

## ABSTRACT / KURZFASSUNG

### Gerinnungsphysiologie – Antikoagulation bei akuten Nierenersatzverfahren

#### Warum Antikoagulation bei Nierenersatzverfahren?

Eine adäquate Antikoagulation des extrakorporalen Kreislaufes ist die Voraussetzung für eine effektive Therapie. Vorzeitiges Clotting führt zu verminderter Effektivität der Therapie, erhöhtem Blutverlust bzw. Transfusionsbedarf sowie mehr Arbeit und Kosten. Jede Form der Nierenersatz-Therapie (RRT) führt zur Gerinnungsaktivierung durch Kontakt des Blutes mit Luft und künstlichen Oberflächen, Stopp des Blutflusses oder Hämokonzentration im Filter.

Die Grunderkrankung des Patienten ist meist nicht beeinflussbar, bestimmt aber Art und Ausmaß der Antikoagulation. Spezifische Probleme (Urämie, Fibrinolyse, Thrombopenie, -pathie) machen eine angepasste Antikoagulation zur Verhinderung von Blutungen und/oder Thromboembolie notwendig. Bei blutungsgefährdeten Patienten ist die systemische Antikoagulation selten optimal.

#### Antikoagulation bei unterschiedlichen Formen der RRT

Die notwendige Antikoagulation ist vom gewählten CRRT-Verfahren abhängig.

Die **intermittierende Dialyse** (iHD) ist in der Akutsituation oft nicht verfügbar oder anwendbar. Durch die kurze Dialysezeit ist die Antikoagulation i.d.R. unproblematisch, im Zweifel auch ohne möglich.

Die längerdauernde **SLEDD** (slow extended daily dialysis) erfordert meist eine suffiziente Antikoagulation, kann aber bei ausreichend stabilen Flussraten ebenfalls „ohne“ erfolgen. Für die kontinuierliche Behandlung **CRRT** ist eine Antikoagulation obligat. Bei kritisch Kranken besteht häufig eine relevante Blutungsneigung, welche das Ausmaß der Antikoagulation begrenzt.

#### Antikoagulanzen

Zielsubstanz aller systemische Antikoagulanzen bei der Akuttherapie ist das Thrombin. Heparin ist nur bei Bindung an Antithrombin wirksam und bewirkt dann eine indirekte Hemmung der freien Gerinnungsfaktoren F II & F X und damit eine Hemmung des Thrombin. Im Gegensatz zur interventionellen Kardiologie spielt die Thrombozytenaggregationshemmung mit wenigen Ausnahmen keine Rolle.

**Unfraktioniertes Heparin** (UFH) ist trotz vielfältiger Limitationen die am häufigsten verwendete Substanz, es ist billig, jedem vertraut und kann durch Protamin weitgehend antagonisiert werden. UFH wird als kontinuierliche i.v.-Gabe mit 500 - 2000 E/h (8 - 10 E/kg\*h) verabreicht, ein Priming mit 30-50 E/kg ist möglich aber nicht zwingend. Die Halbwertszeit ist dosisabhängig, bei CRRT etwa 1,5 - 3 h. Die Dosierung wird mittels der partiellen Thromboplastinzeit PTT kontrolliert. Diese korreliert aber besonders bei kritisch Kranken nicht mit der klinischen Wirkung. Überraschende Thrombosen, eine ungewöhnliche Lokalisation oder gar ein (rezidivierendes) Clotting der CRRT kann Ausdruck einer Heparin-induzierte Thrombopenie Typ 2 (HIT 2) als seltene, aber lebensbedrohliche Komplikation der Heparin-gabe sein.

**Niedermolekulare Heparine** (NMH) erfordern ebenfalls die Anwesenheit von Antithrombin. Präparateabhängig kommt es zu einer stärkeren Wirksamkeit auf den Gerinnungsfaktor X (i. Vergl. zu Faktor II), weshalb das Monitoring über die anti-Xa-Aktivität erfolgt. Der anti-Xa-Spiegel korreliert schlecht mit dem Blutungsrisiko, zeigt aber die Akkumulation der Substanz an. Die Halbwertszeit bei Nierengesunden beträgt 3 - 4 h und verlängert sich bei Niereninsuffizienz.

