

# Forum 4 - Neues Citrat zur Gerinnungshemmung (CitrISO)

(Ausgabe 01/2012)

# = CITRISO =

## Vorstellung von CitrISO

Für alle denkbaren Bereiche der Hämotherapie wird ein neues Citrat-haltiges Mittel zur Gerinnungs-Hemmung (Antikoagulans) vorgestellt, erstmals ein echtes Iso-Citrat, das unter Verwendung von Arginin-Citrat anstelle von Natrium-Citrat die Zusammensetzung des menschlichen Plasmas weitestgehend simulieren kann: Isotonie (Osmolalität  $288 \pm 10$  mosmol/kg  $H_2O$ ), Isonatriämie (Natrium  $142 \pm 10$  mmol/l), Isokaliämie (Kalium  $4,5 \pm 2$  mmol/l), Isohydrie in vitro (Base Excess BE  $0 \pm 10$  mmol/l) und in vivo (potentieller Base Excess BEpot  $0 \pm 10$  mmol/l). Diese Iso-Eigenschaften machen den entscheidenden Vorteil eines solchen Antikoagulans aus: Beim Einsatz von CitrISO kann man jede Verdünnung mit Blut wählen, in vitro und in vivo, und dabei wird nur die resultierende Citrat-Konzentration verändert, nicht aber die Zusammensetzung des Blutes im Blut-Citrat-Gemisch. Wegen seiner deutlichen Vorteile kann es in allen Bereichen verwendet werden, in denen das bisherige Citrat für die Gerinnungshemmung Anwendung findet. Dies sind in vitro-Diagnostika, bei denen ungerinnbares Blut benötigt wird. Oder die in vitro-Lösungen für die Transfusionsmedizin zur Herstellung, Lagerung oder maschinellen Aufbereitung von Blutprodukten. Schließlich auch die in vivo-Therapie, nämlich alle Verfahren zur extrakorporalen Blut-Behandlung wie die intermittierende oder kontinuierliche Nierenersatztherapie

## Nachteile bisheriger Lösungen

### ACD-A

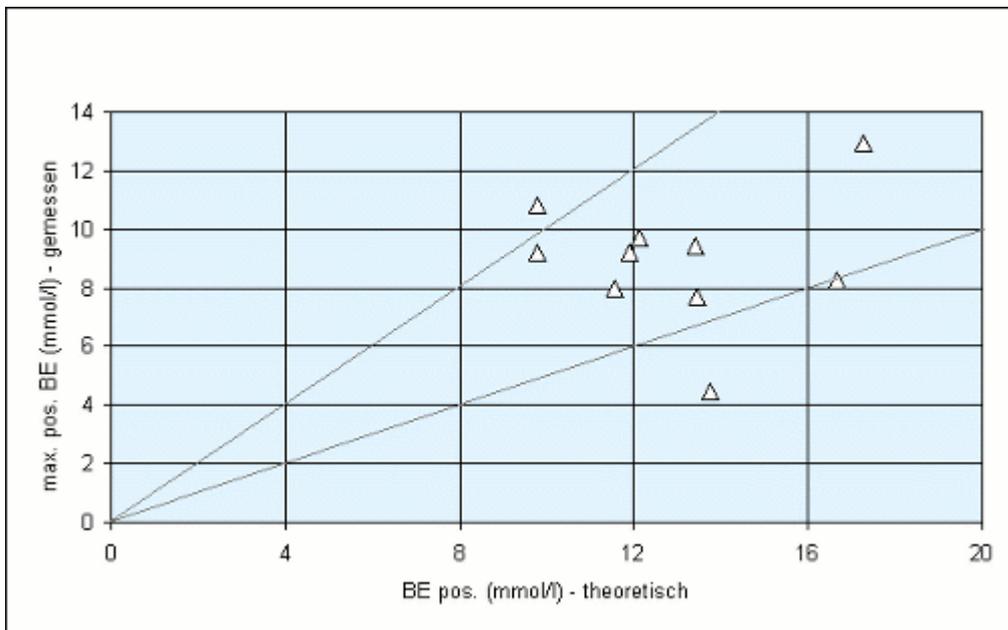
Die Forderung nach einem Iso-Citrat kann besonders eindrucksvoll bei der klassischen Stabilisator-Lösung für die Herstellung und Lagerung von Blutprodukten, nämlich ACD-A (Acid-Citrate-Dextrose-Formula A), dargestellt werden: ACD-A enthält 74,8 mmol/l Citrat sowie 38,1 mmol/l Citronensäure und damit ein Gesamt-Citrat von 112,9 mmol/l, der pH-Wert beträgt 5,0.

