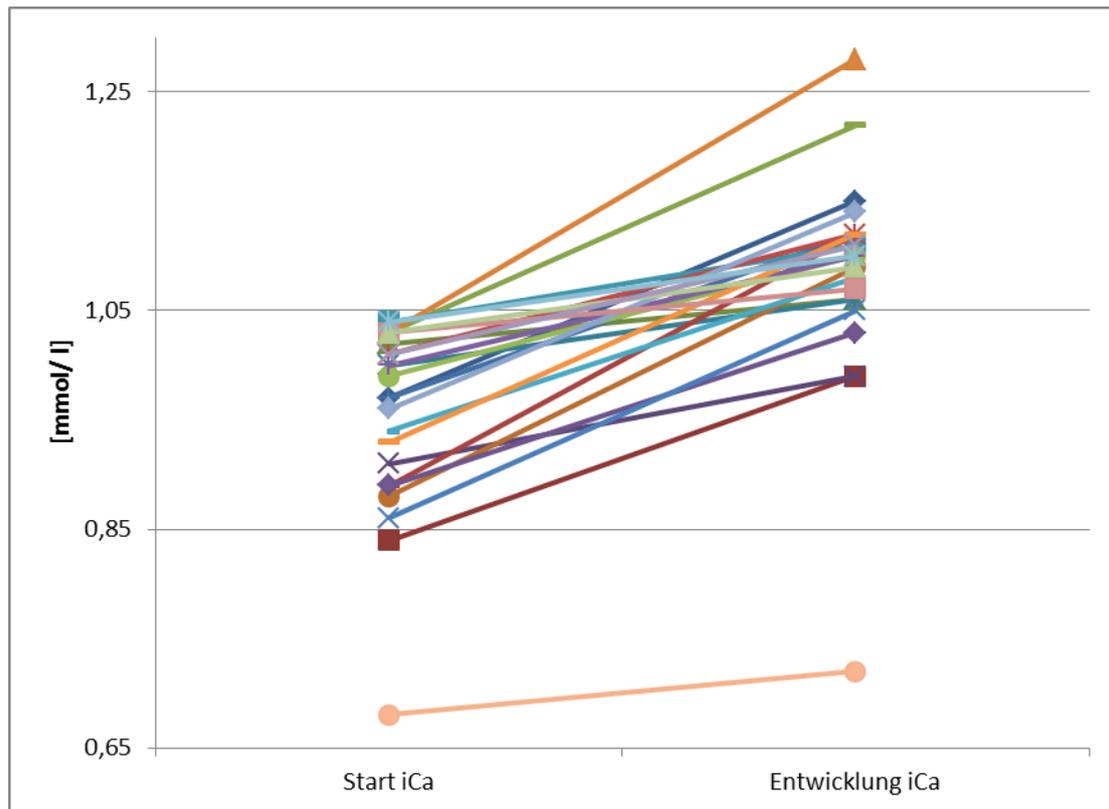
Um zu unterscheiden, ob sich die Probleme im zeitlichen Behandlungsverlauf änderten, wurde die Häufigkeit des Auftretens noch in Abhängigkeit vom Behandlungstag aufgetragen. Dabei wurde zwischen dem ersten und den folgenden Behandlungstagen unterschieden.



**Abbildung 8: Störungen der iCa- Konzentration in Abhängigkeit vom Behandlungstag**

*Erläuterung Abbildung 8: Messwerte bei Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm. Häufigkeit= Anzahl der an einem Behandlungstag gezählten iCa- Abweichungen. Tag 1 ist definiert als erste 24 Stunden CRRT zum Behandlungsbeginn oder die ersten 24 Behandlungsstunden nach mindestens 24 Stunden Pause.*

Es konnten insgesamt 24 Zyklen identifiziert werden, bei denen innerhalb der ersten 24 Stunden eines Zyklus mindestens eine ionisierte Hypokalzämie auftrat. Um abschätzen zu können, ob sich innerhalb diesen ersten Tages durch den Beginn der RCA- CVVHD eine ionisierte Hypokalzämie erst entwickelte oder ob ggf. bei einer vorbestehenden ionisierten Hypokalzämie die RCA- CVVHD begonnen wurde, wurden die Fälle mit dem Vorliegen einer ionisierten Hypokalzämie am ersten Zyklustag analysiert und jeweils die Entwicklung des iCa an diesem Tag aufgetragen. Dabei werden nur der erste und der letzte Messwert des iCa gezeigt. Es liegen unterschiedliche Zeitintervalle und unterschiedlich viele Messwerte dazwischen, die jedoch der Übersichtlichkeit halber nicht graphisch dargestellt werden.



**Abbildung 9: iCa- Verlauf bei ionisierter Hypokalzämie am ersten Tag**

*Erläuterung Abbildung 9: iCa- Messwerte für Patienten mit ionisierter Hypokalzämie unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Werten ist nicht identisch, daher kann auf der x- Achse keine Zeitleiste angegeben werden. Jede Linie repräsentiert den ersten Tag eines neuen Dialyse- Zyklus, nicht zwingend einen anderen Patienten.*

Der kleinste gemessene Wert aller iCa- Werte betrug 0,68 mmol/ l, das Maximum lag bei 1,8 mmol/ l. Das Maximum des gesCa lag bei 3,59 mmol/ l, des Minimum bei 1,1 mmol/ l.

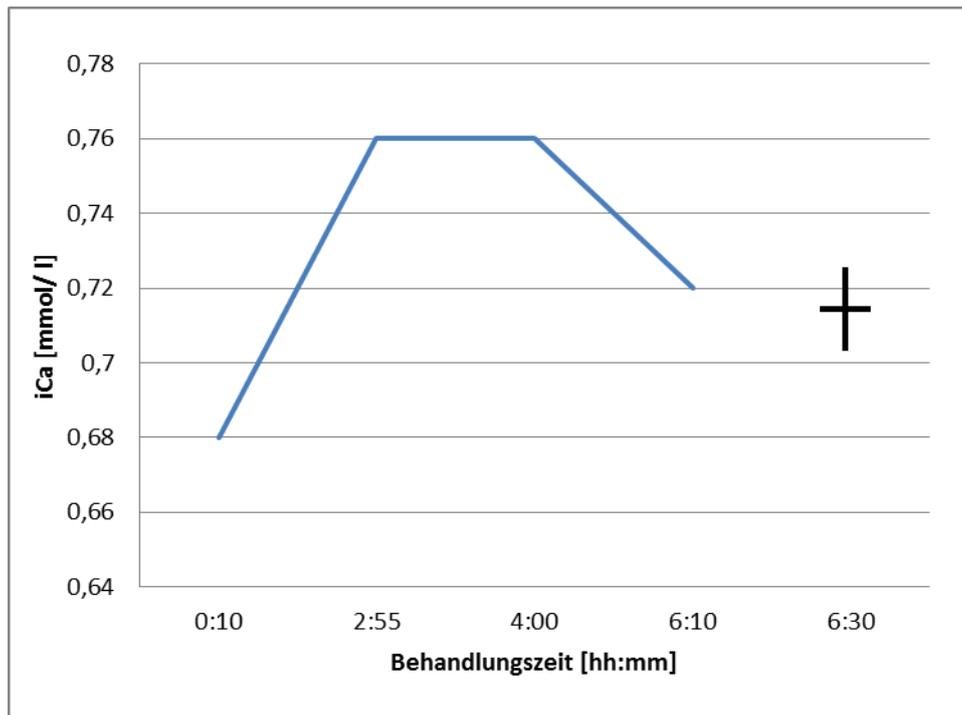
Für alle dokumentierten gesCa- Werte wurde die Ratio gesCa/ iCa mit dem jeweils kommunizierenden iCa- Wert berechnet. Es fand sich dabei zwei Mal eine Ratio > 2,5. Diese trat am Tag 1 des Behandlungszyklus ein und desselben Patienten auf. Bei diesem lag initial eine Hyperkalzämie des gesCa von 3,59 mmol bei einem iCa von 1,28 mmol/ l vor. Dann wurde die Therapie angepasst und am selben Tag erneut kontrolliert. Das gesCa war auf 2,92 mmol/ l gefallen, das iCa lag bei 1,15 mmol/ l, die Ratio war ebenfalls gefallen aber noch > 2,5. Eine

weitere Kontrolle am selben Tag ergab ein weiterhin abfallendes gesCa bei stabilem iCa. Die Therapie wurde nicht abgebrochen.

In 54 Fällen lag die  $\text{Ca}^{++}$  - Substitutionsrate über 2,0 mmol/ l Filtrat bei einer gleichzeitigen Hypokalzämie des iCa. In 47 Fällen besserte sich dieser Befund bereits bei der nächsten Bestimmung, das iCa stieg wieder an. In 7 Fällen bei 6 unterschiedlichen Patienten kam es durch die hohe Substitutionsrate nicht unmittelbar zu einem Anstieg des iCa bei der direkt folgenden Messung. Bei einem dieser Patienten wurde die RCA- CVVHD nach der zweiten dokumentierten ionisierten Hypokalzämie für eine Operation (OP) unterbrochen, im Anschluss an die OP normalisierte sich der iCa- Wert wieder. Welche OP stattfand, geht aus den Dialyseprotokollen nicht hervor. Bei 3 weiteren Patienten wurden die Einstellungen belassen, die Werte für das iCa waren in der übernächsten Messung wieder ansteigend.

Bei dem sechsten Patienten wurde die Therapie bei einer hohen Ca- Substitutionsrate und niedrigem iCa abgebrochen, ohne dass ein Grund dafür im Dialyseprotokoll vermerkt wurde.

In einem dieser Fälle wurde als Abbruchgrund für die RCA- CVVHD der Tod des Patienten dokumentiert. Der Grund für das Versterben geht aus den Dialyseprotokollen nicht hervor. Bei diesem Patienten sind zunächst 14 Stunden RCA- CVVHD problemlos durchgeführt worden. Nach dann folgenden 35 Stunden Pause wurde erneute eine RCA- CVVHD etabliert. Hierbei hatte bereits zu Beginn dieses zweiten Zyklus eine Hypokalzämie vorgelegen, die jedoch zunächst unter hohen Substitutionsraten rückläufig war. Dann allerdings fiel trotz hoher  $\text{Ca}^{++}$ - Substitution das iCa wieder ab. 6:30 Stunden nach Beginn dieses zweiten Zyklus verstarb der Patient. Der Verlauf des iCa dieses Patienten ist in der folgenden Abbildung detailliert dargestellt. Da in Abbildung 9 der Kurvenverlauf nur den ersten und den letzten Wert wiedergibt, werden für diesen Patienten hier alle in den ersten 24 Stunden erhobenen Werte ab dem Start der RCA- CVVHD dargestellt.



**Abbildung 10: iCa Verlauf eines mit Hypokalzämie verstorbenen Patienten**

*Erläuterung Abbildung 10: Werte eines auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie verstorbenen Patienten. += Exitus letalis des Patienten.*

Bei einem anderen Patienten wurde ein einziges Mal eine maximale Substitutionsrate von 3 mmol Ca/ l Filtrat dokumentiert. Dies erfolgte nach einer vierstündigen Pause zum Filterwechsel bei einem iCa- Wert von 1,19 mmol/ l, der danach auf 1,47 mmol/ l angestiegen war, woraufhin die Substitutionsrate auf 2,2 mmol/ l reduziert wurde. Der iCa- Wert fiel daraufhin in den normalen Bereich.

### 3.2.1.3. Messwerte des Säure- Basenhaushaltes

Hier ist aufgezeigt, welche Messwerte bezüglich des Säure- Basenhaushaltes erhoben wurden. Zunächst sind die Ergebnisse für den pH- Wert dargestellt.

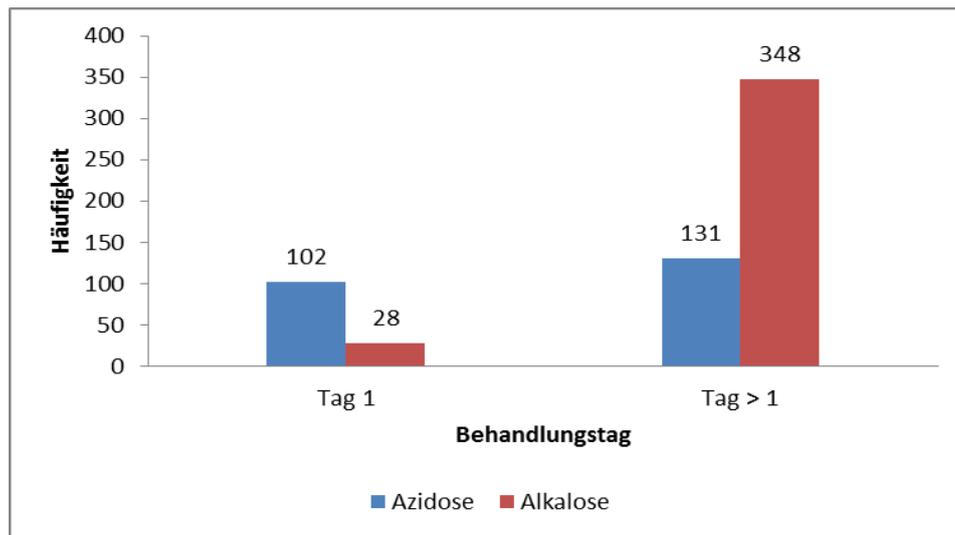
**Tabelle 10: Häufigkeit der Messwerte für den pH- Wert im Patientenblut**

pH: Anzahl an Messergebnissen im Bereich				
< 7,2	7,2-7,34	7,35-7,45	7,46- 7,50	> 7,50
14	219	1071	327	49

*Erläuterung Tabelle 10: Werte für Patienten unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm. Schwere Abweichungen vom Sollwert sind rot, weniger schwere rosa gekennzeichnet.*

Dabei wurde bei 27 Patienten mindestens einmal ein pH- Wert  $> 7,45$  und bei 21 einer von  $>7,50$  dokumentiert. 38 Patienten wiesen mindestens einmal einen pH- Wert zwischen 7,34 und 7,2 auf, 10 einen pH- Wert von  $<7,20$ .

Zusätzlich wurde noch analysiert, ob die jeweilige Abweichung vom Sollwert zu Beginn der Therapie am ersten Behandlungstag oder an einem der folgenden Behandlungstage auftrat. Das Ergebnis ist in Abbildung 11 zu sehen.



**Abbildung 11: Häufigkeit von pH- Wert- Abweichungen abhängig vom Tag des Behandlungszyklus**

*Erläuterung Abbildung 11: Säure- Basenabweichungen bei Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm.*

*Azidose:  $pH < 7,35$ , Alkalose:  $pH > 7,45$ . Häufigkeit= Anzahl der am jeweiligen Behandlungstag gezählten pH- Abweichungen aller Patienten. Tag 1 ist definiert als erste 24 Stunden kontinuierlicher Nierenersatztherapie zum Behandlungsbeginn oder die ersten 24 Behandlungstunden nach mindestens 24 Stunden Pause.*

Als weiterer den Säure- Basen- Haushalt beschreibender Wert wurde noch der Base- Excess ausgewertet. Diese Ergebnisse sind nun dargestellt.

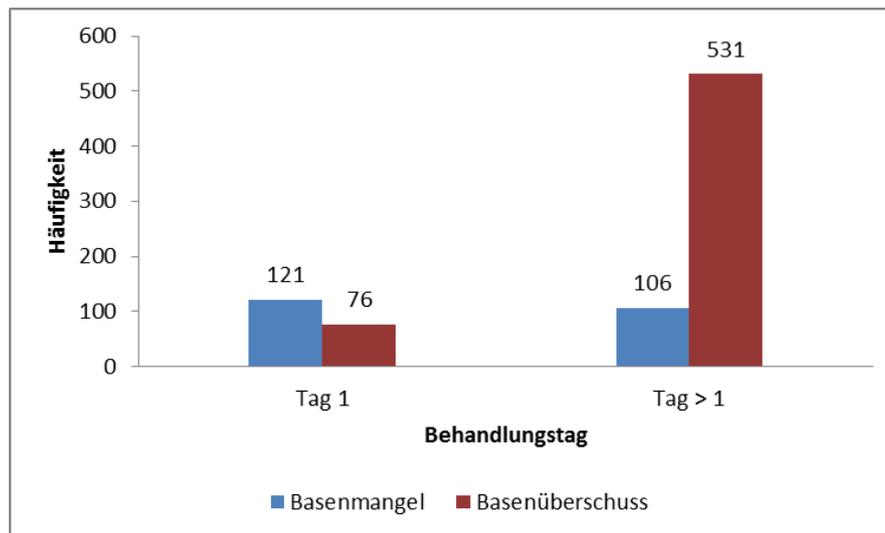
**Tabelle 11: Häufigkeit der Messwerte für den Base Excess im Patientenblut**

BE: Anzahl an Messergebnissen im Bereich				
< -5	-5 bis -2,1	-2 bis +2	+2,1 bis +5	> +5
78	149	841	442	165

*Erläuterung Tabelle 11: BE= Base Excess (= Menge an Basen, die benötigt wird, um einen Blut- pH von 7,40 zu erreichen). Werte für Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm. Die Bereiche bezeichnen jeweils mmol/l. Schwere Abweichungen sind rot, weniger schwere rosa gekennzeichnet.*

Dabei wurde bei 32 Patienten mindestens einmal ein Basenüberschuss mit einem BE zwischen +2,1 und +5 mmol/l gemessen und bei 18 Patienten ein schwerer Basenüberschuss von  $>+5$  mmol/l.

