

Kontinuierliche Nierenersatztherapie auf der pädiatrischen Intensivstation des Kinderspital Luzern

Medizinischer Hintergrund

Inhalt

1. VOKABULAR	2
2. INDIKATIONEN	2
3. ARTEN DER KONTINUIERLICHEN NIERENERSATZTHERAPIE.....	3
4. MECHANISMEN DER WASSER- UND MOLEKÜLENTFERNUNG.....	3
5. EXTRAKORPORELLER KREISLAUF.....	5
6. AUSRÜSTUNG.....	7
7. DOSIERUNG DER NIERENERSATZTHERAPIE	8
8. SUBSTITUTIONSFLÜSSIGKEIT	8
9. ANTIKOAGULATION.....	9
10. KOMPLIKATIONEN.....	10

1. VOKABULAR

CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy
CVVH = HF	Continuous Venous-Hemofiltration = Hämo-filtration
CVVHD = HD	Continuous Venous-Hemodialyse = Hämo-dialyse
CVVHDF= HDF	Continuous Venous-Hemodiafiltration= Hämo-diafiltration
FF	Filtrationsfraktion (= Filtrationsrate). Anteil Plasmawasser, welches bei der Hämo-filtration vom Blut entfernt wird.
BFR	Blutflussrate
UFR	Ultrafiltrationsrate

2. INDIKATIONEN

1. Akute Niereninsuffizienz (AKI, Acute Kidney Injury) mit:
 - Fluid Overload (therpierefraktär auf Diuretika) z.B. bei Sepsis
 - rasch steigende Nierenretentionsparameter
 - symptomatische Urämie mit Perikarditis, Enzephalopathie etc
 - Hyperkaliämie ($K > 6.5 \text{ mmol/l}$)
 - Oligurie/Anurie
2. Tumorlysesyndrom
Rhabdomyolyse
3. Hyperammonämie
4. Medikamentenintoxikation (Medikamente mit tiefer Proteinbindung)

Filtrierbar	Nicht filtrierbar
<ul style="list-style-type: none">• Lithium• Methanol• Ethylenglykol• Salicylate• Barbiturate• Metformin• Aminoklykoside, Metronidazol, Carbapeneme, Cephalosporine und die meisten Penicilline	<ul style="list-style-type: none">• Digoxin• Trizyklische Antidepressiva• Phenytoin• Beta- Blocker• Benzodiazepine• Makrolide, Chinolone• Warfarin

3. ARTEN DER KONTINUIERLICHEN NIERENERSATZTHERAPIE

1. Kontinuierliche Nierenersatz- Verfahren

- a) kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration CVVH/HF
- b) kontinuierliche veno- venöse Hämodialyse CVVHD/HD
- c) kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration CVVHDF/HDF
- d) langsame Ultrafiltration SCUF

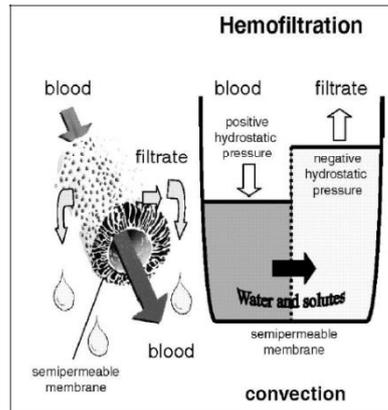
2. Intermittierende Hämodialyse

Auf der pädiatrischen Intensivstation werden **nur kontinuierliche Nierenersatzverfahren**, und davon **ausschliesslich Hämofiltration oder Hämodiafiltration** durchgeführt. Der Vorteil der kontinuierlichen Nierenersatztherapie liegt vor allem darin, dass sie hämodynamisch schonender sind als intermittierende Verfahren. Zudem erlauben sie bei kritisch kranken Patienten eine effektivere Endorgan- Perfusion, da Flüssigkeit bei (oft gezwungenermassen) hoher Einfuhr und knapper Diurese kontinuierlich gezogen werden kann. Der Nachteil besteht jedoch in den hohen Kosten und der nötigen Antikoagulation.

