

**Die regionale Antikoagulation mit
multiFiltrate Ci-Ca[®]**
Grundlagen und klinische Durchführung



Die regionale Antikoagulation mit multiFiltrate Ci-Ca[®]

Grundlagen und klinische Durchführung

Priv.-Doz. Dr. med. Stanislao Morgera

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie

Universitätsmedizin Charité, Campus Mitte

Direktor Univ.-Prof. Dr. Hans-H. Neumayer

Charitéplatz 1

10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30 450 514 072

E-Mail: stanislao.morgera@charite.de

┌

┐

└

┘

Inhaltsverzeichnis

1	Medizinische Grundlagen der Citratantikoagulation bei CRRT	4
1.1	Einleitung	5
1.2	Citrat als Antikoagulanz für die CRRT	6
1.3	Calciumfreie Dialysierflüssigkeit und Calciumsubstitution	8
2	Das multiFiltrate Ci-Ca® System	10
2.1	Der extrakorporale Blutkreislauf bei Ci-Ca® CWHD	10
2.2	Die Vorteile des CWHD-Modus für die Citratantikoagulation	10
2.3	Technisch sichere Realisierung der Ci-Ca® Citratantikoagulation	12
3	Klinisches Management des Ci-Ca® Systems	14
3.1	Einstellung der Antikoagulation über die Citratdosis	15
3.2	Dialysedosis und Säure-Basen-Status	16
3.3	Calciumbilanz und Calciummanagement	20
3.4	Mögliche Effekte auf andere Elektrolyte	21
4	Citratantikoagulation bei Patienten mit gestörtem Citratstoffwechsel	22
4.1	Diagnose einer Citratakкумуляtion	23
4.2	Vorgehensweise bei Störungen des Citratmetabolismus	25
5	Zusammenfassung	28
Anhang		
	Literatur	30
	Dokumentationsprotokoll Ci-Ca® CWHD	31

1 Medizinische Grundlagen der Citratantikoagulation bei CRRT



1.1 Einleitung

Die kontinuierliche Nierenersatztherapie (continuous renal replacement therapy, CRRT) wird in der klinischen Routine für das Management des akuten Nierenversagens bei kritisch kranken Patienten angewandt. Sie gilt insbesondere bei kreislaufinstabilen und volumenüberladenen Patienten als Behandlungsverfahren der ersten Wahl.^[1]

Eines der Hauptprobleme aller extrakorporalen Nierenersatztherapieverfahren stellt die Thrombogenität des extrakorporalen Kreislaufs dar.^[2] Sie ist bedingt durch eine Vielzahl von Faktoren, die zum Teil additiv wirken. Hierzu zählen der Kontakt des Blutes mit künstlichen Oberflächen, Blut-Luft-Kontaktflächen (Blasenfänger und Druckableitungen), Blutverwirbelungen, Behandlungsunterbrechungen mit gestopptem Blutfluss, Hämokonzentration im Dialysator und vieles andere mehr.

Eine effiziente Antikoagulation des extrakorporalen Blutkreislaufs ist daher essentiell, um den problemlosen Ablauf der Nierenersatztherapie zu gewährleisten.^[3] Ein häufiges Thrombosieren des Systems führt aufgrund der damit verbundenen Behandlungsunterbrechung nicht nur zu einer unzureichenden Entgiftung des Patienten, sondern auch zu hohen Blutverlusten und erhöhtem Transfusionsbedarf, da ca. 200 ml Blut im extrakorporalen Kreislauf zirkulieren.^[4]

Heparin, das am häufigsten eingesetzte Antikoagulum, birgt eine Reihe von Risiken.^[5] Die Applikation von Heparin erfolgt systemisch und führt zu einer Gerinnungshemmung nicht nur im extrakorporalen Kreislauf, sondern im gesamten Organismus. Dies ist besonders kritisch bei Patienten mit akuter Blutung oder Blutungsneigung durch z. B. Trauma, Operationen oder gastrointestinale Blutverluste. Blutungskomplikationen bis hin zu lebensbedrohlichen Hämorrhagien sind beschrieben.^[6,7]

Ein weiteres Problem stellt die wachsende Zahl von Patienten mit heparininduzierten Thrombozytopenien dar.^[8] Bereits der Verdacht auf das Vorliegen dieser Erkrankung gilt als Kontraindikation für die Gabe von Heparin und erfordert alternative Strategien der Antikoagulation.