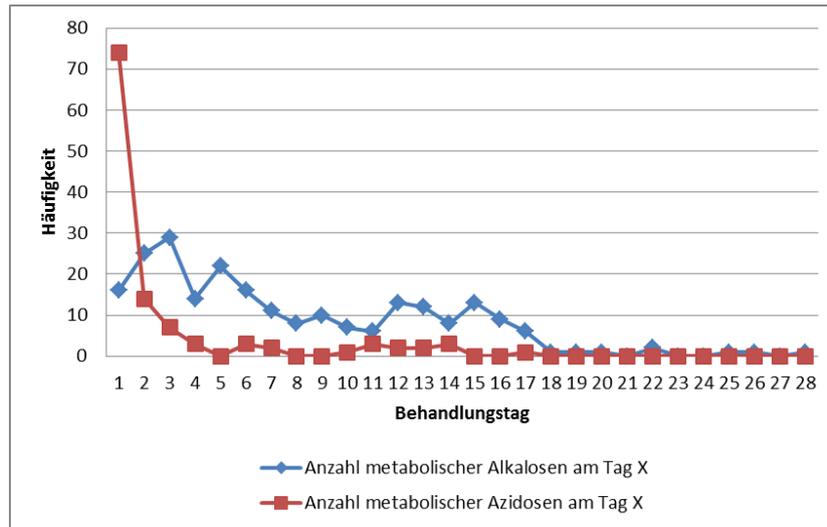
Die Häufigkeit eines Basenüberschusses bzw. -defizits am ersten Behandlungstag bzw. im weiteren Verlauf ist in der folgenden Abbildung zu sehen:



**Abbildung 12: Häufigkeit von BE- Wertabweichungen abhängig vom Tag des Behandlungszyklus**

*Erläuterung Abbildung 12: Base Exzess (BE-) Abweichungen für Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm. Häufigkeit= Anzahl der an einem Behandlungstag gezählten BE- Abweichungen. Tag 1 ist definiert als die ersten 24 Stunden des kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens zum Behandlungsbeginn oder die ersten 24 Behandlungsstunden nach mindestens 24 Stunden Pause. Basenmangel:  $BE < -2$ , Basenüberschuss:  $BE > 2$ .*

Kombiniert man nun pH- Wert und BE- Wert, so lassen sich metabolische Störungen definieren als Störungen, bei denen beide Parameter gleichsinnig verteilt sind. Dabei finden sich in allen Wertepaaren 233 metabolische Alkalosen und 115 metabolische Azidosen. Trägt man nun die Häufigkeit der rein metabolischen Entgleisungen abhängig von ihrem Tag des Auftretens auf, so erhält man Abbildung 8. Zu beachten ist hierbei, dass die Zählung der Behandlungstage nach Unterbrechungen von mehr als 24 Stunden wieder bei eins beginnt.



**Abbildung 13: Häufigkeit metabolischer Störungen in Abhängigkeit des Behandlungstages**

*Erläuterung Abbildung 13: Verlauf bei Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm. metabolische Azidose= gleichzeitiges Auftreten von  $pH < 7,35$  und  $Base\ Excess < -2\ mmol/l$ ; metabolische Alkalose= gleichzeitiges Auftreten von  $pH > 7,45$  und  $Base\ Excess > 2$ .*

#### 3.2.1.4. Messergebnisse zur Qualität der regionalen Antikoagulation

Um die Qualität der RCA bewerten zu können, wurde das postFilterCa dokumentiert und diese Ergebnisse sind nun aufgeführt. Die Werte  $> 0,34\ mmol/l$  traten bei 27 verschiedenen Patienten auf.

**Tabelle 12: Häufigkeit der Messwerte für die Konzentration des Kalziums nach dem Dialysefilter (postFilterCa)**

Ca postFilterCa: Anzahl an Messergebnissen im Bereich						
< 0,15	0,15- 0,19	0,20-0,24	0,25-0,34	0,35-0,40	0,41-0,45	>0,45
2	0	48	1371	80	8	1

*Erläuterung Tabelle 12: Werte für Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm. postFilterCa= Messung der Konzentration des ionisierten Kalziums im Dialysegerät hinter dem Filter. Die Bereiche bezeichnen jeweils mmol/l. Schwere Abweichungen vom Sollwert sind rot, weniger schwere rosa gekennzeichnet.*

Da ein Filterwechsel nach  $72 \pm 2$  Stunden vorgeschrieben ist, wurden zwei Gruppen gebildet: eine Gruppe mit einer BFLZ  $\leq 70$ h und eine mit einer BFLZ  $>70$ h. Von den 1510 Messwerten insgesamt wurden 896 (59,3%) bei Laufzeiten  $> 70$ h gemessen, die restlichen 614 (40,7%) entfielen auf Laufzeiten  $\leq 70$ h. In der Gruppe  $\leq 70$ h wurden 51 Messwerte  $> 0,34$  mmol/l (8,3%) gemessen, in der anderen Gruppe 38 (4,2%).

Die postFilterCa- Werte dieser Gruppen unterscheiden sich nur geringfügig. Rein rechnerisch ergibt sich jedoch ein signifikanter Unterschied, wenn man beide Gruppen mittels t- Test für unverbundene Stichproben untersucht. Dies ist in der folgenden Tabelle gezeigt, wobei auf die Angabe des Medianes und des Interquartilenabstand verzichtet wird, da die Werte normalverteilt sind:

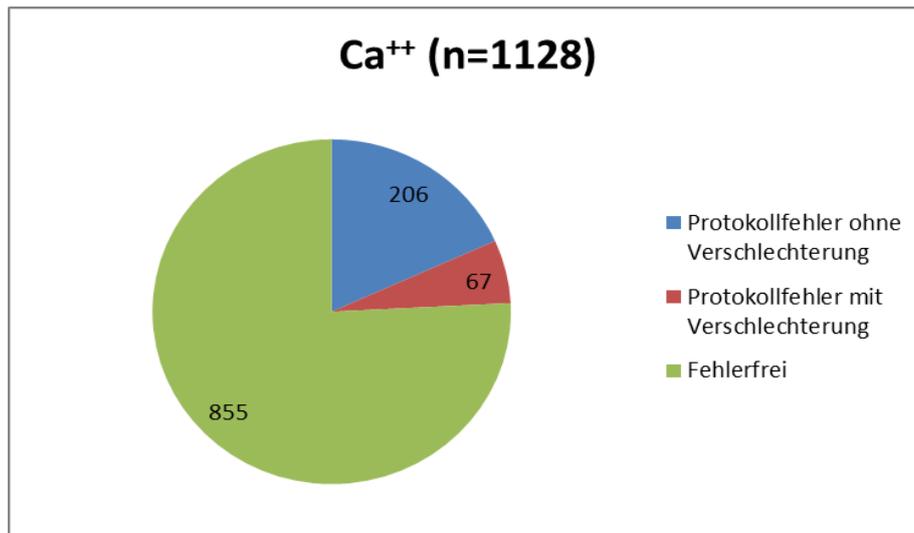
**Tabelle 13: postFilterCa bei vorzeitigem Filterende**

postFilterCa- Gruppenvergleich						
BFLZ	N	MW [mmol/l]	SD [mmol/l]	Max [mmol/l]	Min [mmol/l]	t- Test
≤70h	614	0,3008	0,0333	0,53	0,20	p = 0,01
>70h	896	0,2966	0,0308	0,42	0,10	
Alle	1510	0,2983	0,0319	0,53	0,10	

*Erläuterung Tabelle 13: Gruppenvergleich bei Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm. postFilterCa: im Dialysegerät hinter dem Dialysefilter gemessene  $Ca^{++}$ -Konzentration, BFLZ= Bruttofilterlaufzeit, ≤70h=Gruppe aller Filter mit einer Brutto- Filterlaufzeit bis maximal 70h, >70h= Gruppe aller Filter mit einer Brutto- Filterlaufzeit über 70h.*

### **3.2.2. Therapeutische Konsequenzen**

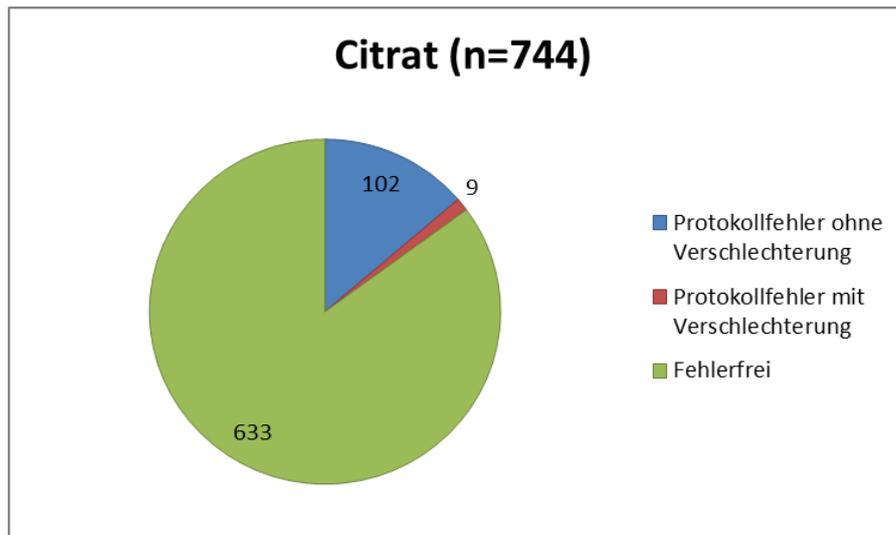
Von der Abbildung 14 bis zur Abbildung 17 ist jeweils die Menge an dokumentierten richtigen Einstellungsänderungen sowie an Protokollfehlern aufgeführt. Bei den Protokollfehlern wird unterschieden zwischen solchen Protokollfehlern, bei denen der nächste dokumentierte Wert zumindest nicht schlechter als der Wert ist, der zum Protokollfehler geführt hat; und solchen, bei denen der nachfolgende Wert sich weiter verschlechterte.



**Abbildung 14: Änderungen der Ca<sup>++</sup>- Substitution**

*Erläuterung Abbildung 14: Werte für Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm.*

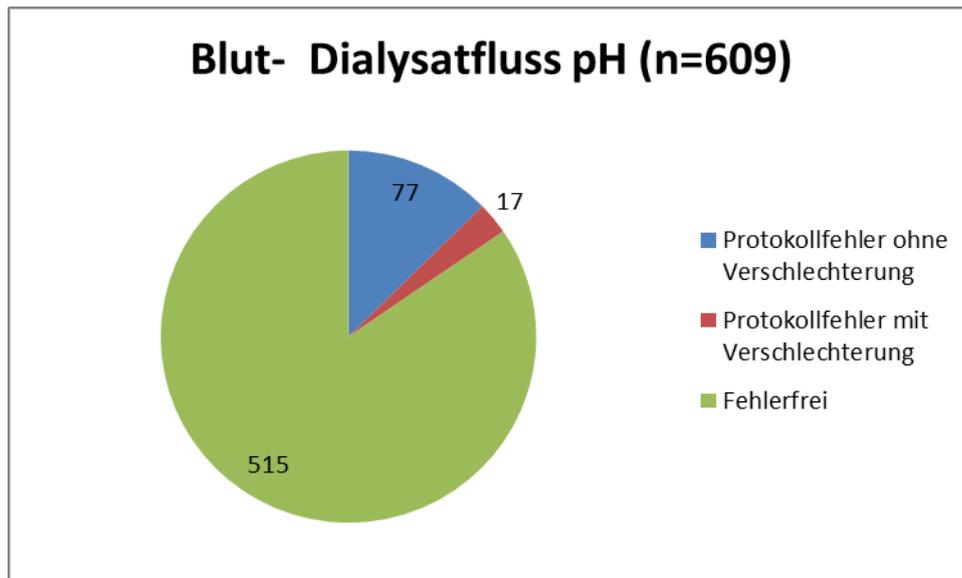
Wurde eine Änderung der Einstellung der Kalziumsubstitution als „Fehlerfrei“ bewertet, so bedeutet dies, die dokumentierte Veränderung der Kalziumgabe entsprach den Vorgaben des Behandlungsalgorithmus. Bei der Dokumentation eines „Protokollfehler ohne Verschlechterung“ erfolgte keine oder eine andere als die erwartete Veränderung der Geräteeinstellung, die Abweichung vom Sollwert des iCa wurde jedoch danach nicht größer. Bei einem „Protokollfehler mit Verschlechterung“ erfolgte keine oder eine andere als die erwartete Veränderung der Geräteeinstellung, die Abweichung vom Sollwert des iCa wurde im Folgenden größer, was eine zumindest potentielle Verschlechterung des Patientenstatus bedeutete.



**Abbildung 15: Änderungen der Citratgabe**

*Erläuterung Abbildung 15: Werte für Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm.*

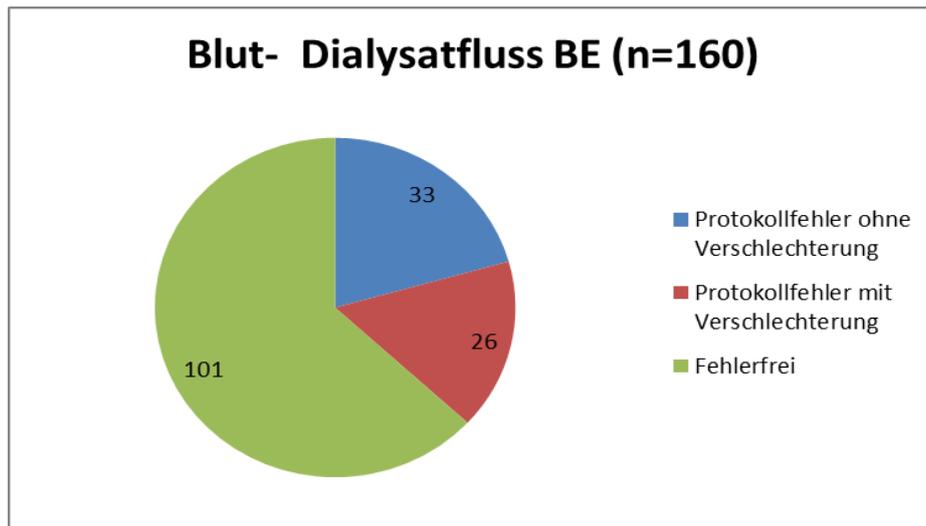
Die Änderungen der Citratgabe, die den Wert des postFilterCa beeinflussen, wurden analog der Werte der Calziumsubstitution bewertet. Das heißt, eine Änderung der Einstellung der Citratgabe wurde dann als „Fehlerfrei“ bewertet, wenn die dokumentierte Veränderung den Vorgaben des Behandlungsalgorithmus entsprach. Bei der Dokumentation eines „Protokollfehler ohne Verschlechterung“ erfolgte keine oder eine andere als die erwartete Veränderung der Geräteeinstellung, die Abweichung vom Sollwert des postFilterCa wurde jedoch nicht größer. Bei einem „Protokollfehler mit Verschlechterung“ erfolgte keine oder eine andere als die erwartete Veränderung der Geräteeinstellung, die Abweichung vom Sollwert des postFilterCa wurde größer, was einer Verschlechterung der Antikoagulation im Gerät bedeutete.