4. MECHANISMEN DER WASSER- UND MOLEKÜLENTFERNUNG

1. Hämofiltration (CVVH/HF)

Das Blut wird durch ein extrakorporelles System, welches eine semipermeable Membran enthält, gepumpt. Dadurch wird ein hydrostatischer Druck aufgebaut, welcher das Plasma durch den Filter drückt. Diesen Prozess nenn man *Ultrafiltration*. Kleine Moleküle (< 50kDa), welche durch die semipermeable Membran gelangen können, werden dabei vom Wasser mitgezogen, was man *Konvektion* nennt. Die filtrierte Flüssigkeit (Ultrafiltrat) wird verworfen und durch eine Substitutionslösung ersetzt, deren Menge je nach gewünschter Bilanz angepasst wird. Einfacher vorgestellt, entspricht Hämofiltration "*Kaffee machen*"



Die Ultrafiltrationsrate und Substanz- Clearance ist abhängig von:

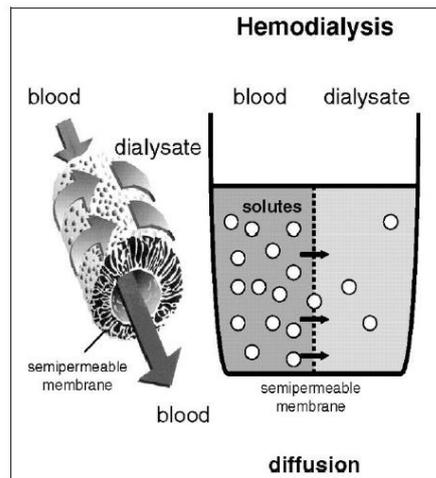
- a) hydrostatischem Druck im Blutkompartiment (Blutflussrate)
- b) onkotischem Druck im Plasma (Prädilution s. später)
- c) Filtergröße
- d) Δ transmembranöser Druck

Der transmembranöse Druck kann durch zwei Massnahmen erhöht werden. Entweder durch Erhöhung des hydrostatischen Drucks im Blutkompartiment (mittels Erhöhung der Blutflussrate BFR). Oder durch Erhöhung der Ultrafiltrationsrate (UFR), was zu einer Negativierung des hydrostatischen Druckes auf der Ultrafiltrat- Seite führt.

Der Prozess ist unabhängig von Konzentrationsgradienten über der Membran.

2. Hämodialyse (CVVHD/HD)

Das Blut wird durch ein extrakorporelles System gepumpt, welches einen Dialyser mit einer semipermeablen Membran enthält. In diesem wird das Blut- durch die semipermeable Membran getrennt- vom Dialysat umspült, und die Moleküle diffundieren entlang ihrem Konzentrationsgradienten von einem Kompartiment ins andere (Moleküle < 20kDa). Dieser Prozess wird *Diffusion* genannt. Um den Konzentrationsgradienten aufrechterhalten zu können, fließt das Dialysat in entgegengesetzter Richtung zum Blut. Dies entspricht dem Prinzip "Tee kochen"



Die Rate der Diffusion und somit der Dialyse hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- Konzentrationsgradient der Substanz (Blut/Dialysat)
- Charakteristik der Substanz (Grösse, Ladung, Proteinbindung)
- Filtergrösse (und Membran)

NB: Nicht verwechseln: Bei Osmose diffundiert die Flüssigkeit durch die Membran und die Substanz wird zurückgehalten.

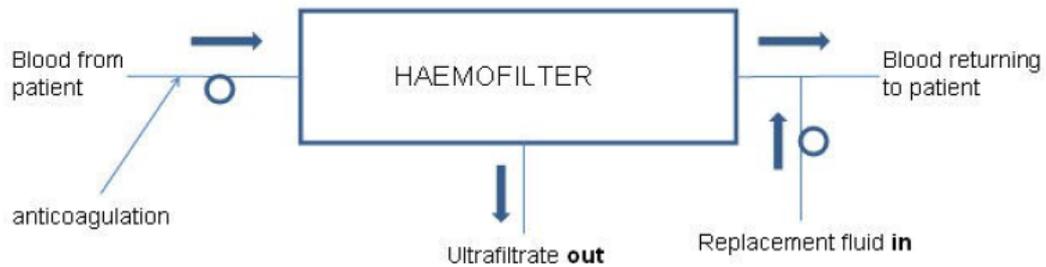
3. Adsorption

Die Filtermembranen von PrisMax verfügen zusätzlich zu oben aufgeführten Mechanismen noch über die Eigenschaft der Adsorption. Moleküle werden an der Filteroberfläche absorbiert und bleiben dort "kleben". Dies vermindert mit der Zeit die Filterqualität, weshalb dieser regelmässig gewechselt werden muss (mindestens alle 72 Stunden)