Im Laufe der letzten Jahre wurden große Anstrengungen unternommen, um alternative Präparate zu entwickeln. Hierzu zählen niedermolekulare Heparine, Prostaglandine (Prostazyklin, Prostaglandin E₂), Serin-Proteinase-Inhibitoren oder direkte Thrombininhibitoren.^[9–12] Aufgrund vielfältiger Nebeneffekte und Limitationen fand keines dieser Präparate bislang eine breite Akzeptanz. Für Argatroban steht eine abschließende klinische Beurteilung noch aus.

Citrat als Antikoagulum ist eine altbekannte und sehr effiziente Methode, um eine ausschließlich regionale – d. h. auf den extrakorporalen Blutkreislauf begrenzte – Gerinnungshemmung zu erzielen.^[13] Bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie wird die regionale Antikoagulation mit Citrat seit einigen Jahren erfolgreich und ohne schwerwiegende Probleme eingesetzt, so dass eine gut kontrollierte Gerinnungshemmung mit Citrat mittlerweile als ideale Form der Gerinnungshemmung für blutungsgefährdete Patienten gilt.^[14–17] Hinzu kommt, dass auch Patienten mit Heparinunverträglichkeit behandelt werden können. Eine prospektiv randomisierte Studie zeigt zudem eine deutlich reduzierte Mortalität sowie erhöhte Sicherheit bei Citratantikoagulation im Vergleich zur Gerinnungshemmung mit niedermolekularem Heparin.^[18]

Im Folgenden werden die medizinischen und technischen Grundlagen der Citratantikoagulation im Hinblick auf eine erfolgreiche Anwendung in der klinischen Praxis vorgestellt.

1.2 Citrat als Antikoagulation für die CRRT

Citrat ist eine natürlich vorkommende Substanz und dient einerseits im Körper des Menschen als organischer Puffer sowie andererseits im Zitronensäurezyklus der Energiegewinnung. Der Begriff Citrat bezeichnet das Salz der Zitronensäure, welches sich im Blut in das dreifach negativ geladene Citration und die verbleibenden Kationen (z. B. drei positiv geladene Natriumionen) löst. Die Wirkung von Citrat als Antikoagulation beruht auf der Bindung von ionisiertem Calcium (Ca^{2+}), wobei jeweils ein Citration ein Calciumion in Form eines einfach negativ geladenen Chelatkomplexes bindet.^[19] Hierdurch wird die Konzentration des „freien“ ionisierten Calciums im Blut reduziert.^[20] Ionisiertes Calcium ist ein essentieller Kofaktor für eine Vielzahl von Gerinnungsfaktoren und wird auch als Faktor IV der Blutgerinnung bezeichnet. Fehlt ionisiertes Calcium im Blut, so ist eine Gerinnung nicht möglich (Abbildung 1).

Zur Antikoagulation bei CRRT wird das Citrat direkt in den arteriellen Zweig des extrakorporalen Kreislaufs zugeführt. Dort bindet es die freien Calciumionen und wirkt so gerinnungshemmend. Wird das ionisierte Calcium im Blut unter etwa 0,5 mmol/L gesenkt, kann die Gerinnungskaskade nicht korrekt ablaufen. Bei einem ionisierten Calcium unter 0,3 mmol/L ist die Gerinnung praktisch aufgehoben.^[16,20] Je konstanter dieser Wert während einer Behandlung niedrig gehalten werden kann, umso geringer ist das Risiko, dass es zur Gerinnung im Blutschlauchsystem und/oder Hämofilter kommt.

Zum Ausgleich der Calciumbilanz wird am Ende des venösen Blutschlauchsystems eine Calciumlösung infundiert. Nach Reinfusion des behandelten Blutes ist die Blutgerinnung wieder normalisiert.