**Abbildung 16: pH- Häufigkeit der erwarteten Änderungen und der Protokollfehler**

*Erläuterung Abbildung 16: Werte für Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm.*

In Abbildung 16 werden die Veränderungen der Flussraten von Blut oder Dialysat in Abhängigkeit vom pH- Wert bewertet. Das erwartete Vorgehen sollte analog Abbildung 4 erfolgen. „Fehlerfrei“ bedeutet somit, eine Veränderung der Flussraten von Blut oder Dialysat entsprach den Vorgaben des Nomogramms. Bei einem „Protokollfehler ohne Verschlechterung“ erfolgte keine oder eine andere als die erwartete Veränderung der Geräteeinstellung, die Abweichung vom Sollwert des pH wurde jedoch nicht größer. Ein „Protokollfehler mit Verschlechterung“ bedeutet, es erfolgte keine oder eine andere als die erwartete Veränderung der Geräteeinstellung, die Abweichung vom Sollwert des pH wurde dann im Folgenden größer, was wieder einer zumindest potentiellen Verschlechterung des Patientenstatus entspricht.



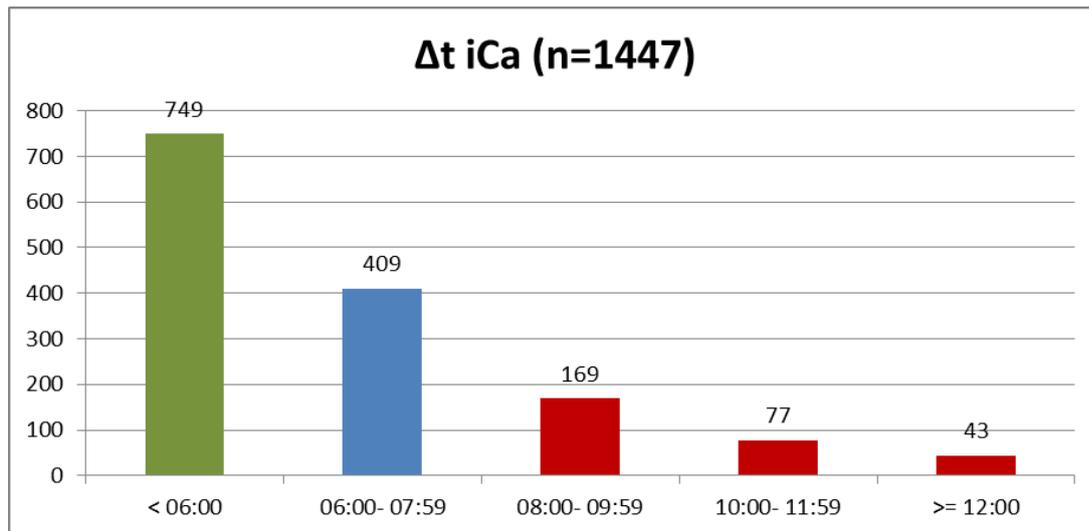
**Abbildung 17: BE- Häufigkeit der erwarteten Änderungen und der Protokollfehler**

*Erläuterung Abbildung 17: Angaben für Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm. BE= Base Exzess.*

In Abbildung 17 werden ebenfalls die Veränderungen der Flussraten von Blut oder Dialysat bewertet, nun allerdings in Abhängigkeit vom BE. Das erwartete Vorgehen sollte auch hier analog Abbildung 4 erfolgen. „Fehlerfrei“, „Protokollfehler ohne Verschlechterung“ und „Protokollfehler mit Verschlechterung“ wurden analog definiert, allerdings bedeutet hier eine Verschlechterung eine weitergehende Abweichung des BE vom Sollwert, was aber auch einer potentiellen Verschlechterung des Patientenstatus entspricht.

### 3.3. Überwachung

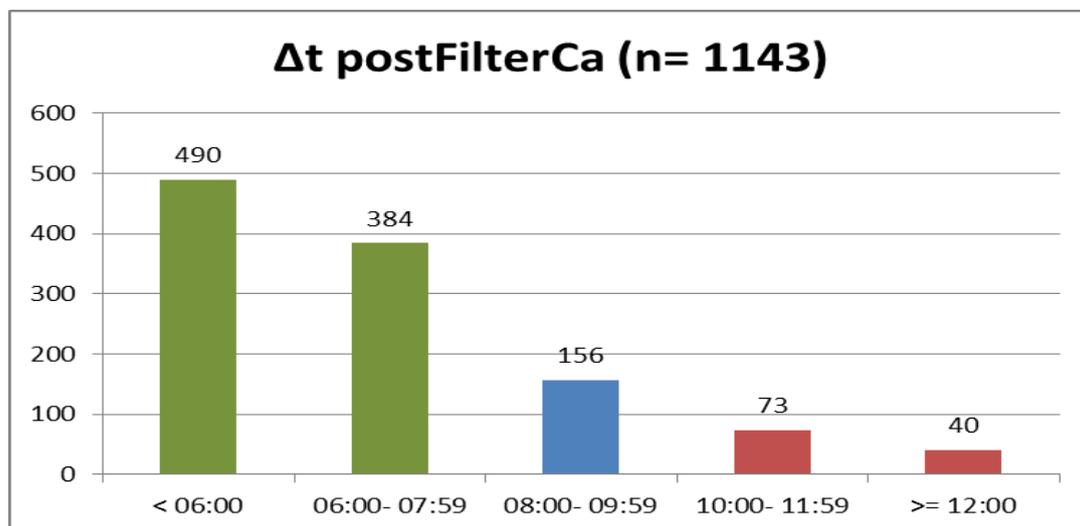
Für die jeweiligen zeitlichen Abstände der Messwerte für das iCa und das gesCa ergab sich das in Abbildung 18 und in Abbildung 19 gezeigte Bild.



**Abbildung 18: Übersicht über die Zeitdifferenzen zwischen je zwei iCa- Messungen**

*Erläuterung Abbildung 18: Werte für die Überwachung der kontinuierlichen Nierenersatztherapie auf einer operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm.*

$\Delta t$  iCa= Zeitspanne zwischen zwei Messungen der Konzentration von ionisiertem Kalzium im Patientenblut. Zeitangaben in hh:mm.



**Abbildung 19: Übersicht über die Zeitdifferenzen zwischen je zwei postFilterCa Messungen**

*Erläuterung Abbildung 19: Werte für die Überwachung der kontinuierlichen Nierenersatztherapie auf einer chirurgischen Intensivstation am Universitätsklinikum Ulm.*

$\Delta t$  postFilterCa= Zeitspanne zwischen zwei Messungen der Konzentration von ionisiertem Kalzium im Dialysesystem hinter dem Dialysefilter. Zeitangaben in hh:mm.

---

Eine Messung des gesCa wäre an insgesamt 420 Behandlungstagen zu fordern gewesen.  
Davon sind 178 Werte dokumentiert, die restlichen 242 Werte fehlen.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Applizierte Therapie**

#### **4.1.1. Dialysedosis und Effektivität**

Es kann keinerlei Aussage zur Dialysedosis oder –effektivität gemacht werden. Das Fehlen jeglicher weiterführender klinischer Informationen führt dazu, dass dieser, für den Patienten entscheidende Punkt, für das angewandte Verfahren hier nicht beurteilt werden kann. Da dies jedoch unter dem Begriff der Ergebnisqualität einzuordnen wäre, war diese Frage auch nicht Gegenstand der hier durchgeführten Untersuchung. Aufgrund der streng anonymisierten und retrospektiven Methodik können nur Aussagen zur Durchführung und Überwachung sowie zu Auswirkungen der Therapie auf Parameter gemacht werden, die im Prozess der RCA-CVVHD direkt gemessen werden. Im Sinne eines Regelkreises werden also nur Stellwerte und Sollwerte untersucht. Diese Parameter lassen auch Aussagen über die Prozessqualität zu.

#### **4.1.2. Behandlungszeiten**

Die Behandlung wurde in Zyklen eingeteilt, wobei ein Zyklus definiert ist als eine fortlaufende RCA- CVVHD- Behandlung, die nicht länger als 24 Stunden am Stück unterbrochen wurde. Bei längeren Pausen von über 24 Stunden beginnt dann ein neuer Zyklus. Diese Einteilung wird aus zwei Gründen auch in der Praxis häufig so getroffen: zum einen werden Pausen von über 24 Stunden in der Regel dann gemacht, wenn man der Auffassung ist, der Patient bräuchte wahrscheinlich keine CRRT mehr und diese sollte beendet werden. Die Wiederaufnahme der CRRT- Behandlung nach mehr als 24 Stunden Pause bedeutet dann, dass die Nierenfunktion des Patienten sich entweder doch nicht ausreichend erholt oder erneut verschlechtert hat. Zum anderen gilt diese Einteilung in Zyklen auch für das für eine CRRT anfallende Zusatzentgelt aus dem DRG- System und erleichtert somit im klinischen Alltag die entsprechende Verschlüsselung. (Palsson und Niles 1999)

Insgesamt wurden die Patienten in dem hier untersuchten Kollektiv im MW über einen Zeitraum von insgesamt knapp 373 Stunden mit RCA- CVVHD behandelt, dies entspricht in etwa 15,5 Tagen. Dies ist die Zeitspanne von der ersten RCA- CVVHD- Behandlung bis zur allerletzten, egal mit welchen Unterbrechungen. Allerdings wurden in dieser Zeit häufig mehrere Zyklen durchgeführt. Tatsächlich durchgeführte wurde in dieser Zeit im MW knapp

240 Stunden Dialyse, also etwa 10 Tage. Die Auswertung aus dem "CCF- ARF Support Registry" an 405 Patienten fand für diese eine durchschnittliche Therapiedauer von  $7,5 \pm 0,5$  Tagen. (Demirjian et al. 2008) Eine brasilianische Arbeitsgruppe um Durao berichtet über 143 konsekutive Intensivpatienten, bei denen insgesamt 27 477 Dialysestunden anfielen, die Behandlungsdauer pro Patient war im MW 140 Stunden bzw. 5,8 Tage. (Durao et al. 2008) In einer Schweizer Untersuchung wurden bei 12 hämodynamisch instabilen Intensivpatienten mit zeitweiser Heparin Kontraindikation in einem Cross- Over- Design 1400 Stunden RCA- CRRT durchgeführt. Dies entspricht etwa 116,7 Stunden oder 4,9 Tagen RCA- CRRT pro Patient. (Gabutti et al. 2002) Bei 83 Intensivpatienten, bei denen an 394 Tage eine CVVHDF mit RCA durchgeführt wurde ergeben sich 4,75 Tage mit CRRT . (Gupta et al. 2004)

Im Vergleich mit all den zitierten Arbeiten kann man sehen, dass die gesamte Applikationsdauer im Ulmer Kollektiv höher zu liegen scheint, als in den meisten anderen Arbeiten. Dies könnte jedoch einen methodischen Grund haben: die hier vorgelegte Arbeit untersucht alle vollständigen Protokolle aller in einem Jahr mit RCA- CVVHD behandelten Patienten. Selbst wenn, wie in einem Fall tatsächlich vorgekommen, zwischen zwei Dialysezyklen gut 43 Tage Pause waren, so bleibt dies dennoch der Datensatz ein und desselben Patienten. Im Rahmen einer Studie würde wahrscheinlich die Datenerfassung vor der langen Pause beendet und damit die Behandlungszeit natürlich kürzer veranschlagt, da die folgenden Zyklen dann fehlten. Da aber insbesondere die beobachteten Behandlungszeiten und Dialysestunden pro Patient nicht deutlich unter denen anderer Publikationen lagen, lassen sich die erhobenen Werte für Filterlaufzeit, aber auch für Abweichungen der gemessenen Laborwerte, durchaus mit den Ergebnissen dieser Arbeiten vergleichen.

In einer Beobachtungsstudie an 48 Intensiv- Patienten, die mit UFH- CVVH behandelt wurden, wurde die Down- Time (DT) untersucht. Es wurden dabei 266 Filter ausgewertet, wobei die mittlere Filterlebensdauer nur 15 Stunden betrug. Dabei war die mediane Down Time 3 Stunden pro Tag. Dies sind 12,5 % der Zeit. (Uchino et al. 2003) In einer Arbeit, in der verschiedene Dialysedosen auf ihre Effektivität hin untersucht wurden, wird von 85%- 90% Verabreichung der verordneten CRRT berichtet. Dies entspräche in etwa einer Down- Time von 2,5- 3,5 Stunden pro Tag. (Ronco et al. 2000) Mehta et al. berichten in einer Multicenter- Studie, die CRRT versus IRRT untersuchte, dass bei 73 Patienten, die eine CRRT erhielten, die mittlere tägliche Behandlungsdauer bei 16,1 Stunde lag. Dies entspricht einer Down- Time von 32,9%. (Mehta et al. 2001) Verglichen mit diesen Werten ist eine DT von knapp

6% ein offensichtlich exzellenter Wert. Denn dies bedeutet, dass alle Unterbrechungen zusammen- inklusive der indizierten Interventionen und diagnostischer Maßnahmen aber auch der notwendigen Filterwechsel - im Schnitt gerade mal knapp 1,5 Stunden pro Tag ausmachten.

## **4.2. Therapiesicherheit**

### **4.2.1. Säure- Basen- Haushalt**

#### **4.2.1.1. Bedeutung von Störungen im Säure- Basen- Haushalt**

Wie bereits erwähnt, gibt es neben allgemeinen Risiken, die im Rahmen jeder RRT und insbesondere jeder kontinuierlichen RRT (CRRT) auftreten können, typische Risiken der RCA. In gängigen Lehrbüchern werden z.B. als für die RCA spezifische Komplikation die mögliche (schwere) Hypokalzämie und die metabolische Alkalose erwähnt. (Striebel 2008a) Die Veränderungen im Säure- Basenhaushalt haben wahrscheinlich die am weitesten reichenden Folgen für den Organismus. Alleine die Tatsache, dass es mehrere Regelkreise und Puffersysteme für die Einstellung der richtigen  $H^+$ - Ionenkonzentration im menschlichen Körper gibt- als die wichtigsten wären sicherlich der Hämoglobinpuffer des Blutes sowie das respiratorische und das renale System zu nennen - unterstreicht die Bedeutung dieses Sollwertes. Denn die Konstanz des pH- Wertes gilt als wichtige Voraussetzung für die Aufrechterhaltung geregelter Stoffwechselfvorgänge in alle Körperzellen. (Baldwin 1997) Abweichungen können Konsequenzen haben für die Funktion von Enzymsystemen, die Elektrolytverteilung, die myokardiale Kontraktilität und den systemvaskulären Gefäßwiderstand sowie für die Sauerstoffversorgung des Gewebes oder auch für die Wirkung mancher Medikamente. (Striebel 2008b)

Inwieweit Abweichungen im Bereich des Säure- Base- Haushaltes bei Intensivpatienten Auswirkungen auf die Prognose haben, ist derzeit noch nicht eindeutig geklärt. Bei speziellen Populationen weiß man, dass ein Zusammenhang bestehen kann: So gilt z.B. für Traumapatienten mit einer entsprechenden Verletzungsschwere, dass eine bei Aufnahme bestehende metabolische Azidose bzw. ein stark erniedrigter BE- Wert einen unabhängigen Risikofaktor für ein späteres Versterben darstellt. (Rixen et al. 2001; Alamshah et al. 2010) Für Traumapatienten, die präklinisch notärztlich versorgt wurden, wurde ebenfalls gezeigt, dass der BE,

wenn er bereits am Unfallort oder bei Eintreffen in den Schockraum abgenommen wurde, ein prognostischer Faktor für das Überleben war. (Lackner et al. 2007)

Generell ist auch der BE zu Beginn der Behandlung in der Intensivmedizin ein guter prognostischer Marker bei vielen Patientenpopulationen. So finden sich ebenfalls Studien, bei denen der BE ein mehr oder weniger guter Prädiktor für den weiteren Verlauf bzw. das Versterben ist. (Smith et al. 2001; Cusack et al. 2002) Nichts desto trotz gelten diese Befunde nicht generell für durch eine CRRT erzeugte Konstellationen, da durchaus auch die Ursache der Säure- Base- Störung eine Rolle zu spielen scheint. Allerdings ergaben sich für ein mit CRRT behandeltes Kollektiv hinsichtlich metabolischer Störungen ebenfalls bemerkenswerte Befunde: In einer retrospektiven Registeranalyse wurden 405 Patienten identifiziert, die im Rahmen einer CRRT mit einer bicarbonat- haltigen Dialysatflüssigkeit behandelt worden waren. Bei diesen entwickelten sich in einer relevanten Anzahl metabolische Alkalosen. In einer Multivarianzanalyse ergab sich aber keinerlei Anhalt, dass diese negative Auswirkungen auf das Überleben hatten. Allerdings ergaben die Daten, dass das Auftreten einer länger bestehenden Azidose ein starker Prädiktor für ein schlechtes Outcome war. (Demirjian et al. 2008)

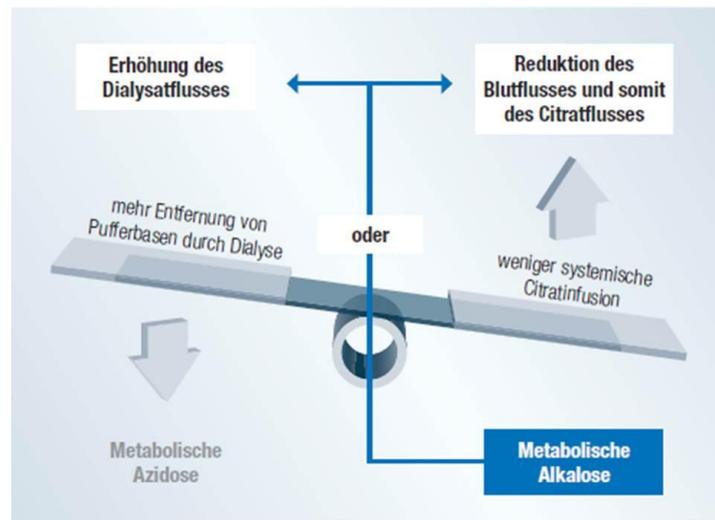
Es erscheint an dieser Stelle nicht sinnvoll, den BE alleine und unabhängig vom pH zu betrachten. Der BE wird nur zur Einordnung einer Säure- Basen- Störung in eine metabolische oder nicht- metabolische Störung verwendet. Die sich daraus ergebenden Befunde sind in der Übersicht in Abbildung 13 bereits dargestellt.