## Fehlende Isohydrie

Wird diese Lösung in vitro eingesetzt, beträgt der stark säuernde BE -138 mmol/l als Resultat aus 114,3 mmol H<sup>+</sup>-Ionen (3 x 38,1 mmol/l Citronensäure) sowie dem fehlenden HCO<sub>3</sub> (24 mmol/l). Gelangt diese Lösung in den Patienten, ist diese Wirkung reversibel, wenn die Organe des Patienten die Säure metabolisieren können. Der potentielle BE dieser Lösung beträgt +200 mmol/l, also ein stark alkalisierender Wert, sobald die Citronensäure und das Citrat der Lösung potentiell metabolisiert wurden. Der Wert von +200 mmol/l ergibt sich aus dem BE mit -138 mmol/l und dem alkalisierenden Gesamt-Citrat von 338,7 mmol/l (112,9 mmol/l Citrat x 3).

Zur Dokumentation dieser Situation werden eigene (unveröffentlichte) Daten einer maschinellen Stammzell-Separation über ca. 3 Stunden unter Verwendung von ACD-A vorgestellt. Im Mittel haben alle 10 Spender 829 ml ACD-A erhalten, die im Extrazellularraum von 14,8 l (20 % des mittleren Körpergewichts von 74,1 kg) einen reversiblen, Citronensäure-bedingten negativen BE von -7,7 mmol/l (138,3 mmol/l x 0,829 l / 14,8 l) und einen potentiellen, Citrat-bedingten positiven BE von +11,3 mmol/l (200,4 mmol/l x 0,829 l / 14,8 l) erzeugen müssten. Beide Wirkungen können sich aber wegen der Zeitcharakteristik des Metabolismus von Citronensäure (reversible Ansäuerung) und Citrat (irreversible Alkalisierung) überschneiden. Da die Alkalisierung aber überwiegt, ist mit positiven BE-Werten zu rechnen. In der folgenden Abbildung sind die bei den Patienten gemessenen maximalen positiven BE-Werte im Vergleich zum vorhergesagten theoretischen BE für einen 50-100 % Citrat-Metabolismus dargestellt.

Offensichtlich liegen fast alle maximalen positiven BE-Werte zwischen den Vorhersagen für einen 50 %igen und 100 %igen Metabolismus im Patienten. Damit ist belegt, dass die im Patienten ankommenden Beträge von ACD-A zu einer deutlichen, unerwünschten Alkalisierung des Patienten führen. Da eine metabolische Alkalose vom Patienten automatisch über eine Hypoventilation kompensiert werden muss, kann die drohende Hypoxie und alkalosebedingte Hypocalcämie zum Problem werden.



## Osmolalität

Die für ACD-A gemessene Osmolalität ohne Glucose beträgt nur 265 mosmol/kg H<sub>2</sub>O, also eine stark hypotone Lösung. Der Messwert der Lösung mit den vorhandenen 123,7 mmol/l Glucose beträgt 396 mosmol/kg H<sub>2</sub>O, ein Wert der physiologisch deshalb nicht von Interesse ist, weil die Glucose - in vitro und in vivo - osmotisch nicht wirksam wird, da sie die Osmolalität sowohl im Plasma- als auch im Erythrozyten-Wasser gleichermaßen erhöht.