5. EXTRAKORPORELLER KREISLAUF

1. Hämofiltration

CVVH



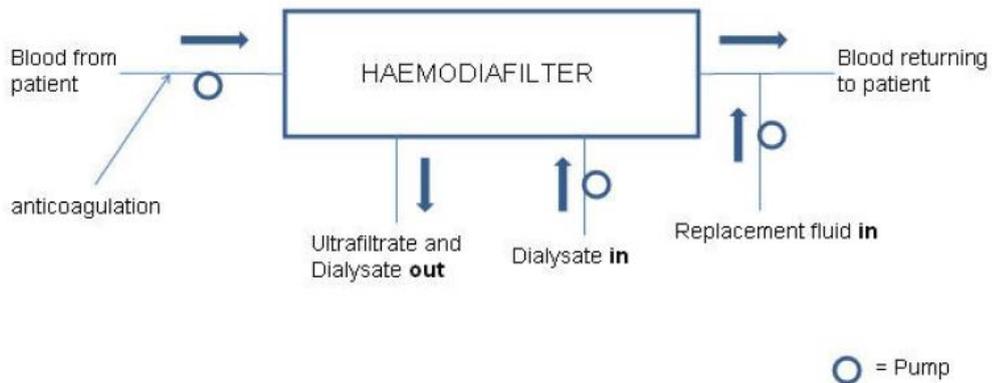
Das Blut fließt vom arteriellen Schenkel durch die Blutpumpe und von da durch den Hämofilter. Noch vor der Blutpumpe wird das Blut durch Beifügen von Citrat ungerinnbar gemacht. Nach dem Hämofilter fängt ein Luftdetektor (Drip Chamber) allfällige Luftbläschen ab, bevor das Blut wieder zum Patienten zurückfließt. Dort wird die Antikoagulation mittels Zugabe von Calcium (über eine separate Infusion) wieder antagonisiert. So wird lediglich der extrakorporelle Kreislauf, aber nicht der Patient antikoaguliert (regionale Antikoagulation). Das Substitutat kann entweder vor- oder nach dem Hämofilter dazugegeben werden.

Zur Kontrolle des extrakorporellen Kreislaufes sind mehrere Drucksensoren an verschiedenen Stellen eingebaut.

Die Ultrafiltrationsrate ist von der Blutflussrate und dem daraus resultierenden transmembranösen Druck abhängig. Durch diesen transmembranösen Druck findet die Filtration des Blutes und die Substanz-Clearance mittels Konvektion statt. Dabei wird ein bestimmter Anteil Plasmawasser vom Blut entfernt/filtriert. Diesen Anteil nennt man *Filtrationsfraktion* oder *Filtrationsrate*. Je nach Blutflussrate variiert die Filtrationsrate zwischen 0%-30%, wobei die optimale Filtrationsfraktion für einen Patienten mit einem Hämatokrit von 0.3 etwa 20-25% beträgt. Zu hohe Filtrationsfraktionen führen zu einer excessiven Hämokonzentration, was das Risiko von Thrombenbildung am Filter erhöht.

2. Hämodiafiltration

CVVHDF



Bei der Hämodiafiltration fließt das vor der Pumpe antikoagulierte Blut gleich wie bei der Hämodifiltration durch den Hämodiafilter. Zusätzlich fließt im Filter jedoch noch eine Dialysatlösung in entgegengesetzter Richtung zum Blut. Dadurch wird die Substanzclearance erhöht (Kombination von Diffusion und Konvektion)

6. AUSRÜSTUNG

1. Dialysekatheter

- veno-venöse Doppellumen- Katheter. Arterieller Outflow, venöser Inflow
- V. femoralis oder v. jugularis interna
- Ultraschall- gesteuerte Einlage durch Kaderärzte der pädiatrischen Intensivstation
- Nach Einlage Lumina mit purem Heparin oder NaCl 0.9% füllen und abstöpseln , s. Handlungsanweisung. Exaktes Priming Volumen auf Katheter- Klemme angegeben.
- Abknicken vermeiden, da Flussrate davon abhängig