Einigen Autoren gilt die metabolische Alkalose als die häufigsten Störungen des Säure- Basenhaushaltes auf Intensivstationen überhaupt. (Striebel 2008c) Es wird im Folgenden daher zunächst das Auftreten von Alkalosen untersucht.

#### **4.2.1.2. Alkalosen**

Schon die frühen Arbeiten über die RCA beschreiben, wie bereits zitiert, als typische Komplikation die metabolische Alkalose. (Mehta et al. 1990; Cointault 2004) Warum eben die Alkalose eine typische Komplikation dieses Verfahrens ist, lässt sich einfach erklären: "Zwar wird ein großer Teil des infundierten Citrats direkt wieder diffusiv entfernt, dennoch gelangen relevante Mengen Citrat in den systemischen Blutkreislauf. Bei dem metabolischen Abbau des Citrats entstehen unter Freisetzung von  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  (unter Verbrauch von  $\text{H}^+$ )

aus jedem infundierten Molekül Citrat drei Moleküle Bicarbonat. Diese „indirekt“ infundierte Bicarbonatmenge kann zur Entwicklung einer metabolischen Alkalose führen." (Morgera 2006, S. 16) Mit dieser Erklärung lässt sich der Zusammenhang des pH- Wertes bzw. auch des BE- Wertes mit den eingestellten Flussraten verstehen. Dieser ist in der Abbildung veranschaulicht:



**Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Flussraten der „multiFiltrate Ci-Ca“ und metabolischer Alkalose**

Nach (Morgera 2006), mit freundlicher Genehmigung der Fresenius Medical Care.

Analog ließe sich die gleiche Abbildung mit gegengleichen Regelmechanismen für eine metabolische Azidose aufzeigen. Wie aus Tabelle 10 zu entnehmen ist, trat eine milde Alkalose mit einem pH- Wert zwischen 7,46 und 7,50 in 434 von 1680 Fällen (25,8%) und eine schwere mit einem pH- Wert über 7,50 in 75 von 1680 Fällen (4,5%) auf. Hierbei handelt es sich aber nicht nur um metabolische Störungen. Für die Unterscheidung zwischen metabolisch und respiratorisch muss der BE immer mit betrachtet werden, da durchaus auch respiratorisch verursachte Störungen aufgetreten sein können. Diese sind dann nicht durch die RCA-CVVHD verursacht, können aber selbstverständlich durch diese therapeutisch beeinflusst werden. Es kann sich auch um kombinierte respiratorisch- metabolische Entgleisungen handeln. Dies kann, ohne weitere Parameter wie den CO<sub>2</sub>- Partialdruck zu kennen, nicht entschieden werden.

In einer frühen Studie, in der über 4 Jahre 326 intermittierende Dialysen über einige Stunden mit RCA an insgesamt 49 Patienten mit hohem Blutungsrisiko durchgeführt wurden, traten 21 Fälle einer Alkalose mit einem pH zwischen 7,46 und 7,56 auf. Es wurden nur zu Beginn und nach 4 Stunden Blutgasanalysen durchgeführt. Alle Alkalosen traten in der zweiten Abnahme auf, die Inzidenz betrug somit 21 von 326 Fällen, also 6,4%. (Lohr et al. 1989) Allerdings sind diese Werte aufgrund des dort durchgeführten differenten Vorgehens (intermittierende RRT (IRRT) versus CRRT) nur bedingt mit den unseren vergleichbar. Eine andere Untersuchung bei 76 Patienten an 766 CVVHD- Tagen mit einer RCA- CRRT fand keine einzige Episode einer schweren metabolischen Alkalose, die hier jedoch nur mittels Bicarbonatkonzentrationen definiert wurde. Es wird auch nicht angegeben, wann und wie oft pH- oder Bicarbonat- Werte bestimmt wurden. Durchgeführt wurde dabei eine CRRT mit einer hohen Dialysedosis: es wurden im Mittel ca. 31 ml/ kg/ h Dialysatfluss appliziert. (Bihorac und Ross 2005) In einer retrospektiven Analyse an 143 Patienten einer Intensivstation, die mittels einer RCA-CRRT behandelt worden waren, fanden sich 5 (3,5%), die eine metabolische Alkalose mit einem pH > 7,50 entwickelten. Dialysat- und Blutflussraten waren in dieser Studie mit denen der Ulmer Patienten vergleichbar, allerdings wurde eine kontinuierliche veno- venöse Hämofiltration (CVVHF) und keine CVVHD wie in Ulm durchgeführt. (Duraio et al. 2008)

Die Arbeiten, die von der Arbeitsgruppe um Morgera publiziert wurden, zeigen folgendes Bild: In einer ersten, prospektiven Vergleichsstudie an 209 Patienten wurde eine CVVHD mit RCA oder eine CVVHD bzw. eine CVVH mit Antikoagulation mittels unfraktioniertem Heparin (UFH) durchgeführt. Dabei erhielten 37 Patienten die CRRT nur mit RCA, 87 erhielten eine low- dose Heparin- Antikoagulation zusammen mit einer RCA und 85 Patienten erhielten eine CRRT nur mit Heparinantikoagulation. 55% der Patienten mit RCA entwickelten eine metabolische Alkalose. Angaben über metabolische Alkalosen in der Nur- Heparin- Gruppe fehlen. (Morgera et al. 2004) In dieser Arbeit wird das zeitliche Auftreten der metabolischen Alkalose nach Behandlungstagen aufgegliedert. Dabei zeigt sich, dass 80% aller Fälle in den ersten drei Behandlungstagen auftraten. In einer späteren, prospektiven Therapiestudie wurde von derselben Arbeitsgruppe um Morgera eine CVVHD mit einer für die RCA speziell konzipierten Dialysatlösung erprobt. Es wurden 23 kritisch kranke Patienten mit internistischen und chirurgischen Krankheitsbildern eingeschlossen, die eine RRT benötigten. Die Patienten wurden zwischen 1 und 7 Tage mittels RCA- CVVHD unter Verwendung dieser angepassten Dialysatlösung therapiert. Dabei wurden 407 arterielle

Blutgasanalysen (BGA) durchgeführt, von denen 63 (15%) sowohl einen alkalischen pH > 7,45 als auch gleichzeitig einen erhöhten Base Excess > 3 mmol aufwiesen. Durch eine Erhöhung des Dialysatflusses von 2000 ml/ h auf 3000 ml/ h normalisierten sich diese Werte innerhalb von 24 Stunden wieder. (Morgera et al. 2005) In der bereits zitierten Arbeit, in der das von uns verwendete Gerät eingeführt wurde und identische Dialysatlösungen verwendet wurden, wie im Ulmer Universitätsklinikum, in der 162 Patienten in drei Gewichtsguppen nach einem gewichtsadaptierten Dosierungsschema über maximal 6 Tage dialysiert wurden, heißt es: "After resolution of the initial metabolic acidosis, the patients' acid– base status was well controlled with low and equal percentages of metabolic acidosis and alkalosis episodes." (Morgera et al. 2009, S. 2021) Zahlenwerte werden keine angegeben, allerdings eine interessante graphische Darstellung der Häufigkeiten von pH- und BE- Abweichungen. Diese ist im Folgenden dargestellt:

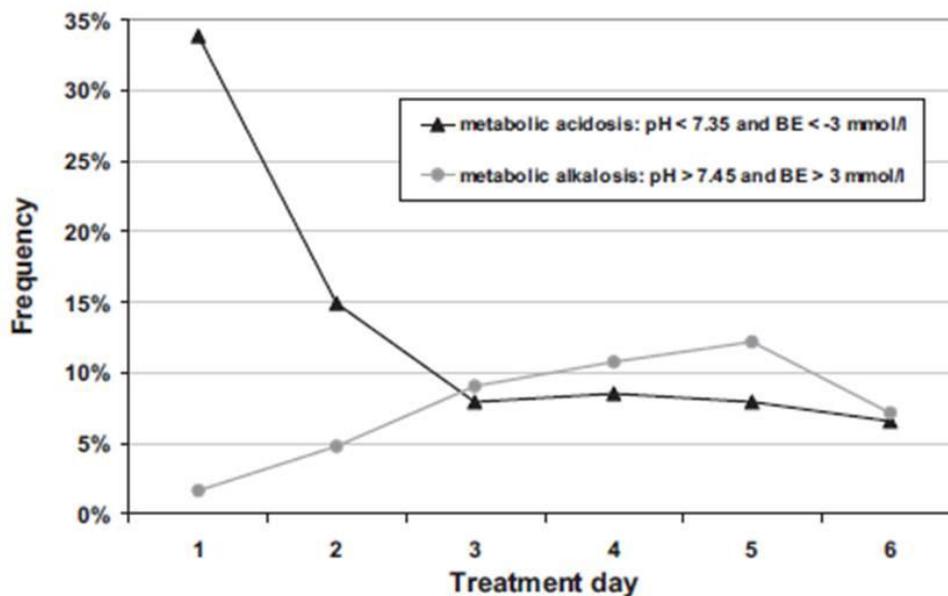


Figure 3. Incidence of metabolic acidosis and metabolic alkalosis during the study period. BE, base excess.

**Abbildung 21: Inzidenz von metabolischen Azidosen und Alkalosen während der Studie von Morgera et. al.**

aus (Morgera et al. 2009, S. 2022) mit freundlicher Genehmigung der Herausgeber

Addiert man nun die täglichen Prozentzahlen für die Alkalosen, die man aus der gezeigten Abbildung schätzen kann, so ergibt sich folgende Rechnung: 2% (Tag 1)+ 5% (Tag 2)+ 9% (Tag 3)+ 11% (Tag 4)+ 12% (Tag 5)+ 8% (Tag 6)= 47%. Diese Werte sind durchaus mit der bei uns gefundenen Häufigkeit von 376 Alkalosen bei 1680 pH- Messungen (22,4%) und 507 Basenüberschüssen von 1675 Messungen (30,3%) vergleichbar. Zusätzlich ist zu bedenken, dass in unserem Kollektiv auch deutlich längere Therapiedauern als 6 Tage appliziert wurden. Betrachtet man nämlich Abbildung 13, die ebenfalls die metabolischen Störungen im Zeitverlauf betrachtet, so finden sich ein fallender Trend nach dem 5. Behandlungstag, der mit andauernder Behandlungsdauer gegen Null zu streben scheint. Für die ersten Tage scheinen somit die metabolischen Alkalosen in beiden Arbeiten ähnlich verteilt zu sein. Beim Vergleich der Ergebnisse ist aber zu beachten, dass der BE- Normwert in unserer Arbeit von -2 bis +2 mmol/ l reicht, für eine Alkalose also der BE > 2 mmol/ l betragen muss, bei Morgera > 3 mmol/ l. Analoges gilt für Azidosen: hier beginnt nach der Definition beim Behandlungsprotokoll der Uniklinik Ulm die metabolische Azidose bei einem BE < -2 mmol/ l, bei Morgera et al erst bei BE < -3 mmol/ l. Des Weiteren sind in Abbildung 13 Absolutzahlen abgebildet, bei Morgera relative Häufigkeiten in Abhängigkeit von der Gesamtanzahl der an diesem Tag durchgeführten Messungen in Prozentangaben.

Insgesamt kann man, das Auftreten von metabolischen Alkalosen betreffend, festhalten, das in dem untersuchten Patientenkollektiv diese in einer relevanten Anzahl auftraten. Allerdings ist diese Anzahl vergleichbar mit einem anderen Patientenkollektiv, bei dem es dadurch zu keinen klinisch relevanten Schädigungen gekommen ist. Über das Auftreten von Komplikationen in der von mir untersuchten Population ist bei den hier untersuchten Daten aufgrund der Anonymisierung jedoch nichts bekannt.

#### **4.2.1.3. Azidosen**

Azidotische Stoffwechsellagen auf Intensivstationen sind häufig, auch wenn deren Häufigkeit aus der aktuellen Literatur nicht sicher extrapoliert werden kann. (Gunnerson 2005) Allerdings ist die therapieresistente Azidose auch eine der unbestrittenen absoluten Indikationen zur RRT. (Palevsky 2008) Dennoch kann sie selber auch als Komplikation einer RCA-CRRT mit der „multiFiltrate Ci-Ca“ durchaus vorkommen. (Morgera et al. 2005) Auch eine Studie an 41 Patienten, die zur Sicherheit der RCA-CVVHD mittels „multiFiltrate Ci-Ca“ bei Patienten mit Leberinsuffizienz durchgeführt worden war, fand in einer relevanten

Anzahl pH- Werte  $< 7,35$ , wobei in dieser Arbeit keine schweren Azidosen mit einem pH  $< 7,20$  gesehen wurden. (Brett 2010)

Bei der reinen Analyse von Dialyseprotokollen ohne weitere klinische Informationen kann nicht mit Sicherheit unterschieden werden, ob eine dokumentierte Azidose entweder Ausdruck der Erkrankungsschwere, ein Symptom der zugrundeliegenden Niereninsuffizienz oder Folge der Therapie mittels CRRT ist. Aber die in Abbildung 11 gezeigten unterschiedlichen Verteilungen von Azidose und Alkalose legen nahe, dass die vermehrt am ersten Behandlungstag gefundenen azidotischen Werte wohl zum größten Teil ein Symptom der jeweils zugrunde liegenden Erkrankungen sind. Weitere erniedrigte pH- Werte im Verlauf können dann durchaus durch die RCA- CVVHD bedingt sein. In Abbildung 13 ist aber auch deutlich zu sehen, dass nach Etablierung der Therapie die Häufigkeit der metabolischen Azidosen deutlich abnimmt. Und nur diese werden ggf. durch die CRRT hervorgerufen, respiratorische Azidosen spielen hierbei keine Rolle. Zusammenfassend scheinen also durch die Therapie verursachte metabolische Azidosen im Vergleich zu den vorbestehenden, durch die zugrunde liegende Erkrankung verursachten Azidosen, zahlenmäßig keine große Rolle zu spielen.

## **4.2.2. Kalzium- Haushalt**

### **4.2.2.1. Bedeutung von Störungen im Kalzium- Haushalt**

Kalzium hat im menschlichen Organismus mannigfaltige Aufgaben. Es ist das häufigste Elektrolyt im menschlichen Körper, ist jedoch zu 99% im Knochen gebunden. Das restliche Kalzium liegt in 3 verschiedenen Formen vor: ca. 50% sind an Plasmaprotein gebunden, ca. 10% liegen als Chelatkomplex und der Rest frei als ionisiertes Kalzium im Plasma vor. Dieses ist der physiologisch wirksame Anteil. (Marino 1999, S. 587–588)

Es spielt in der neuromuskulären Übertragung, für die Muskelfunktion generell sowie für den Knochenaufbau eine große Rolle. Eine Schlüsselfunktion hat Kalzium in Myokardzellen, wo es positiv inotrop wirkt. Wichtig ist auch, dass es im Rahmen der Blutgerinnung essentiell ist: eine ausgeprägte Hypokalzämie kann zu einer deutlichen Koagulopathie führen. (Striebel 2008d) Bei einer Kalziumkonzentration unter  $0,3 \text{ mmol/l}$  ist die Blutgerinnung praktisch aufgehoben. (Calatzis et al. 2001) Andererseits wäre sonst die RCA auch nicht durchführbar: man macht sich diese Schlüsselrolle für die Gerinnung zu Nutze, um die Thrombusbildung im Dialysegerät zu inhibieren.