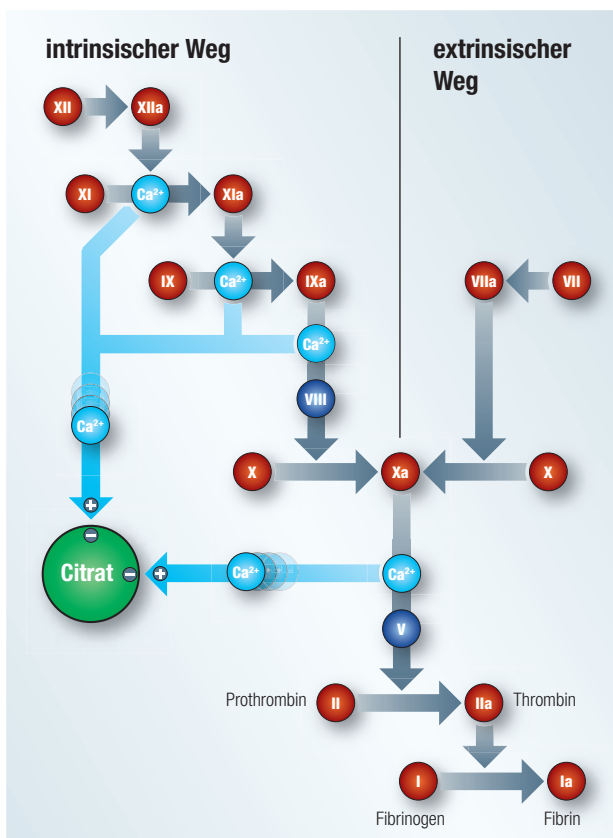


Abbildung 1: Citrat hemmt die Gerinnungskaskade an mehreren Stellen durch Komplexbildung des ionisierten Calciums

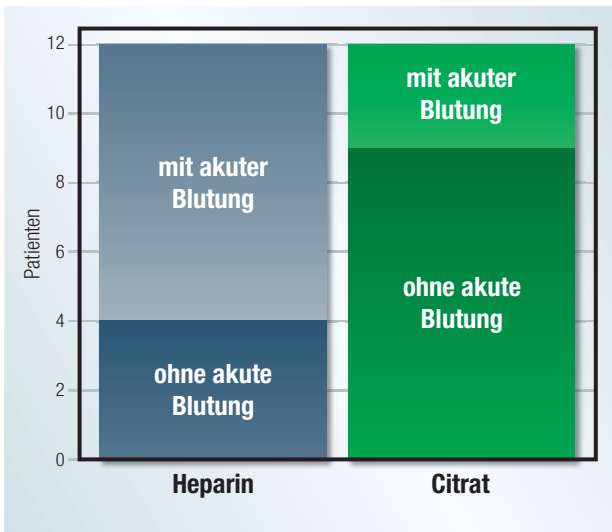


Abbildung 2: Reduziertes Blutungsrisiko mit Citratantikoagulation, Ergebnisse einer Cross-Over-Studie mit 12 Patienten^[21]

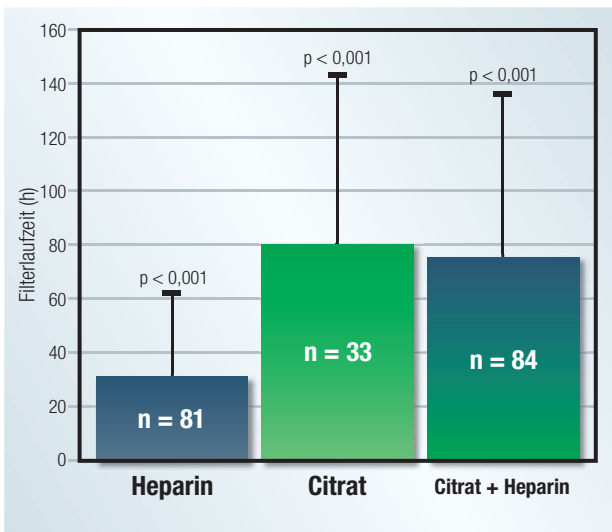


Abbildung 3: Verlängerte Filterlaufzeit mit Citratantikoagulation^[16]

Zahlreiche Autoren konnten den Nutzen der Citratantikoagulation für CRRT demonstrieren. [4, 7, 14–17, 21–23] Im Vergleich zur Standardantikoagulation mit Heparin konnten mittels Citratantikoagulation deutlich reduzierte Blutungsrisiken (Abbildung 2) sowie verlängerte Filterlaufzeiten erreicht werden (Abbildung 3). [4, 16, 17, 22]

Eine systemische Antikoagulation tritt unter Citratantikoagulation nicht auf, da der infundierte Citratkomplex in der Leber und in anderen Körperzellen rasch zu Bicarbonat und freiem ionisiertem Calcium metabolisiert wird. Der Vorteil dieser somit ausschließlich extrakorporal wirkenden Antikoagulation macht das Verfahren für den intensivpflichtigen und blutungsgefährdeten Patienten besonders attraktiv.