	Katheter	Länge	Priming Volumen
Kind < 10kg	6.5 F	10cm	A 0.75, V 0.78 ml
Kind 10- 20kg	8 F	10cm	A 0.80, V 0.82 ml
Kind 20- 40kg	11 Fr	15cm	A 1.04, V 1.10 ml
Kind > 40kg	13F 3 L	20cm	A 1.60, V 1.65ml



Hämodialysekatheter- Set

Distaler= venöser Schenkel.

Proximaler= arterieller Schenkel.

Zur Vermeidung von Rezirkulation, Blut immer vom arteriellen Schenkel ziehen.

2. Filter

Die synthetischen Filter unterscheiden sich in ihrer Oberflächengrösse (0.2 m^2 - 1.5m^2) und haben eine Porengrösse, welche den Transport von Molekülen $< 50\text{kDa}$ erlaubt. Je grösser der Filter, desto grösser die Blutflussraten, desto grösser jedoch auch das extrakorporelle Volumen. Beträgt das extrakorporelle Volumen $> 10\%$ des Patienten- Blutvolumens, muss die Maschine mit Blut gepreimt werden.

Abhängig vom Patienten- Gewicht, werden folgende Filtergrössen empfohlen:

	Filter- Set	Priming Volumen	Blutflussrate	
Kind $<15\text{kg}$	HF 20	60ml	20-100ml/Min	Ein
Kind 15-30 kg	ST 60	93 ml	50-180ml/Min	
Kind $\geq 30\text{kg}$	ST 100	152ml	75- 400ml/Min	

Filterset hält 72 Stunden. Danach muss es gewechselt werden.

7. DOSIERUNG DER NIERENERSATZTHERAPIE

Die "Dosierung" der Nierenersatztherapie erfolgt mittels Definition von Flussraten. Diese bezieht sich auf die Flussrate des Ultrafiltrates sowie auf den Fluss des Dialysat-Effluens. Die Flussrate ist somit ein Marker der Molekülclearance.

Die Ultrafiltrationsrate beträgt üblicherweise $20\text{-}35\text{ml/kg/h}$. Eine berechnete Proportion des Ultrafiltrates wird durch die Substitutionsflüssigkeit ersetzt, sodass die gewünschte Zielbilanz erreicht wird. Durch Nichtersetzen eines Anteils des Ultrafiltrates resultiert eine negative Flüssigkeitsbilanz.

Höhere Substanzclearance durch:

grösserer Filter mit grösserer Oberfläche
Erhöhung der Blutflussrate BFR
Erhöhung der Ultrafiltrationsrate UFR
Kombination von HF mit Dialyse

8. SUBSTITUTIONSFLÜSSIGKEIT

Die Substitutionsflüssigkeiten sind balancierte Elektrolytlösungen, welche als Puffer entweder Lactat oder Bicarbonat enthalten.

Wir verwenden im Kinderspital Biphosyl, was eine bicarbonatgepufferte, calciumfreie, kaliumhaltige Lösung ist. Es ist sowohl eine Substitutions- als auch eine Dialyselösung.

Zusammensetzung **Biphozyl**: (Post- Dilution- Substitutat sowie Dialysat)

	mmol/l
Natrium	140
Kalium	4
Magnesium	0.75
Chlorid	122
Phosphat	1
Bicarbonat	22

Die Substitutionslösung kann Prä- oder Post- Filter in unterschiedlichem Verhältnis verabreicht werden (Prä- Filter = Prädilution). Der Vorteil der Prädilution liegt in der Reduktion des Hämatokrits, was das Risiko des Filterclotting vermindert. Jedoch ist die Molekülclearance vermindert. Bei schwerer Hyperkaliämie muss auf eine andere, kaliumarme Substitutionslösung wie z.B. Pristasol 2 (2mmol/L) zurückgegriffen werden. Bei einer Citratantikoagulation erfolgt beim PrisMax durch das Citrat automatisch eine Prädilution. Die Lösung "Regiocit" enthält nämlich Citrat und ist gleichzeitig eine balancierte, kalium- und kalziumfreie Elektrolytlösung.