Durch die Funktionen lassen sich auch die Symptome einer Störung im Kalziumhaushalt erklären: Die Wirkung am Myokard führt zu Veränderungen der QT- Zeit. Dadurch kann es zu EKG- Veränderungen und Herzrhythmusstörungen kommen. (Striebel 2008e) In ausgeprägten Fällen einer Hypokalziämie kann es zur hypokalziämischen Tetanie mit Krampfanfällen bei erhaltenem Bewusstsein kommen. Im Falle einer Hyperkalzämie finden sich bei länger bestehenden Formen eher unspezifische Symptome. In sehr ausgeprägten Fällen bei einem Gesamt- Serumkalzium von über 3,5 mmol/ l droht die hyperkalzämie Krise mit Polyurie, Erbrechen, Exsikkose, Hyperpyrexie sowie zentralnervösen Symptomen wie Psychosen, Somnolenz und Koma. (Herold 2005)

Akut im intensivmedizinischen Bereich sind jedoch die Auswirkungen auf die myokardiale Kontraktilität erheblich relevanter. Hier sind bei Hypokalzämie die Hypotension, Verminderung des Herz- Zeitvolumens und ventrikuläre Extrasystolen zu nennen. (Marino 1999)

#### **4.2.2.2. Ionisierte Hyperkalzämie**

Betrachtet man zunächst die Fälle des erhöhten iCa, so finden sich in dem untersuchten Kollektiv nur Werte kleiner 1,81 mmol/ l. Insgesamt kamen nur 20 Fälle einer milden und 7 Fälle einer schweren ionisierten Hyperkalzämie vor. Durch die anonymisierte Form der Datenerhebung sind keinerlei klinischen Manifestationen dieser 27 von 1694 (1,6%) Werte bekannt.

In einigen Arbeiten wird über keinerlei Hyperkalzämien berichtet, z.B. bei (Gabutti et al. 2009; Gabutti et al. 2002; Mariano et al. 2004; Mehta et al. 1990; Oudemans-van Straaten et al. 2009; Cointault 2004; Duraõ et al. 2008; Evenepoel et al. 2002) Bei genauerer Analyse fällt aber auf, das in diesen Arbeiten oft gar keine oberen Normwerte für das iCa oder gesCa genannt sind oder zumindest nicht aktiv das Auftreten von hohen Werten verneint wird.

Daher kann daraus dann auch nicht sicher geschlussfolgert werden, es seien gar keine erhöhten iCa- Werte aufgetaucht. Eventuell wurden diese einfach nicht dokumentiert. In der ersten bereits zitierten Studie von Morgera et al. fanden sich bei 12% der Patienten im RCA-Arm der Studie eine Hyperkalzämie  $> 2,7$  mmol/ l gesCa. (Morgera et al. 2004)

Bei der Applikation höherer Dialysedosen fand sich dann keine Hyperkalzämie mit einem iCa größer 1,4 mmol/ l oder gesCa größer 2,7 mmol/l. (Morgera et al. 2005). In der Arbeit, in der das Verfahren der „multiFiltrate Ci-Ca“ eingeführt wird, berichtet dieselbe Arbeitsgruppe von „some patients“ mit einer Hyperkalzämie, ohne die Zahl genauer anzugeben. Ein schwerer

Fall mit einem gesCa von 3,3 mmol/l und iCa > 1,5 mmol/l sei iatrogen akzidentiell verursacht gewesen. In der bereits zitierten Arbeit von Brett lag der höchste dokumentierte iCa- Wert bei 1,48 mmol/l. (Brett 2010). Keine der Arbeiten berichtet über klinische Symptome oder einen Therapieabbruch aufgrund einer Hyperkalzämie.

Generell erscheint das Problem der Hyperkalzämie somit klinisch selten und von niedriger Relevanz. Anders hinsichtlich der Relevanz ist sicherlich der Fall einer Hyperkalzämie des gesCa mit gleichzeitig erniedrigtem iCa im Rahmen einer Citratakkumulation zu werten. Diese wird im Folgenden gesondert diskutiert werden.

#### **4.2.2.3. Hypokalzämie des ionisierten Kalziums**

Im von mir untersuchten Kollektiv kommt bei 71 von 1694 Messungen (4,2%) ein erniedrigter Wert für das iCa vor, 20 Mal davon unter 0,95 mmol/l (1,2%). Damit ist die Inzidenz einer ionisierten Hypokalzämie und speziell einer schweren ionisierten Hypokalzämie gering. Dennoch muss ihr Beachtung geschenkt werden, weil es sich bei mittels RCA- CVVHD behandelten Patienten häufig um Patienten mit einem Blutungsrisiko handelt. Insbesondere bezüglich der physiologischen Wirkung des iCa im Rahmen der Blutgerinnung kommt damit einer Erniedrigung desselben eine nicht unerhebliche Relevanz zu.

Allerdings muss man bei der Entwicklung einer ionisierten Hypokalzämie unter der RCA- CVVHD unterscheiden zwischen einer bereits vorbestehenden ionisierten Hypokalzämie, die aufgrund des kritisch kranken Zustands des Patienten auftrat und einer sich unter der Therapie entwickelnden Hypokalzämie. In Abbildung 8 sieht man, dass ein Großteil der erniedrigten iCa- Werte am ersten Tag auftrat und Abbildung 9 zeigt, dass sich innerhalb des ersten Tages bei allen Patienten eine vorbestehende Hypokalzämie verbesserte. Daraus kann man schlussfolgern, dass nur die nach dem ersten Behandlungstag aufgetretenen ionisierten Hypokalzämien durch die RCA- CVVHD verursacht wurden. Damit verbleiben als durch die RCA- CVVHD verursacht noch 22 hypokalzämische Werte von insgesamt 1694 erhobenen Messwerten, also 1,3 % aller Werte. Diese geringe Inzidenz sowie eine vor Therapie bereits bestehende Hypokalzämie ist nicht gänzlich ungewöhnlich: In einer Arbeit zur Etablierung eines RCA- CRRT- Programmes zeigte sich bei 5 von 29 Patienten eine Hypokalzämie, bei drei Patienten davon war diese jedoch auch bereits vor der Therapie präexistent. (Tolwani et al. 2001)

Morgera berichtet in seiner Arbeit, in der das von uns verwendete Verfahren erstmals eingesetzt wurde, über einen Patienten, der eine Verschlechterung eines Ausgangswertes von 0,63 mmol/ l auf 0,61 mmol/ l entwickelte. Dies konnte jedoch durch Adaptation der Geräteeinstellung zügig behoben werden und stellte kein weiteres Problem mehr dar. Die Inzidenz einer Hypokalzämie im untersuchten Kollektiv wird dort nicht genannt. (Morgera et al. 2009) In der Arbeit von Cointault entwickelten zwei von 17 Patienten eine Hypokalzämie mit einer minimalen iCa- Konzentration von 0,72 mmol/ l. (Cointault 2004) Eine andere Arbeit berichtet von vier Patienten (2.8%), die eine ionisierte Hypokalzämie mit Werten unter 0.9 mmol/ l entwickelten, von denen eine therapiepflichtig war. (Duraio et al. 2008)

Generell kann also gesagt werden, eine ionisierte Hypokalzämie kann unter der RCA- CVVHD bzw. unter jeder Form der RCA- CRRT auftreten, stellt jedoch weder in den bisher veröffentlichten Daten noch in der hier untersuchten Population ein häufiges Ereignis dar.

Natürlich ist grundsätzlich auch stets an Differentialdiagnosen einer ionisierten Hypokalzämie zu denken: so ist ein Fall einer schweren Hypokalzämie auf dem Boden einer zunächst unerkannten Rhabdomyolyse berichtet. (Morgan und Ho 2009) Daher haben natürlich alle Interpretationen der Dialyseprotokolle mit Vorsicht zu erfolgen, da zusätzliche klinische Informationen über mögliche andere Ursachen von Elektrolytstörungen fehlen.

#### **4.2.2.4. Citratakкумуляtion**

Von der „echten Hypokalzämie“, bei der das iCa und das gesCa erniedrigt sind, ist die Hypokalzämie des iCa bei erhöhtem gesCa abzugrenzen. Dies ist dann ein Hinweis auf eine möglicherweise vorliegende Citratakкумуляtion. Citrat wird vor allem in der Leber, aber auch in geringerem Umfang in anderen Geweben wie im Skelettmuskel oder der Nierenrinde abgebaut. Dies geschieht häufig auch im Rahmen z.B. einer Leberzirrhose noch ausreichend, so das grundsätzlich auch bei der Leberinsuffizienz eine RCA unter engmaschiger Kontrolle des gesCa und des iCa möglich ist. (Kramer et al. 2003)

Der Abbau von Citrat erfolgt im Citratzyklus in einem aeroben Stoffwechselschritt, so dass eine schwere, länger andauernde Hypoxie ebenfalls zu einer Abbaustörung des Citrats führen kann. Da dann bei der Messung des gesCa der im Chelat gebundene Anteil mit gemessen wird, steigt im Rahmen einer Citratakкумуляtion die gemessene Konzentration des gesCa an. Da jedoch die Freisetzung des iCa bei gestörter Citratmetabolisierung nicht ausreicht, sinkt

das iCa ab bzw. es sind extrem hohe  $\text{Ca}^{++}$ - Substitutionsraten von  $> 2 \text{ mmol/l}$  notwendig. Somit kann das Verhältnis von gesCa zu iCa oder die Höhe der notwendigen Substitutionsrate einen Hinweis auf eine gestörte Citratmetabolisierung geben. (Morgera 2006) Mit der direkten Citratmessung im Patientenblut wäre selbstverständlich der Beweis einer solchen direkt möglich, allerdings steht dieser Parameter in der klinischen Routine nicht zur Verfügung.

Bei stabilen "Steady- State- Verhältnissen" konnte bei 10 Patienten mit einer RCA- CRRT ein enger Zusammenhang zwischen der Citratkonzentration und der iCa Konzentration im Patientenserum gezeigt werden, bei der die interindividuelle Streuung gering war. Daher folgern die Autoren, dass es zunächst ausreichend sei, nur die iCa- Konzentration zu bestimmen, diese korreliere ausreichend gut mit der Citratkonzentration. Nur bei einer nachgewiesenen Hypokalzämie sollte eine Bestimmung des gesCa erfolgen. Dann könne das Verhältnis von gesCa zu iCa eine Citratakkumulation nachweisen oder ausschließen. Eine direkte Citratmessung erscheint anhand dieser Daten nicht notwendig. (Bakker et al. 2006)

Meier- Kriesche und Kollegen untersuchten 161 Intensivpatienten, die einer RCA- CRRT unterzogen wurden, von denen 58 (36%) die Diagnosekriterien eines Leberversagens erfüllten. Keiner der Patienten mit normaler Leberfunktion entwickelte ein Verhältnis gesCa zu iCa von  $\geq 2,5$ , während 19 (12%) Patienten mit Leberfunktionsstörung ein solches Verhältnis entwickelten. 17 Patienten dieser Gruppe verstarben. In einer Multi- Varianzanalyse ergab sich dann auch ein gesCa/ iCa- Verhältnis  $\geq 2,5$  als unabhängiger Risikofaktor für ein späteres Versterben. (Meier-Kriesche et al. 2001) Daher kommt auch Morgera zu dem Schluss, dass die Bestimmung dieses Quotienten grundsätzlich sinnvoll erscheint: "In der Literatur wird als guter Parameter zur Detektion einer Citratakkumulation die Ratio Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium propagiert.... Eine Ratio  $> 2,5$  gilt als guter Indikator für eine Akkumulationsstörung des Citrats. Dafür ist aber eine Gesamtcalcium- Bestimmung erforderlich, die oftmals nicht sofort verfügbar ist. Bei akuten Störungen im Citratstoffwechsel (z. B. Hypoxie bei Reanimation) ist der Abfall des ionisierten Calciums der beste kurzfristige Indikator für eine Citratakkumulation." (Morgera 2006, S. 25) Weiter führt er dort aus: "Tritt bei einem Patienten unter Citratantikoagulation eine Hypokalzämie trotz angemessener Calciumsubstitution neu auf und lässt sich die Hypokalzämie trotz Anpassung der Calciumsubstitutionsrate nicht korrigieren, so ist eine Stoffwechselstörung für Citrat praktisch bewiesen." (Morgera 2006, S. 25)

Es ist daher interessant, ob sich in dem untersuchten Kollektiv Konstellationen finden, die auf einen gestörten Citratmetabolismus schließen lassen. Daher wurde die Korrelation zwischen der iCa- Konzentration und der  $\text{Ca}^{++}$ - Substitution gesondert betrachtet. Die Konstellation von niedrigem iCa bei hoher Substitutionsrate fand sich in dem von mir untersuchten Kollektiv insgesamt 54 Mal. Somit waren diese Zeitpunkte per se verdächtig auf eine Citratakkumulation bzw. einen gestörten Citratabbau. Allerdings besserte sich die ionisierte Hypokalzämie unter hohen Laufraten der  $\text{Ca}^{++}$ - Substitution in 87% der Fälle schon bei der nächsten Messung. Das bedeutet, dass die eventuell vorliegende Störung im Citratabbau, so sie das zugrunde liegende Problem darstellte, durch die gesteigerte Ca- Substitution kompensiert werden konnte, denn es kam bei keinem dieser Patienten zu einem Therapieabbruch.

Bei den sechs verbleibenden Patienten, bei denen die ionisierte Hypokalzämie nicht umgehend durch eine gesteigerte Substitutionsrate therapiert werden konnte, fanden sich bei 3 Patienten (50%) bei weiter gesteigerter  $\text{Ca}^{++}$ - Gabe dann für den weiteren Verlauf wieder ansteigende Werte des iCa. Bei diesen Patienten könnte ebenfalls ein erhöhter  $\text{Ca}^{++}$ - Umsatz oder aber eventuell auch eine eingeschränkte Citratmetabolisierung vorgelegen haben, welche sich jedoch mit Anpassung der RCA- CVVHD beherrschen ließ. Da diese 3 Fälle alle am ersten Behandlungstag eines neuen Dialysezyklus auftraten, erscheint die Theorie des hohen  $\text{Ca}^{++}$ - Bedarfs eventuell auf dem Boden einer vorbestehenden Hypokalzämie durchaus wahrscheinlich.

Der eine Patient der verbleibenden 3 Patienten, bei dem die RCA- CVVHD für eine OP unterbrochen wurde, hatte bei der Wiederaufnahme der Behandlung nach der OP wieder Normalwerte für das iCa. Es lässt sich anhand der vorliegenden Protokolle leider nicht nachvollziehen, welche OP stattfand oder wie in dieser Zeit eine Therapie z.B. mittels  $\text{Ca}^{++}$ - Substitution durchgeführt wurde. Allerdings wurde die RCA- CVVHD im Anschluss an die OP ohne dokumentierte Probleme der Ca- Homöostase fortgeführt.

Nur bei dem einem der 6 Patienten, bei dem ein Therapieabbruch der RCA- CVVHD - leider ohne, dass der Grund hierfür vermerkt worden wäre- erfolgte, erscheint die Annahme einer manifesten Citratintoxikation gerechtfertigt.