Die Citratantikoagulation wird in der Regel mit der Konnektion des Patienten an das Schlauchsystem gestartet. Dem Patientenblut wird über eine separate Pumpe eine dem Blutfluss proportionale Menge Citrationen kontinuierlich infundiert. Diese Infusion erfolgt direkt in den arteriellen Zweig des Schlauchsystems. Das Verhältnis zwischen Citrat- und Blutfluss richtet sich hierbei nach der Citrationenkonzentration der verwendeten Citratlösung und der zum Erreichen der gewünschten Antikoagulation benötigten Citratdosis. Die Citratdosis ist als die infundierte Menge Citrationen (in mmol) pro Liter behandeltes Blut zu verstehen und hat formal die Einheit einer Konzentration.

Als Infusionslösung wird in der Regel Trinatriumcitrat verwendet, d. h., pro Citration werden dem Patienten drei Natriumionen zugeführt. Dies muss in der Natriumbilanz des Patienten bzw. bei der Wahl des verwendeten Dialysats berücksichtigt werden. Die bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie üblichen Elektrolytkontrollen (Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Phosphat, Säure-Basen-Status) müssen bei Citratantikoagulation um engmaschige Kontrollen der Konzentration des ionisierten Calciums ergänzt werden.

1.3 Calciumfreie Dialysierflüssigkeit und Calciumsubstitution

Um den Wirkmechanismus des Citrats optimal zu nutzen, ist es sinnvoll, calciumfreie Dialysierflüssigkeiten zu verwenden. [24, 25] Ansonsten müsste die Citratdosis höher gewählt werden, um auch das Calcium in der Dialysierflüssigkeit zu komplexieren. Die Zusammensetzung von speziell auf die Erfordernisse einer regionalen Antikoagulation mit Citrat-CVVHD abgestimmten Lösungen ist in Abbildung 5 aufgeführt. Zur Anpassung an die klinische Situation stehen Lösungen mit 2 mmol/L Kalium, das Ci-Ca® Dialysate K2, und 4 mmol/L Kalium, das Ci-Ca® Dialysate K4, zur Verfügung.

Da sowohl die Calcium-Citrat-Komplexe als auch das ionisierte Calcium im extrakorporalen Kreislauf aufgrund ihres niedrigen Molekulargewichtes dialysier- und filterbar sind, kommt es unter der Citratantikoagulation zur Entfernung von Calcium aus dem Blut des Patienten. Es resultiert eine negative Calciumbilanz mit dem Risiko einer systemischen Hypocalcämie. Eine an die Calciumelimination angepasste Calciumsubstitution am Ende des venösen Zweigs des extrakorporalen Kreislaufs ist daher während der Citratantikoagulation zwingend erforderlich (Abbildung 4). Die benötigte Calciumdosis wird anhand regelmäßiger Messungen der systemischen ionisierten Calciumkonzentration gesteuert. Der Einsatz calciumfreier Dialysierflüssigkeiten ohne die gleichzeitige Substitution von Calcium kann zu lebensbedrohlichen Hypocalcämien führen.