NMH sind nicht dialysierbar, inkomplett durch Protamin reversierbar und haben eine geringere Inzidenz für eine HIT 2.

Zur iHD können zu Dialysebeginn einmalig 0,7 (-1 mg/kg) Enoxaparin, bei hohem Blutungsrisiko einmalig 0,5 mg/kg in den arteriellen Schenkel gegeben werden.

NMH werden zur CRRT (mehrheitlich) nicht empfohlen.

**Direkte Thrombininhibitoren** (dTI) wirken ohne Bindung an Antithrombin (direkt) auf freies und fibrin gebundenes Thrombin und hemmen damit alle durch Thrombin katalysierten Reaktionen. Orale dTI spielen für die CRRT keine Rolle.

**Argatroban** wird als synthetischer direkter und reversibler Thrombininhibitor hepatisch eliminiert und kumuliert nicht bei Niereninsuffizienz. Durch die kurze HWZ (45 min) ist es gut steuerbar und damit v.a. für blutungsgefährdete Patienten geeignet. Es besitzt die Zulassung bei HIT 2.

Eine Bolusgabe (100 -250 µg/kg) zu Therapiebeginn wird nicht empfohlen, kann aber im Einzelfall erwogen werden. Für kritisch Kranke ist die kontinuierliche i.v.-Gabe von 0,1 - 0,5 µg/kg\*min üblich. Die in der Fachinformation genannten Dosierungen sind für intensivpflichtige Patienten nicht geeignet. Bis zur Konzentration um 1 µg/ml besteht eine lineare Beziehung zur PTT, bei hoher Dosierung ist diese nicht mehr zuverlässig. Eine Hochdosis“-Therapie ist nur mittels Konzentrationsbestimmung steuerbar.

### Fazit systemische Antikoagulation zur CRRT

- UFH wird stark beeinflusst durch rasch veränderliche Akutphase-Proteine, weist eine starke Abhängigkeit durch nicht beeinflussbare Co-Faktoren auf, lässt sich durch PTT-Messungen kaum steuern und ist deshalb für die CRRT kritisch Kranker nicht geeignet.
- NMH werden nicht empfohlen.
- dTI sind für Problempatienten auf Grund der kurzen Halbwertszeit deutlich besser geeignet als Heparine. Das Monitoring erfordert Erfahrung, die Serumspiegel sind (noch) nicht validiert.

### Regionale (Citrat-) Antikoagulation (RCA)

Bei der **RCA** werden Dialyse- und Patientenkreislauf „getrennt“. Im Dialysegerät wird die Gerinnung effektiv gehemmt - vor Rückgabe in den Patientenkreislauf wird die Gerinnungshemmung wieder aufgehoben.

Calcium  $Ca^{2+}$  ist Kofaktor in allen Teilschritten der Gerinnung. Durch Zugabe von Citrat wird das ionisierte „freie“  $Ca^{2+}$  gebunden und eine effektive Gerinnungshemmung erreicht. Dies erlaubt eine sichere Antikoagulation für die Maschine ohne Blutungsgefährdung für den Patienten.

Weitere Vorteile der RCA sind die langdauernde und damit effektive Antikoagulation, eine gute Steuerbarkeit und geringe Nebenwirkungen. Bei blutungsgefährdeten Patienten kann auf eine systemische Antikoagulation verzichtet werden. Allerdings ist ein intensives Training und eine Protokoll-basierte Anpassung der Therapie notwendig.

Dr. Günther Fischer Oberarzt

Abt. für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin, Hohenloher Krankenhaus Öhringen,  
guenther.fischer@hohenloher-krankenhaus.net