Der einzige Patient, bei dem in Folge fallende iCa- Werte trotz steigender Ca- Gabe dokumentiert wurde, ohne dass die Therapie abgebrochen wurde, verstarb. Initial war ein 14 stündiger RCA- CVVHD- Zyklus erfolgt. Im Anschluss sind 35 Stunden ohne CRRT dokumentiert. Dann begann ein zweiter Zyklus, bei dem bereits zu Beginn eine Hypokalzämie bestand. Dazu schreibt Morgera: "In den ersten Stunden nach Beginn einer Citratantikoagulation beobachtet man häufig einen leichten Abfall des systemischen ionisierten Calciums, der sich jedoch im Regelfall wieder stabilisiert. Dieser initiale Abfall ist auf das sich im Patienten neu einstellende Gleichgewicht zwischen systemischer Infusion von Citrat sowie Citrat-Calcium-Komplexen und deren hepatischer Metabolisierung zu ionisiertem Calcium und Bicarbonat zurückzuführen. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, eine evtl. vorbestehende Hypocalciämie vor Beginn der Citratantikoagulation auszugleichen." (Morgera 2006, S. 21) Dies war anscheinend nicht erfolgt. Aber wie in Abbildung 10 gezeigt, fiel das iCa auch nicht ab, sondern begann zunächst zu steigen, um dann trotz hoher Substitutionsrate erneut abzufallen. Ein weiterer Verlauf wurde nicht erhoben, da der Patient 20 Minuten nach dem letzten erhobenen Wert des iCa verstarb. Ein gesCa- Wert ist für diesen Dialysezyklus nicht dokumentiert.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden: Wahrscheinlich kam es bei zwei der behandelten Patienten zu einer manifesten Citratakkumulation (4,8%), wobei ein Patient an seiner Grunderkrankung verstarb und einmal die Therapie wohl wegen der Citratakkumulation abgebrochen werden musste. Über die Inzidenz eines Leberversagens in der Studienpopulation ist nichts bekannt, daher können diese Werte auch nicht mit anderen Gruppen verglichen werden.

#### **4.2.2.5. Gesamt- Kalzium**

Generell kann es unter jeder CRRT zu Elektrolytverschiebungen kommen, die durch das Verfahren als solches ausgelöst werden und nicht mit der RCA zusammenhängen. (Fall und Szerlip 2010) Aus dem vorher gesagten für die RCA werden aber zwei Dinge deutlich: zum einen sind drei pathologische Ca- Konstellationen möglich, die direkt durch die RCA verursacht werden: Hohes iCa und hohes gesCa als echte Hyperkalzämie, niedriges iCa und niedriges gesCa als echte Hypokalzämie und letztlich hohes gesCa und niedriges iCa als Hinweis auf eine Citratakkumulation. Zum anderen hat ein Messwert für das gesCa vor allem dann Bedeutung, wenn das iCa verändert oder die Ca- Substitutionsrate unerwartet hoch ist.

Von einigen Autoren wird eine Kontrolle der Elektrolyte und des Säure- Basen- Status alle 6-8 Stunden empfohlen. (Finkel und Podoll 2009) Für die Verwendung der „multiFiltrate Ci-Ca“ gibt jedoch es die Empfehlung der 6 stündigen Kontrolle des iCa. (Morgera 2006) Dennoch wird für die Verwendung der RCA- CVVHD an der Universitätsklinik Ulm ein dezidiertes Schema vorgegeben, das deutlich detaillierter ist, als die zitierten publizierten Vorgaben. Es ist klar festgelegt, in welchen Maximalabständen bestimmte Kontrollen zu erfolgen haben. Dies ist in Tabelle 4 gezeigt. Dazu kommen noch tägliche Messungen von Magnesium und Phosphat sowie Kontrollen des Serum-  $\text{Na}^+$ , die generell bei jeder CRRT unabhängig von der Form der Antikoagulation durchgeführt werden.

In den Dialyseprotokollen wurden jedoch deutlich weniger Werte für das gesCa dokumentiert, als gefordert. Dies wird unter dem Aspekt der Therapieüberwachung noch diskutiert werden. Aber an dieser Stelle soll schon einmal erwähnt werden, dass wahrscheinlich kein fehlendes Monitoring des gesCa vorliegt, sondern eher ein Dokumentationsmangel. Denn wie erwähnt, können auch andere Elektrolytkonzentrationen unter jeder Form der CRRT verändert sein. Daher wird bei dem täglich bei jedem Intensivpatienten abzunehmenden Labor im Routinefall unter CRRT eine Kontrolle der wichtigen Elektrolyte durchgeführt: Magnesium, Phosphat und eben auch gesCa. Diese Ergebnisse werden jedoch mittels Laborausdruck übermittelt und nicht auf der Station anhand eines Point- of- Care- Tests bestimmt, wie es für das iCa mittels einer BGA geschieht. Somit kann man vermuten, dass die so übermittelten Ca- Werte einfach nicht in die Dialyseprotokolle übertragen wurden, wie es der Fall hätte sein sollen. Für den Ca- Haushalt lassen sich aber somit nur eingeschränkt Aussagen treffen.

Insbesondere wäre daher auch der Schluss, da von 178 dokumentierten Werten 59 (33,1%) zu niedrig und nur 7 (3,9%) zu hoch waren, die Hypokalzämie sei häufiger als die Hyperkalzämie, nicht zulässig. Diese Inzidenzen dürfen nicht verglichen werden, da ja alle nicht eingetragenen (oder auch nicht erhobenen) Werte z.B. ja zu hoch hätten sein können und dann würde sich dieses Verhältnis stark verändern. Also bleiben nur Interpretationen des iCa übrig, wie sie bereits weiter oben durchgeführt wurden. Die Diagnose einer „echten“ Hyper- oder Hypokalzämie kann somit nicht hinreichend genau gestellt werden. Für weitere Analysen ist die Datenqualität des gesCa schlicht zu schlecht.

### 4.2.3. Antikoagulation im Gerät

#### 4.2.3.1. Post- Filter- Kalzium

Wie bereits beschrieben, ist Kalzium zwingend für die Funktion des Gerinnungssystems notwendig. Historisch bedingt wird ionisiertes Kalzium sogar als Gerinnungsfaktor IV bezeichnet: "Der Faktor IV sind die Kalziumionen. Diese sind essenziell für die Aktivierung des Faktors VIIa und wirken u.a. als Cofaktor im Komplex IXa, VIIIa und Phospholipiden. Ebenso wirkt das  $\text{Ca}^{++}$  als essenzieller Cofaktor im Komplex Xa, Faktor V und Phospholipiden ... ." (Neumann 2008)

Aus dem Prinzip der gewählten Antikoagulation mittels Kalziumbindung durch Citrat geht zwingend hervor, dass die Kalziumkonzentration im Dialysesystem hinreichend niedrig sein muss, um die Gerinnungsaktivierung durch die Fremdoberflächen des Gerätes zu antagonisieren. Für eine sichere Antikoagulation wird eine  $\text{Ca}^{++}$ - Konzentration zwischen 0,25 mmol/l und 0,35 mmol/l als erforderlich und ausreichen angesehen. Kontrollen, im System hinter dem Dialysefilter abgenommen, sollten alle 6- 8 Stunden erfolgen. (Morgera 2006, S. 15) In Tabelle 12 ist zu sehen, dass in 1371 von 1510 Messungen (90,8%) dieser Wert erreicht wurde. Weitere 50 Werte (3,3%) waren zu tief. Nun wird natürlich auch bei einer extrem niedrigen Konzentration des ionisierten Kalziums im Dialysesystem die Gerinnung inhibiert. Allerdings bedeuten sehr niedrige Werte, wenn keine schwere echte Hypokalzämie beim Patienten vorliegt, dass mehr Kalzium als notwendig durch Citrat gebunden wird, also unnötig viel Citrat zugeführt wird. Dies ist kein medizinisches Problem, solange die Leber das Citrat verstoffwechseln kann, sondern allenfalls ein ökonomisches, da unnötig viel Citratlösung verbraucht wird. Somit bleiben als relevantes medizinisches Problem die 89 zu hohen Werte (5,9%) des  $\text{Ca}^{++}$  übrig.

In der Literatur finden sich jedoch keine Daten zu der Inzidenz eines erhöhten postFilter Kalziums im Verhältnis zur Zahl der durch Clotting verschlossenen Filter. Die Zahl dieser Filter kann auch hier, wie bereits oben diskutiert, nicht seriös abgeschätzt werden, da bei zu vielen Filtern Angaben darüber fehlen. Somit bleibt nur die Tatsache festzuhalten, dass es bei Anwendung der in Tabelle 2 gegebenen Handlungsanweisungen dennoch in fast 6% der Fälle zu Hyperkalzämien kommt, die verschlossene Filter verursacht haben könnten.

#### 4.2.3.2. Filterlaufzeiten

Anders als die Zahl der geclotteten Filter kann die Laufzeit der Filter aus den vorliegenden Daten problemlos ermittelt werden. Eine separate Analyse der Filter, die nicht aufgrund des Versterbens oder anderer Gründe außer Clotting frühzeitig beendet wurden, erfolgt nicht. Dies wäre zwar eine sehr interessante Fragestellung. Aber ebenfalls aufgrund der hohen Anzahl an Filtern, bei denen kein Grund für eine vorzeitige Beendigung angegeben wurde, wäre jede solche Analyse ungenau. Da es aber andererseits eine relevante Anzahl an Filtern gibt, die definitiv aus anderen als aus Clotting- Gründen beendet wurde, sind die ermittelten Zahlen hinsichtlich der Antikoagulation mit einem systemischen Fehler behaftet, der sie falsch kurz erscheinen lässt.

Die Laufzeit- auch Lebensdauer genannt- der Dialysefilter ist ein Maß für die Güte der Antikoagulation. (Kleger und Fässler 2010) Es sind viele Arbeiten über die RCA- CRRT erschienen, die eine Aussage über die Filterlaufzeiten machen. Im Folgenden sind nur einige exemplarisch genannt: Eine australische Arbeitsgruppe, die die Antikoagulation mit Citrat mit der durch Prostacyclin verglich, fand in der RCA- Gruppe eine mediane Filterlaufzeit von 36 Stunden (Interquartilenabstand (IQA) 23-50 Stunden). Für diese Patienten waren 56 Filter verbraucht worden, längste erlaubte Laufzeit waren 96 Stunden. (Balik et al. 2005) Cointault fand eine mittlere Filterlaufzeit von  $39 \pm 11$  Stunden (Median 41,5 h; IQA 13–48 h). (Cointault 2004) In der bereits oft zitierten retrospektiven Arbeit von Durao et al. wurden 418 Filter ausgewertet, bei denen eine mediane Laufzeit von 72 Stunden (IQA 50–80 h) beobachtet wurde. Allerdings gab es zwar eine Beschränkung der maximalen Laufzeit auf 72 Stunden, in der Kaplan- Meier- Kurve erkennt man jedoch einen relevanten Anteil von ca. 30% der Filter, die über 72 Stunden hinaus bis zu 100 Stunden weiter betrieben wurden. (Durao et al. 2008) Bei Gabutti et al. fand sich im RCA- Abschnitt des Überkreuzvergleichs eine mediane Filterlaufzeit von 24,2 Stunden (IQA 17,4–42,3h). (Gabutti et al. 2002) Bei einem Vergleich zwischen RCA- CVVH und UFH- CVVHD fand sich in einer weiteren Studie bei 87 Patienten in der RCA- Gruppe eine mittlere Filterlaufzeit von  $37,5 \pm 23$  Stunden. (Hetzel et al. 2010)

Bei allen diesen Daten muss man jedoch bedenken, dass eine Unzahl an Einflussfaktoren eine Rolle für die Filterlaufzeit spielt. Daher kann man hier nur folgender Schlussfolgerung von Joannidis et al zustimmen: "The interpretation of studies evaluating circuit life in CRRT, however, is hampered by the complexity and interplay of the factors mentioned. Furthermore, circuits are disconnected because of imminent clotting, protein adsorption to the membrane

causing high transmembrane pressures (clogging), or logistic reasons such as transport or surgery. In addition, some units change filters routinely after 24 to 72 hours." (Joannidis und Oudemans-van Straaten 2007, S. 218) Daher scheinen insbesondere die Arbeiten von Morgera et al, der letztlich die gleiche Methodik der RCA- CVVH anwandten, wie die Intensivstation in Ulm, von herausragender Relevanz für die Bewertung der Filterlebensdauer, da sie hinsichtlich vieler Variablen noch am ehesten vergleichbar erscheinen. In der ersten dieser Arbeiten, die UFH- Antikoagulation mit RCA verglich, fand sich eine mittlere Filterlaufzeit von  $80,2 \pm 60$  Stunden, wobei keine maximale erlaubte Laufzeit vorgegeben war. (Morgera et al. 2004) Schon ein Jahr später publiziert dieselbe Arbeitsgruppe eine mittlere Laufzeit bei 44 Filtern von nur noch  $51,3 \pm 24,6$  Stunden im Rahmen einer Studie mit erhöhten Dialysatflüssen. (Morgera et al. 2005) Und letztlich fanden sich in der Arbeit, in der die in Ulm verwandte "multiFiltrate Ci-Ca" im Rahmen einer Interventionsstudie eingeführt wurde, mediane Filterlaufzeiten von 61,5 Stunden (34,5– 81,1) für 216 Filter. In dieser Studie war die maximale Filterlaufzeit auf 72 Stunden festgesetzt, wobei zur Erhöhung der Praktikabilität eine Variationsmöglichkeit von  $\pm 12$  Stunden erlaubt war. (Morgera et al. 2009)

Vergleicht man diese Zahlen mit den in Tabelle gezeigten Ergebnissen, so sind die Ergebnisse in Ulm sicherlich hinsichtlich der Filterlaufzeiten denen in anderen Zentren vergleichbar. Die Anzahl der frühzeitig verschlossenen Filter als weiteres Maß für die Güte der Antikoagulation im Gerät kann mit den vorliegenden Daten nicht angegeben werden, da bei zu vielen Filtern kein Grund für ein vorzeitiges Ende angegeben ist.

### **4.3. Therapiemonitoring**

#### **4.3.1. Gesamt- Kalzium**

Unter Therapiemonitoring wird im klinischen Alltag die Überwachung der beim Patienten applizierten Therapie verstanden. Dazu gehört in der Intensivmedizin das hämodynamische Monitoring sowie die Überwachung der respiratorischen Funktionen und vieles mehr. Diesen weiten Begriff kann man natürlich bei dieser retrospektiven Analyse nicht anwenden. Hier soll darunter die Kontrolle der vorgegebenen Parameter gemäß Tabelle 4 verstanden werden. Die daraus erwachsenden Konsequenzen werden erst anhand des folgenden Punktes „Protokolltreue“ diskutiert werden.

Bezüglich der Überwachung des gesCa ist bereits im vorausgegangenen Text einiges gesagt worden. Hier bleibt nur fest zu halten, dass nach den Mindestanforderungen insgesamt 420 Bestimmungen erfolgen hätten müssen und davon 242 (57,6%) nicht erfolgt sind. Würde dies bedeuten, dass zu diesen vielen Zeitpunkten keine Kontrolle des gesCa erfolgte, so wäre dies ein dramatisches Ergebnis. Allerdings liegt, wie bereits weiter oben ausgeführt, wahrscheinlich nur ein Dokumentationsproblem vor. Nichts desto trotz gibt es einen Grund, den gesCa-Wert im Dialyseprotokoll zu fordern: Dadurch wird die Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzte und Pflegekräfte bei jeder Kontrolle der Dialysewerte auch auf diesen Parameter gelenkt, der dann einfach im Blickfeld „aufgeschrieben“ ist. Somit fallen Trends eventuell schon auf, bevor sie sich klinisch bemerkbar machen. Insbesondere ein fallendes iCa bei steigendem gesCa könnte schon vor Überschreiten der Normwerte auf ein eventuell vorhandenes Stoffwechselproblem im Citratstoffwechsel hinweisen und Anlass zu weiteren Untersuchungen oder Therapieanpassungen geben. Lösen ließe sich dieses Problem eventuell durch eine Implementierung einer mandatorischen Werteingabe in die Software des Dialysegerätes einmal in 24 Stunden. Hierdurch würde der Nutzer stets an die Kontrolle und die Wertigkeit dieses Parameters erinnert.

Allerdings stellt sich natürlich die Frage, ob dieser zusätzliche Aufwand gerechtfertigt wäre oder nur die Akzeptanz des Verfahrens durch das Pflegepersonal durch überbordende Abfragen verschlechtern würde. Da die Citratakkumulation einen potentiell gefährlichen Zustand für den Patienten darstellt, ließen sich sicher schnell Argumente für eine Eingabe in das System finden. Da aber andererseits die Citratstoffwechselstörung eine seltene Komplikation darstellt und klinisch auch bei sehr niedrigem iCa und hoher Substitutionsrate gänzlich ohne Kenntnis des gesCa vermutet werden kann, tendiere ich dazu, die Dokumentation des gesCa aus dem Dialyseprotokoll zu streichen und dieses durch den Hinweis auf notwendige Kontrollen im Routinelabor zu ersetzen. Da solche Modifikationen nicht Thema dieser Arbeit sind, soll diese Thematik aber hier nicht weiter vertieft werden.