Damit kann ACD-A wie folgt eingeordnet werden:

- Generell in vitro und in vivo eine stark hypotone Lösung. Die Behauptung [1] "ACD-A is an isotonic mixture of dextrose, citric acid, and trisodium citrate (38 mmol/l anhydrous citric acid, 75 mmol/l trisodium citrate) as commonly used by blood banks for blood sampling and cell storage." ist somit falsch.
- Sie erzeugt im Blut in vitro (Diagnostik) eine Azidose mit einem BE von -13,8 mmol/l, eine Verdünnung von 1 : 10 (9 Teile Blut + 1 Teil Lösung) unterstellt.
- Sie erzeugt in vivo (Patient) einen stark positiven BE, davon abhängig, wie viel von der Lösung beim Patienten ankommt.
- Sie ist eine stark hypernatriämische Lösung mit einer Na-Konzentration (aus Na<sub>3</sub>Citrat) von 224,4 mmol/l im Vergleich zu Plasma mit 142 mmol/l.
- Sie ist eine Kalium-freie Lösung im Vergleich zu Plasma mit 4,5 mmol/l.

## CRRT

Die Forderung nach "Iso" resultiert auch aus folgenden beispielhaften Problemen bei der bisherigen kontinuierlichen Nierenersatztherapie:

- "Citrate anticoagulation has some adverse effects ... metabolic alkalosis

and hypernatraemia..." [4]: Die Verwendung einer Lösung mit 136 mmol/l Citrat + 1,6 mmol/l Citronensäure bei der CVVHD hat zwar einen harmlosen BE von -4,8 mmol/l, dafür aber einen sehr stark alkalisierenden BEpot von 408 mmol/l, die Natrium-Konzentration von 408 mmol/l muss beim Patienten eine Hypernatriämie verursachen.

- "In the rare cases of metabolic disarrangement during citrate anticoagulation, acid-base values were rapidly corrected ..." [5]: Die weitere Verwendung von "4 % trisodium citrate - 136 mmol/l" lässt die Probleme bestehen.
- Regionale Citrat-Antikoagulation: "Als wesentliche Komplikationen sind das Auftreten von Hyper-/ Hypokalzämien oder metabolische Alkalosen / Azidosen ... zu beachten." [3]: Beim Einsatz von Natrium-Citrat mit oder ohne Citronensäure sind Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Status nicht zu vermeiden.

## Gerinnungs-Diagnostik

Auch bei den heute gebräuchlichen Citratlösungen für die Gerinnungs-Diagnostik kann die Forderung nach "Iso" gut begründet werden:

- Citratlösung 109 mmol/l, entsprechend 3,21 % (w/v) Tri-Natrium-Citrat-Dihydrat, gemessene Osmolalität 297 mosmol/kg H<sub>2</sub>O, pH (37°C) = 8,81. Eine optimale, isotonische Lösung mit einem BE von angenähert 0 mmol/l.
- Citrat-Citronensäure-Lösung 109 mmol/l Citrat, entsprechend 85,5 mmol/l Tri-Natrium-Citrat plus 23,4 mmol/l Citronensäure, 2,515 % (w/v) Tri-Natriumcitrat-Dihydrat plus 0,492 % (w/v) Citronensäure-Monohydrat, gemessene Osmolalität 272 mosmol/kg H<sub>2</sub>O, pH (37°C) 5,42. Eine hypotone, stark säuernde Lösung mit einem BE von -70,2 mmol/l.

Die Osmolalität der zur Zeit verwendeten Citratlösungen wird offenbar kaum beachtet, wie das folgende Beispiel belegen soll: In einer aktuellen in vitro-Untersuchung [2] werden die Messungen an Blutproben durchgeführt, deren MCHC (mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration) infolge Schrumpfung um 6 % über dem Normalwert liegen (Tab. 1), was anstandslos auf die Verwendung von „gepuffert“ 3,8 %iger Citratlösung (111 Citrat + 19 Citronensäure = 130 mmol/l = 334 mosmol/kg H<sub>2</sub>O), also einer deutlich hypertonen Lösung zurückzuführen ist.