Zusammensetzung **Regiocit** (Citrat und Prädilutions- Substitutat)

	mmol/l
Natrium	140
Chlorid	86
Citrat	18

Bei der Citratantikoagulation mit dem Prismax besteht somit automatisch immer eine Kombination aus Prä- und Postdilution, wobei der Prädilutionsanteil durch die Citratdosierung vorgegeben ist. (Ist aber immer mindestens 50% des Substitutes)

9. ANTIKOAGULATION

Alle Modelle des Nierenersatzverfahrens, welche einen extrakorporellen Kreislauf benützen, aktivieren die Koagulationskaskade und begünstigen durch Blutgerinselbildung die vorzeitige Verstopfung des Filters und unterbrechen dadurch die Nierenersatz Therapie, da das gesamte System ausgetauscht werden muss. Bereits kleine Gerinsel beeinträchtigen die Filter Leistung erheblich.

Man unterscheidet zwischen regionaler Antikoagulation und systemischer Antikoagulation

regionale Antikoagulation mit Citratat

Dabei wird nur das Blut im extrakorporellen Kreislauf antikoaguliert, während der Patient eine normale Blutgerinnung hat. Citrat bindet das ionisierte Calcium, was die

Gerinnungskaskade hemmt und das Blut somit ungerinnbar macht. Durch Zufuhr von Calcium wird dieser Effekt im Patienten wieder aufgehoben.

Die Steuerung der Citratantikoagulation erfolgt mittels Messen des Caion im extrakorporellen System, wobei Werte zwischen 0.3-0.4 angestrebt werden. Gleichzeitig wird im Patienten das ionisierte Calcium regelmässig kontrolliert, und die Calciumsubstitution wird entsprechend dosiert. Im Patientenblut werden Zielwerte von 1-1.2mmol/L angestrebt. Das Citrat wird im Patienten durch die Leber zu Bicarbonat metabolisiert, weshalb es manchmal zu einer metabolischen Alkalose kommen kann. Viel kritischer ist jedoch das Auftreten einer *Citrattoxizität*. Kann das Citrat nämlich nicht metabolisiert werden (bei ausgeprägter Leberfunktionsstörung oder Mikrozirkulationsstörung mit schwerer Laktatazidose), akkumuliert das Citrat im Körper. Dort bindet es weiterhin das ionisierte Calcium, was eine zunehmende Calciumsubstitution im Patienten erfordert und zum Anstieg des Gesamtcalciums im Patienten und zu einer metabolischen Azidose führt. Übersteigt das Verhältnis des Gesamtcalcium : ionisierten Ca >2.5, oder ist das Gesamtcalcium > 2.8mmol/L, spricht man von Citrattoxizität.

systemische Antikoagulation mit Heparin

Alternativ zur regionalen Antikoagulation mit Citrat kann man auch eine systemische Antikoagulation des Patienten mit Heparin machen, wobei man regelmässig den Heparinlevel und die ACT bestimmen muss. Diese Methode wird in Luzern nicht durchgeführt

Die Maschine wird je nach Lage der Gerinsel (Filter, venöser Katheter) oder bei Abknicken der Zugänge oder Kollabieren der Venen jeweils entsprechende Druck-Alarme aktiviert.

Keine Antikoagulation ist nötig bei (gemäss ICS Guidelines 2009):

- vorbestehender Gerinnungsstörung
 - o INR > 2-2.5
 - o APTT > 60 s
 - o Trombozytenzahl < 60 x 10 hoch 3mm hoch 3
- Hohes Blutungsrisiko

Patient erhält aktiviertes Protein C

Eine Antikoagulation sollte in allen anderen Fällen in Betracht gezogen werden. Ziel ist es das System (Filter) zu antikoagulieren und NICHT den Patienten.

10. KOMPLIKATIONEN

- Dialysekatheter- verbundene Komplikationen (Thrombose, Infekt)
- hämodynamische Instabilität
- Luftembolie
- Thrombozytenverbrauch (am Filter)

- Blutverlust
- Elektrolyt- Dysbalancen (Phosphat)
- Hypothermie (Blutheizung)
- Citrattoxizität