### **4.3.2. Ionisiertes Kalzium**

Für die Begründung der Zeitspanne, innerhalb derer das systemische ionisierte Kalzium im Patientenblut gemessen werden muss, gibt es meines Wissens keinerlei publizierte Evidenz einer höheren Evidenzstufe als Level 5 („Expertenmeinung“). (OCEBM Levels of Evidence Working Group 2011) In seiner Monographie über die Citratdialyse beschreibt Morgera die

theoretischen Hintergründe für das empfohlenen Therapieschema sowie für die Kontrollintervalle: „Im Regelfall reichen Kontrollen des systemischen ionisierten Calciums ca. alle 6 Stunden aus, müssen aber je nach klinischer Situation auch häufiger durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass die Veränderungen des ionisierten Calciums im systemischen Kreislauf nur sehr langsam stattfinden ... .Bei mehreren Änderungen der Calciumdosis innerhalb kurzer Zeitabstände kann deswegen eine überschießende Änderung der systemischen ionisierten Calciumkonzentration die Folge sein.“ (Morgera 2006, S. 20) Studien, die das von Morgera publizierte und in Ulm ebenfalls verwendete Schema gegen andere Vorgehensweisen getestet hätten, existieren nicht.

Daher sind Abweichungen von den Vorgaben wahrscheinlich für den Patienten nicht zwingend von Nachteil, insbesondere da stets auch die klinische Gesamtsituation, z.B. Grunderkrankung und Komorbiditäten, kardiozirkulatorischer Zustand, Schweregrad der AKI und vieles mehr, eine Rolle spielt. Die zeitlichen Abstände spiegeln somit vielleicht eher die Vigilanz des betreuenden Personals wider. Stabile Patienten, die schon lange ohne Komplikationen mittels RCA- CVVHD versorgt werden, werden wahrscheinlich weniger intensiv kontrolliert wie generell sehr instabile Patienten. Eventuell bedürfen sie auch dieser engmaschigen Kontrolle nicht.

### **4.3.3. Post- Filter Kalzium**

Insgesamt wurde, wie bereits oben diskutiert, eine akzeptable Filterlaufzeit erreicht. Dies gelingt nur bei ausreichend gut kontrolliertem postFilterCa. Dennoch kann es zu mindestens 10 (5,4%) und höchstens 26 (14,1%) verschlossenen Filtern. Allerdings kam es beim postFilterCa nur in 9 Fällen (0,6%) zu Werten  $> 0,4$  mmol/l. Selbst die Häufigkeit der Werte  $> 0,34$  mmol/l lag nur bei 89 von 1510 Messungen (5,9%). Somit gelang in der untersuchten Patientengruppe eine ausgezeichnete Kontrolle des postFilterCa hinsichtlich der nach Tabelle 2 geforderten postFilterCa- Werte.

Betrachtet man jedoch die Ergebnisse der Tabelle 13, so sieht man, dass in der Gruppe mit der maximal möglichen Laufzeit der Mittelwert des postFilterCa zwar nur wenig, aber doch statistisch signifikant unter dem der Gruppe mit kürzerer Laufzeit lag. Daraus den Schluss zu ziehen, dies sei ursächlich für die längeren Filterlaufzeiten verantwortlich, ist mit diesen Daten jedoch nicht erlaubt: Erstens ist die Messgenauigkeit der postFilterCa- Werte im Gerät

nur auf zwei Nachkommastellen genau. Die Mittelwertberechnung erfolgt jedoch auf mehrere Nachkommastellen. Auf nur zwei Stellen gerundet sind beide Mittelwerte gleich. Damit wird deutlich, dass es sich also um einen extrem geringen Unterschied handelt, dessen klinische Relevanz sehr fraglich bleibt. Zweitens muss in diesem Zusammenhang bedacht werden, dass bei den Filtern mit kürzerer Laufzeit auch Filter dabei waren, deren Laufzeit aufgrund ganz anderer Ursachen verkürzt war. Also herrschten nicht die gleichen Bedingungen in beiden Gruppen: in der einen Gruppe wurden die Laufzeiten auch aus anderen Gründen als Filterverschlüsse verringert, also gab es andere Einflüsse als das postFilterCa. Somit ist die Vergleichbarkeit beider Gruppen nicht sicher gegeben.

Dennoch handelt es sich um ein interessantes Ergebnis, welches sich durchaus auch so interpretieren lässt, das ein postFilterCa unter 0,3 mmol/l Voraussetzung für eine längere Filterlaufzeit sein könnte.

In der ersten Arbeit von Morgera, in der die exzellent langen Filterlaufzeiten dokumentiert waren, lag der MW des postFilterCa nach 24 Stunden bei  $0.29 \pm 0.04$  mmol/l. (Morgera et al. 2004) In der Arbeit, in der erhöhte Dialyseraten untersucht wurden und deutlich kürzere Filterlaufzeiten gesehen wurden, werden keine Angaben über das postFilterCa gemacht. (Morgera et al. 2005) Und in der Arbeit aus 2009, in der die Methodik der „multiFiltrate Ci-Ca“ etabliert wurde, wird für alle drei Gruppen ein postFilterCa  $< 0,3$  mmol/l angegeben. Hier war, wie bereits oben auch ausgeführt, eine mediane Filterlaufzeit von 61,5 Stunden gefunden worden. In unseren Daten findet sich eine mediane Filterlaufzeit von 69 Stunden bei einem mittleren postFilterCa für alle Filter von ebenfalls  $< 0,3$  mmol/l.

Mit diesen Ergebnissen und den Befunden von Calatzis et al., die zeigen, dass bei einer iCa-Konzentration  $< 0,3$  mmol/l keine Gerinnung mehr stattfindet (Calatzis et al. 2001), könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass, wenn es gelingt, stets ein postFilterCa von unter 0,3 mmol/l zu gewährleisten, es zu keinerlei Filterclotting mehr kommt. Ob dies möglich ist, ohne eine relevante Anzahl an Hypokalzämien, Citratbelastungen oder auch metabolischer Alkalosen aufgrund einer deutlich gesteigerten Citratzufuhr bei den behandelten Patienten hervorzurufen, und ob dies auch wirtschaftlich bei einem dann wahrscheinlich gesteigerten Citratverbrauch sinnvoll ist, müsste durch prospektive Studien untersucht werden.

#### 4.4. Protokolltreue

Es wurden generelle Ziele an ein CRRT- Programm auf Intensivstationen formuliert. Dazu gehören die Qualifikation des Personals, um tatsächlich diese Therapieform 24 Stunden am Tag und 7 Tage die Woche durchführen zu können. Darüber hinaus wird als ein wichtiges Ziel das Erreichen einer adäquaten Filterlebensdauer propagiert, wobei generell 24 Stunden als akzeptable Untergrenze postuliert werden. Und als letztes Ziel wird die Minimierung auftretender Komplikationen herausgestellt. (Baldwin 1997) Bezüglich dieser Komplikationen stellt sich die Frage, wie diese vermeidbar sind.

Gabutti et al. konnten zeigen, dass die Häufigkeit auftretender Komplikationen am Beispiel von Störungen des Säure- Base- Haushaltes sowie für Hypokalzämien bei der Einführung eines neuen RRT- Programmes signifikant höher ist, als im späteren Verlauf: " ..., this risk [of hypocalzemia] is higher at the beginning of a new RCA program and decreases with the further training of the staff. Similar results are obtained when the incidence of metabolic alkalosis is analyzed...." (Gabutti et al. 2002, S. 1423)

Allerdings finden sich in der Literatur keine Arbeiten, die untersucht haben, in wie weit dezidierte Behandlungsprotokolle bei der CRRT zu solchen Effekten beitragen oder vielleicht die „Anfängerfehler“ zu vermeiden helfen. Für die hier untersuchte Intensivstation gilt, dass dieses spezielle Verfahren der RCA- CVVHD mittels „multiFiltrat Ci-Ca“ bereits im Jahr 2009 eingeführt wurde. Daher kann vermutet werden, dass sich das Personal bereits ausreichend eingearbeitet hatte, um mit dieser Methode vertraut zu sein. Unsicherheit mit dem Verfahren scheidet daher wahrscheinlich als Ursache für Nicht- Einhalten des Protokolls aus.

Mir ist keine Arbeit bekannt, die die Genauigkeit, mit der Behandlungsrichtlinien oder Protokolle bei der CRRT eingehalten wurden, je untersucht hätte. Auch eine Medline- Recherche mit den Stichworten „CRRT“ AND „Guidelines“ AND „adherence“ oder „CRRT“ AND „treatment protocol“ AND „adherence“ ergaben nur einen einzigen Treffer. Diese eine Arbeit befasst sich jedoch mit der Sicherheit der eingesetzten Dialysegeräte bezüglich der Flüssigkeitsbalance und fordert präzise Behandlungsprotokolle zur Vermeidung dieser. (Ronco et al. 2005) Weicht man jedoch generell auf die Protokolltreue in der Intensivmedizin als Fragestellung aus, so findet sich eine aktuelle Übersichtsarbeit, die die Beachtung von Sedierungsrichtlinien bei beatmeten Patienten untersuchte. Bei den zwölf in die Arbeit eingeschlossenen Studien fand sich ein erheblicher Anteil, bei denen die Protokolltreue sehr gering war. (Burns

2012) Somit könnte nun gefolgert werden, Intensivstationen halten sich generell nur schlecht an Empfehlungen.

Allerdings ist für das Ulmer Kollektiv zu beachten, dass ein erheblicher Anteil aller „Protokollfehler“ gar nicht zu einer Verschlechterung des Patientenzustandes führte. Bei der Einstellung der  $\text{Ca}^{++}$ - Substitutionsrate wurden nach den Behandlungsempfehlungen der Tabelle 1 insgesamt 273 erwartete Veränderungen nicht durchgeführt, von denen nur 67 (24,5%) eine Verschlechterung des  $\text{iCa}$  zur Folge hatten. Wie bereits verdeutlicht, sind Veränderungen des  $\text{iCa}$  auch sehr träge, so dass zu schnelle Änderungen der Substitutionsrate durchaus mit Zeitverzögerung zu unerwünschten  $\text{iCa}$ - Änderungen führen können. (Kindgen-Milles et al. 2008) Daher könnte die hohe Zahl der nicht erfolgten Änderungen dafür sprechen, dass genau dieser Effekt antizipiert wurde und die Erfahrung des auf der Station tätigen Personals eher für die Sicherheit des Patienten durch Nicht- Befolgen des Algorithmus sorgte, da bestimmte Änderungen eben NICHT durchgeführt wurden.

Bei der Einstellung der Citratdosis handelt es sich nicht um ein so träges System, die Veränderungen sind innerhalb von 20 Minuten messbar. (Morgera 2006) Daher kann mit diesem Prinzip die Zahl an 111 (14,9%) nicht durchgeführten Zitrat- Einstellungen nicht erklärt werden. Allerdings führten nur 9 (8,1%) dieser „Protokollfehler“ zu einer Verschlechterung des  $\text{postFilterCa}$ . Dies zeigt wohl, dass das System der RCA mittels „multiFiltrate Ci-Ca“ ein System zu sein scheint, das auch Fehler verzeiht und eine Einstellung gemäß der empfohlenen Grundeinstellungen häufig zu gewünschten Ergebnissen führt, auch wenn nicht auf jede Abweichung reagiert wird.

Die Protokollfehler hinsichtlich BE und pH sind in diesem Kontext nicht gut beurteilbar: da der Säure- Base- Haushalt auch eng mit der respiratorischen Situation verknüpft ist, kann eine Störung auch durch eine Veränderung der Beatmung beeinflusst werden. Und es gibt auch noch viele andere Therapieoptionen: nicht immer muss eine metabolische Störung auch zwingend „metabolisch“, also durch Einstellung der RCA- CVVHD, therapiert werden. Es gibt auch noch die Möglichkeit der pharmakologischen Intervention: es können natürlich auch saure oder alkalische Valenzen appliziert werden. Daher kann an dieser Stelle nur festgehalten werden, dass bei den untersuchten Dialyseprotokollen in nicht unerheblicher Anzahl die Möglichkeiten der Beeinflussung des Säure- Base- Haushaltes durch die CRRT nicht genutzt wur-

den. Und in 26 von 160 Fällen (16,3%) bzw. 17 von 609 (2,8%) führte dies dazu, dass sich die Störung von BE- bzw. pH- Wert noch verschlechterte.

## 5. Zusammenfassung

In der hier vorgelegten Promotionsarbeit wurde der Frage nachgegangen, wie sicher ein definierter Therapiesalgorithmus für die kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit regionaler Citratantikoagulation (RCA- CVVHD) in der Praxis umgesetzt werden kann. Dabei wurde dieses Verfahren unter dem speziellen Aspekt der durch die „Regionale Citrat-Antikoagulation (RCA)“ hervorgerufenen Störungen der Kalzium- Homöostase und des Säure- Base- Haushaltes betrachtet. Im Rahmen dieser anonymisierten retrospektiven Arbeit wurde daher die Patientensicherheit anhand von Abweichung der Laborwerte für den pH-Wert, den Base Excess, das ionisierte Kalzium und das gesamte Kalzium im Patientenserum definiert.

Zudem wurde die Prozessqualität des Verfahrens untersucht. Dabei wurde die Prozessqualität über die Häufigkeit und Höhe von Abweichungen der Kalziumkonzentration im Dialysegerät und über Abweichungen vom Behandlungsalgorithmus definiert. Als weitere Parameter für die Prozessqualität wurden noch Daten der tatsächlich erreichten Behandlungszeiten und der dabei erreichten Filterlaufzeiten betrachtet.

Diese Fragen wurden anhand der Dialyseprotokolle eines Jahres einer anästhesiologischen Intensivstation an einem Haus der Maximalversorgung untersucht. Es konnten nahezu alle Datensätze vollständig erhoben werden, nur wenige wurden als unvollständig von der Analyse ausgeschlossen.

Es konnte gezeigt werden, dass die RCA im Dialysegerät offensichtlich in der Mehrzahl der Fälle suffizient erfolgte, da hohe Werte für das im Dialysegerät gemessene Kalzium selten waren. Des Weiteren gelang es, im Median hohe Filterlaufzeiten zu erreichen, was ebenfalls für die Güte der RCA spricht.

Die durch die Verwendung von Citrat zur Gerinnungsinhibition verursachten Veränderungen bei den Patienten waren ebenfalls nicht häufig: Nur ein Patient konnte identifiziert werden, bei dem die RCA- CVVHD offensichtlich aufgrund einer Citratakkumulation abgebrochen wurde. Ein weiterer Patient verstarb während der RCA- CVVHD, während gleichzeitig Hinweise für eine mögliche Citrat- Stoffwechselstörung vorlagen.

Auch Hyper- und Hypokalzämien des ionisierten Kalziums kamen selten vor. Auch diesbezüglich erwies sich das eingesetzte Verfahren also als sicher. Nur die Konzentrationen des gesamten im Blut befindlichen Kalziums waren sehr selten dokumentiert. Dies erscheint aufgrund der Arbeitsweise der betrachteten Station am ehesten ein Dokumentationsfehler zu sein, wobei ein systematischer Beobachtungsfehler nicht ausgeschlossen werden kann.

Der untersuchte Behandlungsalgorithmus zur Einstellung des ionisierten Kalziums im Patientenblut und hinter dem Dialysefilter wurde in der Regel gut eingehalten, wobei es in einer relevanten Zahl an Fällen dennoch zu Abweichungen von diesen Handlungsvorgaben kam. Erstaunlicherweise kam es aber bei diesen Abweichungen nur in einem geringen Anteil tatsächlich zu einer Verschlechterung des zu steuernden Parameters. Dies spricht am ehesten für die Gutmütigkeit des gesamten Systems, das auch Fehler zu verzeihen scheint.

Alles in Allem konnte damit mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Behandlung des akuten Nierenversagens mittels RCA- CVVHD auch auf nicht nephrologisch spezialisierten Intensivstationen einen ausreichend sicheren und effektiven Prozess darstellt. Dieses Verfahren kann also mit hoher Prozessqualität und Sicherheit auch außerhalb spezialisierter Zentren durchgeführt werden.