## Vorteile von Arginin-Citrat gegenüber Natrium-Citrat bzw. Citronensäure

### In vitro-Diagnostik

Na<sub>3</sub>Citrat ermöglicht einen BE von 0 mmol/l, übt also keinen Einfluss auf den pH bzw. BE des Blutes aus, die Natrium-Belastung ist erheblich, spielt aber in vitro keine Rolle. Es ist möglich, eine isotone Lösung herzustellen (109 mmol/l).

Damit kann den Forderungen aus [Forum 3 - Standardisierung des pH](#) für die Gerinnungs-Diagnostik entsprochen werden: Eine Standardisierung kann nur so erfolgen, dass der pH der zu untersuchenden Probe unverändert, also der ursprüngliche in vivo-pH-Status der Probe gewahrt bleibt, um auch alle Azidose- oder Alkalose-bedingten Störungen des Gerinnungs-Status diagnostisch zu erfassen. Diese in vivo- (ex vivo-) Diagnostik des Patienten kann am ehesten am point of care (POC) patientennah erfolgen.

## In vivo-Therapie

Der Vorteil der Citronen-Säure ist, dass die Natrium-Belastung des Patienten gering ausfällt, der Nachteil besteht aber darin, dass ein negativer, allerdings reversibler BE des Patienten resultiert. Als Nachteile von Na<sub>3</sub>Citrat müssen der größere, alkalisierende Einfluss auf den BEpot des Patienten sowie die erhebliche Natrium-Belastung berücksichtigt werden.

Eine isotone, isokaliämische, zweifach isohydrische Lösung (BE, BEpot) ist nicht herstellbar.

Im Gegensatz dazu besteht der Vorteil von Arginin-Citrat darin, dass hier eine metabolisierbare Substanz ohne nennenswerte Pufferkapazität beim pH von  $7,4 \pm 0,4$  und ohne Wirkung auf den Metabolismus des Patienten eingesetzt wird. Damit ist sichergestellt, dass auf diese Weise Antikoagulantien sowohl für den in vitro- (Diagnostik) als auch den in vivo- (Therapie) Bereich hergestellt werden können.

Ein weiterer Aspekt könnte in Zukunft eine größere Rolle spielen, nämlich die Frage, ob Gerinnungstherapeutika für den in vivo-Bereich, z. B. für Blutprodukte oder die Citrat-Dialyse, wie bisher als Medizinprodukt (physikalische Wirkung) oder zukünftig als Arzneimittel (medizinische Wirkung) einzuordnen sind, wenn sie doch eine deutliche Wirkung auf den Elektrolyt- und Säure-Basen-Status des Patienten ausüben.

## Literatur

1. Calatzis A, Toepfer M, Schramm W, Spannagl M, Schiffel H  
Citrate anticoagulation for extracorporeal circuits: Effects on whole blood coagulation activation and clot formation  
Nephron 2001; 89: 233-236
2. Casutt M, Kristoffy A, Schuepfer G. et al.  
Effects on coagulation of balanced (130/0.42) and non-balanced (130/0.4) hydroxyethyl starch or gelatin compared with balanced Ringer's solution: an in vitro study using two different viscoelastic coagulation tests ROTEM and SONOCLOT  
BJA 2010; 105: 273-281
3. Joannidis M  
Nierenersatztherapie: Wann? Wie? Wie lange?  
Intensivmed 2011; 48: 264-269

4. Morgera S, Haase M, Rückert M et al.  
Regional citrate anticoagulation in continuous hemodialysis - Acid base and electrolyte balance at an increased dose of dialysis  
Nephron Clin Pract 2005; 101: c211-c219
5. Morgera S, Schneider M, Slowinski T et al.  
A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status  
Crit Care Med 2009; 37: 218-224

## Anmerkung

Rezepturen für Arginin-Citrat-Lösungen finden sich unter [www.CitrISO.de](http://www.CitrISO.de)  
Arginin-Citrat-Chemikalien sind erhältlich unter [www.bioanalytic.de](http://www.bioanalytic.de)