## Literaturverzeichnis

1. Alamshah, Seyed Mansour; Pipelzadeh, Mohammad; Mousavi, Seyed Reza; Baharanfar, Hasan; Rezapour, Ehsan (2010): Determination of predictors and risk factors in patients with multiple emergency surgical traumas. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 16, 421–426.
2. Bakker, Andries J.; Boerma, E. Christiaan; Keidel, Halbe; Kingma, Peter; van der Voort, Peter H.J (2006): Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium. *Clin Chem Lab Med* 44, 962–966.
3. Baldwin, I. C. (1997): Training, management, and credentialing for CRRT in the ICU. In: *Am J Kidney Dis* 30 (Suppl 4), S112-S116.
4. Balik, M.; Waldauf, P.; Plásil, P.; Pachtl, J. (2005): Prostacyclin versus citrate in continuous haemodiafiltration: an observational study in patients with high risk of bleeding. *Blood Purif* 23, 325–329.
5. Bihorac, Azra; Ross, Edward A. (2005): Continuous Venovenous Hemofiltration With Citrate- Based Replacement Fluid: Efficiency, Safety, and Impact on Nutrition. *Am J Kidney Dis* 46, 908–918.
6. Brett, Sarah Antonia (2010): Citrat – Antikoagulation während der CVVHD eine vergleichende prospektive Observationsstudie. Dissertation. Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
7. Burns, Suzanne M.(2012): Adherence to sedation withdrawal protocols and guidelines in ventilated patients. In: *Clin Nurse Spec* 26, 22–28.
8. Calatzis, A.; Toepfer, M.; Schramm, W.; Spannagl, M.; Schiffel, H. (2001): Citrate anticoagulation for extracorporeal circuits: effects on whole blood coagulation activation and clot formation. In: *Nephron* 89, 233–236.
9. Cerdá, Jorge; Ronco, Claudio (2009): Modalities of Continuous Renal Replacement Therapy: Technical and Clinical Considerations. In: *Semin Dial* 22, 114–122.
10. Cointault, O. (2004): Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration using commercial solutions. *Nephrol Dial Transplant* 19, 171–178.
11. Cruz, Dinna N.; Ricci, Zaccaria; Ronco, Claudio (2009): Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Crit Care* 13, 211–219.
12. Cusack, R. J.; Rhodes, A.; Lochhead, P.; Jordan, B.; Perry, S.; Ball, J. A.S. et al. (2002): The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 28, 864–869.
13. Demirjian, Sevag; Teo, Boon Wee; Paganini, Emil P. (2008): Alkalemia during continuous renal replacement therapy and mortality in critically ill patients. In: *Crit Care Med* 36, 1513–1517.
14. Durao, Marcelino S.; Monte, Julio C. M.; Batista, Marcelo C.; Oliveira, Moacir; Iizuka, Ilson J.; Santos, Bento F. et al. (2008): The use of regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration in acute kidney injury. *Crit Care Med* 36, 3024–3029.

15. Egi, M.; Naka, T.; Bellomo, R.; Cole, L.; French, C.; Trethewy, C. et al. (2005): A comparison of two citrate anticoagulation regimens for continuous veno-venous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 28, 1211–1218.
16. Eknoyan, Garabed (2002): Emergence of the Concept of Acute Renal Failure. *Am J Nephrol* 22, 225–230.
17. Evenepoel, Pieter; Maes, Bart; Vanwalleghem, Johan; Kuypers, Dirk; Messiaen, Thierry; Vanrenterghem, Yves (2002): Regional citrate anticoagulation for hemodialysis using a conventional calcium-containing dialysate. *Am J Kid Dis* 39, 315–323.
18. Fall, Pamela; Szerlip, Harold M. (2010): Continuous Renal Replacement Therapy: Cause and Treatment of Electrolyte Complications. *Semin Dial* 23, 581–585.
19. Finkel, Kevin W.; Podoll, Amber S. (2009): Complications of Continuous Renal Replacement Therapy. *Semin Dial* 22, 155–159.
20. Flanigan, M. J.; Brecht, J. von; Freeman, R. M.; Lim, V. S. (1987): Reducing the hemorrhagic complications of hemodialysis: a controlled comparison of low-dose heparin and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 9, 147–153.
21. Gabutti, Luca; Lucchini, Barbara; Marone, Claudio; Alberio, Lorenzo; Burnier, Michel (2009): Citrate- vs. acetate-based dialysate in bicarbonate haemodialysis: consequences on haemodynamics, coagulation, acid-base status, and electrolytes. *BMC Nephrol* 10, 7.
22. Gabutti, Luca; Marone, Claudio; Colucci, Giuseppe; Duchini, Francesca; Schönholzer, Carlo (2002): Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Med* 28, 1419–1425.
23. Gottschalk, C. W.; Fellner, S. K. (1997): History of the science of dialysis. *Am J Nephrol* 17, 289–298.
24. Gunnerson, Kyle J. (2005): Clinical review: the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit part I - epidemiology. *Crit Care* 9, 508–516.
25. Gupta, Monika; Wadhwa, Nand K.; Bukovsky, Rose (2004): Regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration using calcium-containing dialysate. *Am J Kidney Dis* 43, 67–73.
26. Haller, M.; Schelling, G. (2000): Akutes Nierenversagen. Pathophysiologie--klinische Beurteilung--Therapie. *Anaesthesist* 49, 349–352.
27. Herold, Gerd (2005): Kalzium In: Herold, Gerd (Hrsg.) Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung 2005, Köln, im Eigenverlag, 503-505
28. Hetzel, G. R.; Schmitz, M.; Wissing, H.; Ries, W.; Schott, G.; Heering, P. J. et al. (2010): Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 26, 232–239.
29. Hoste, Eric A.J; Schurgers, Marie (2008): Epidemiology of acute kidney injury: How big is the problem? *Crit Care Med* 36 (Suppl), S146–S151.
30. Joannidis, Michael; Oudemans-van Straaten, Heleen M. (2007): Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 11, 218–228.

31. Kellum, John A.; Levin, Nathan; Bouman, Catherine; Lameire, Norbert (2002): Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 8, 509–514.
32. Kindgen-Milles, Detlef; Kram, Rainer; Kleinekofort, Wolfgang; Morgera, Stanislao (2008): Treatment of severe hypercalcemia using continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *Am Soc Art Int Org J* 54, 442–444.
33. Kindgen-Milles, Detlef (2010): Epidemiologie und prognostische Relevanz des akuten Nierenversagens, in: Jörres, A. (Hrsg): Akutes Nierenversagen bei Intensivpatienten: Praxis und Therapie; 1-14. Dt. Ärzte- Verlag, Köln
34. Kleger, Gian-Reto; Fässler, Edith (2010): Can circuit lifetime be a quality indicator in continuous renal replacement therapy in the critically ill? *Int J Artif Organs* 33, 139–146.
35. Kramer, Ludwig; Bauer, Edith; Joukhadar, Christian; Strobl, Wolfram; Gendo, Alexandra; Madl, Christian; Gangl, Alfred (2003): Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 31, 2450–2455.
36. Lackner, C.K; Burghofer, K.; Stolpe, E.; Schleichtriemen, T.; Mutschler, W.E (2007): Prognostischer Wert von Routineparametern und -laborparametern nach schwerem Trauma. *Unfallchirurg* 110, 307–319.
37. Lohr, J. W.; Slusher, S.; Diederich, D. (1989): Safety of regional citrate hemodialysis in acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 13, 104–107.
38. Mariano, Filippo; Tetta, Ciro; Stella, Maurizio; Biolino, Piera; Miletto, Antonio; Triolo, Giorgio (2004): Regional Citrate Anticoagulation in Critically Ill Patients Treated with Plasma Filtration and Adsorption. *Blood Purif* 22, 313–319.
39. Marino, Paul L.; (1999): Kalzium und Phosphat. In: Marino, Paul, Taeger, Kai (Hrsg), Das ICU-Buch. Praktische Intensivmedizin. 2. Aufl. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg. 587-601
40. Mehta, R. L.; McDonald, B. R.; Aguilar, M. M.; Ward, D. M. (1990): Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 38, 976–981.
41. Mehta, R. L.; McDonald, B.; Gabbai, F. B.; Pahl, M.; Pascual, M. T.; Farkas, A.; Kaplan, R. M. (2001): A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60, 1154–1163.
42. Meier-Kriesche, H. U.; Gitomer, J.; Finkel, K.; DuBose, T. (2001): Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit. Care Med* 29, 748–752.
43. Morgan, D. J. R.; Ho, K. M. (2009): Profound hypocalcaemia in a patient being anticoagulated with citrate for continuous renal replacement therapy. *Anaesthesia* 64, 1363–1366.
44. Morgera, Stanislao (2006): Die regionale Antikoagulation mit multiFiltrate Ci-Ca®. Grundlagen und klinische Durchführung. Bad Homburg v. d. H.: Fresenius Medical Care. 1-32
45. Morgera, Stanislao; Scholle, Cornelia; Voss, Gitana; Haase, Michael; Vargas-Hein, Ortrud; Krausch, Dietmar et al. (2004): Metabolic Complications during Regional

- Citrate Anticoagulation in Continuous Venovenous Hemodialysis: Single-Center Experience. *Nephron Clin Pract* 97, c131–c136.
46. Morgera, Stanislao; Haase, Michael; Rückert, Matthias; Krieg, Hanno; Kastrup, Marc et al. (2005): Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Hemodialysis - Acid-Base and Electrolyte Balance at an Increased Dose of Dialysis. *Nephron Clin Pract* 101, c211–c219.
47. Morgera, Stanislao; Schneider, Michael; Slowinski, Torsten; Vargas-Hein, Ortrud; Zuckermann-Becker, Heidrun; Peters, Harm et al. (2009): A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid–base status. *Crit Care Med* 37, 2018–2024.
48. Morita, Y.; Johnson, R. W.; Dorn, R. E.; Hall, D. S. (1961): Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J Med Sci* 242, 32–43.
49. Neumann, Herbert A. (2008): Das Gerinnungssystem. Physiologie und Pathophysiologie; eine Einführung. Berlin: ABW-Wissenschaftsverlag, 51
50. OCEBM Levels of Evidence Working Group (2011): <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Unter Mitarbeit von Jeremy Howick, Iain Chalmers, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati et al. Hg. v. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Online verfügbar unter <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>, zuletzt aktualisiert 2011, zuletzt geprüft am 28.01.2012.
51. Oliver, Jean; MacDowell, Muriel; Tracy, Ann (1951): The Pathogenesis of acute renal Failure associated with traumatic and toxic injury. renal ischemia, nephrotic damage and the ischemic episode. *J Clin Invest* 30, 1307–1439.
52. Oudemans-van Straaten, Heleen M.; Bosman, Rob J.; Koopmans, Matty; van der Voort, Peter H. J.; Wester, Jos P. J.; van der Spoel, Johan I. et al. (2009): Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 37, 545–552.
53. Palevsky, Paul M. (2008): Indications and timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care Med* 36 (Suppl), S224–S228.
54. Palsson, R.; Niles, J. L. (1999): Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 55, 1991–1997.
55. Pannu, Neesh; Nadim, Mitra K. (2008): An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 36 (Suppl), S216–S223.
56. Träger; Karl (2011): Erfahrungen mit der RCA. Ulm, 2011. Erfahrungsbericht an Markus Brucke.
57. Rixen, D.; Raum, M.; Bouillon, B.; Schlosser, L. E.; Neugebauer, E. (2001): Prognoseabschätzung des Schwerverletzten--Eine Analyse von 2069 Patienten des Traumaregisters der DGU. *Unfallchirurg* 104, 230–239.
58. Ronco, C.; Ricci, Z.; Bellomo, R.; Baldwin, I.; Kellum, J. (2005): Management of fluid balance in CRRT: a technical approach. *Int J Artif Organs* 28, 765–776.
59. Ronco, C.; Bellomo, R.; Homel, P.; Brendolan, A.; Dan, M.; Piccinni, P.; La Greca, G. (2000): Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356, 26–30.

60. Smith, I.; Kumar, P.; Molloy, S.; Rhodes, A.; Newman, P. J.; Grounds, R. M.; Bennett, E. D. (2001): Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 27, 74–83.
61. Striebel, Hans Walter (2008a): Antikoagulation bei Nierenversagen. In: Striebel Hans Walter, Operative Intensivmedizin. Sicherheit in der klinischen Praxis. Stuttgart: Schattauer. 488- 492
62. Striebel, Hans Walter (2008b): BGA- Werte, Werte und ihre Bedeutung. In: Striebel Hans Walter, Operative Intensivmedizin. Sicherheit in der klinischen Praxis. Stuttgart: Schattauer. 141-147
63. Striebel, Hans Walter (2008c): Primär metabolische Alkalose. In: Striebel Hans Walter, Operative Intensivmedizin. Sicherheit in der klinischen Praxis. Stuttgart: Schattauer. 155-156
64. Striebel, Hans Walter (2008d): Sonstige intensivmedizinisch relevante Medikamente. In: Striebel Hans Walter, Operative Intensivmedizin. Sicherheit in der klinischen Praxis. Stuttgart: Schattauer. 671-673
65. Striebel, Hans Walter (2008e): Herzrhythmusstörungen. In: Striebel Hans Walter, Operative Intensivmedizin. Sicherheit in der klinischen Praxis. Stuttgart: Schattauer. 259-269
66. Tolwani, Ashita J.; Campbell, Ruth C.; Schenk, Margaret B.; Allon, Michael; Warnock, David G. (2001): Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 60, 370–374.
67. Uchino, Shigehiko; Fealy, Nigel; Baldwin, Ian; Morimatsu, Hiroshi; Bellomo, Rinaldo (2003): Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 29, 575–578.
68. Walker, P. D.; Barri, Y.; Shah, S. V. (1999): Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity. *Ren Fail* 21, 433–442.

---

Name: **Markus Brucke**  
geb. 16.12.1968 in Göttingen/ Niedersachsen  
wohnhaft Maienweg 109, 89081 Ulm

Familienstand: verheiratet, 3 Kinder

**Schulzeit**  
1975-1979 Grundschule in Edling/ Oberbayern  
1979- 1988 Luitpoldgymnasium in Wasserburg/ Inn

**Grundwehrdienst**  
10.1988- 12.1989 Grundwehrdienst

**Studium**  
WS 89/90- SS 90 Studium Mathematik und Physik, Ziel Lehramt, kein  
Abschluß, Universität Ulm  
WS 91/92- WS97/ 98 Studium der Humanmedizin, Abschluß Staatsexamen,  
Universität Ulm  
10.2009- 09.2011 Gesundheitsökonomisches Zusatzstudium, Abschluß  
Master of Health Buiseness Administration (MHBA)

**Wehrdienst**  
07.1990- 05.2009 Sanitätsoffizier- Anwarter, Studium der Humanmedizin  
und anschließend Tätigkeit als Sanitätsoffizier, dabei  
Ausbildung zum Facharzt Anästhesie im Bundeswehr-  
krankenhaus Ulm

**weitere ärztliche Tätigkeit**  
06.2009- 01.2010 Weiterbildung Schmerztherapie, Universitäts- und  
Rehabilitationskliniken Ulm (RKU)  
02.2010- 10.2010 Weiterbildung Schmerztherapie, Universitätsklinikum Ulm  
11.2010- jetzt Kardioanästhesie, Universitätsklinikum Ulm

**Qualifikationen**  
03.12.2003 Zusatzbezeichnung Notfallmedizin  
04.02.2004 Fachkunde Notfalldiagnostik Röntgen  
08.12.2005 Facharzt für Anästhesiologie  
09.06.2009 Zusatzbezeichnung Intensivmedizin  
21.10.2010 Zusatzbezeichnung spezielle Schmerztherapie  
26.09.2011 Master of Health Business Administration (MHBA)

---

**Publikationen als Erstautor**

M. Brucke et al.: Two rescuer resuscitation—Mission impossible? A pilot study using a manikin setting.  
Resuscitation (2007) 74, 317—324

M. Brucke et al.: 2- Helfer Reanimationsalgorithmus im Bundeswehr-Auslandseinsatz: eine Alternative?  
Notfall und Rettungsmedizin (2009), eSupplement DOI 10.1007/s10049-009-1153-x, ISSN1436-0578

M. Brucke et al.: Thoraxkompressionen mit dem "Animax Mono": Auf Dauer eine Alternative?  
Anästhesiologie und Intensivmedizin (2010), 51, S26

M. Brucke: Wirtschaftlichkeitsanalyse der kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse mit Citrat- Antikoagulation, Freie wissenschaftliche Arbeit zur Erlangung des akademischen Grades „Master of Health Business Administration (MHBA)“.  
September 2011, vorgelegt am Lehrstuhl für Gesundheitsökonomie der Friedrich- Alexander- Universität Erlangen- Nürnberg.

Markus Brucke,  
Ulm, den 09.05.2012