Abbildung 4: Extrakorporaler Kreislauf bei Citratantikoagulation

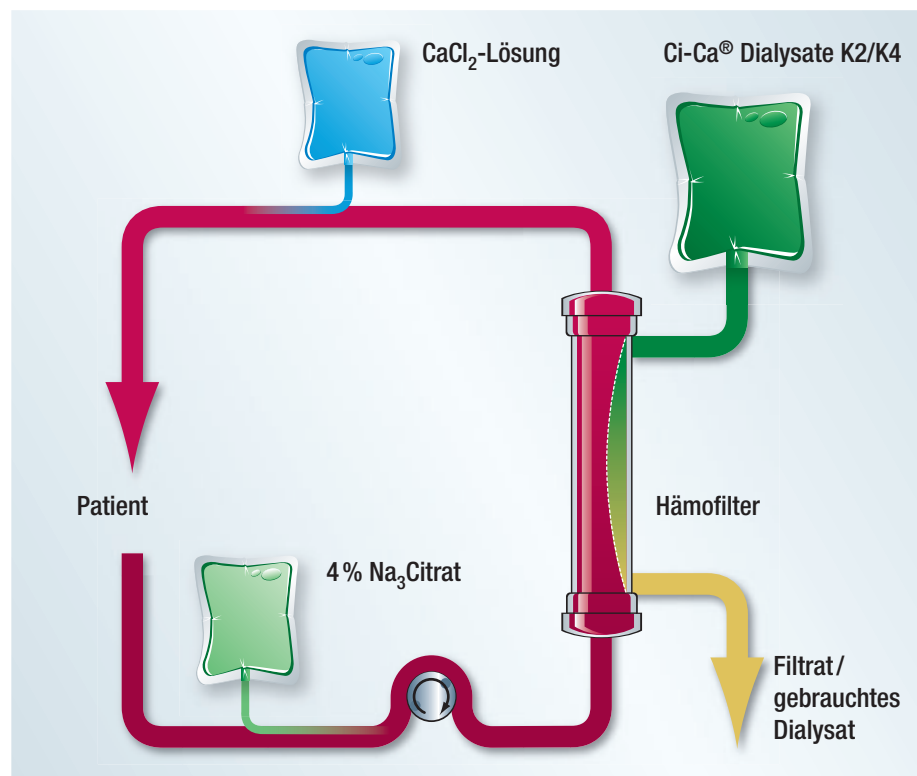




Abbildung 5: Ci-Ca® Dialysate K2 und K4, zwei auf die Erfordernisse einer Ci-Ca® Therapie abgestimmte Dialysierflüssigkeiten

Ci-Ca® Dialysate K2 und K4 werden ausschließlich in Kombination mit einer 4%-Na₃-Citratlösung sowie einer kontinuierlichen Calcium-Substitution eingesetzt. Die Natrium- (133 mmol/L) und die Bicarbonatkonzentration (20 mmol/L) von Ci-Ca® Dialysate K2/K4 sind so angepasst, dass die zusätzliche Natrium- und Pufferbasenbelastung der Na₃-Citrat-Lösung ausgeglichen wird (Abbildung 5). Zur Calciumsubstitution sollte eine Calciumchloridlösung im Konzentrationsbereich von 50–500 mmol/L eingesetzt werden.

Ci-Ca® Dialysate K2

Natrium	133 mmol/L
Kalium	2,0 mmol/L
Calcium	0 mmol/L
Magnesium	0,75 mmol/L
Chlorid	116,5 mmol/L
Bicarbonat	20 mmol/L
Glukose	1,0 g/L

Ci-Ca® Dialysate K4

Natrium	133 mmol/L
Kalium	4,0 mmol/L
Calcium	0 mmol/L
Magnesium	0,75 mmol/L
Chlorid	118,5 mmol/L
Bicarbonat	20 mmol/L
Glukose	1,0 g/L

Citrat komplexiert neben Calcium auch Magnesium. Dies führt dazu, dass ein Teil des mit Proteinen komplexierten Magnesiums in dialysierbare Magnesium-Citrat-Komplexe überführt wird. Um einem erhöhten Magnesiumverlust über die Membran entgegenzuwirken, ist die Magnesium-Konzentration im Ci-Ca® Dialysate auf 0,75 mmol/L erhöht. Zusätzlich enthalten diese Lösungen Glukose, was einer negativen Glukosebilanz aufgrund von Dialyse und Filtration und somit einer möglichen Hypoglykämie entgegenwirkt.

2 Das multi**Filtrate** Ci-Ca[®] System

2.1 Der extrakorporale Blutkreislauf bei Ci-Ca[®] CVVHD

Abbildung 4 zeigt eine schematische Darstellung des extrakorporalen Kreislaufs bei Citratantikoagulation. Für die Realisierung der regionalen Antikoagulation mit Citrat wurde als Nierenersatzverfahren die CVVHD (kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse) gewählt. Eine 4%-Na₃-Citratlösung wird dicht am zentralvenösen Katheter, noch vor der Blutpumpe, in das dem Patienten entnommene Blut kontinuierlich infundiert.

Das so antikoagulierte Blut wird in einem leistungsfähigen Hämofilter unter Verwendung von Ci-Ca[®] Dialysate K2/K4 dialysiert. Diese Dialysierflüssigkeiten sind speziell angepasst, um die Natrium- und Pufferbaseninfusion mit der 4%-Na₃-Citratlösung zu kompensieren.

Da Ci-Ca[®] Dialysate K2/K4 kein Calcium enthält, muss nach dem Hämofilter und vor der Retransfusion noch eine Calciumlösung kontinuierlich in den venösen Zweig des extrakorporalen Kreislaufs infundiert werden. Mit dieser Calciumsubstitution – typischerweise CaCl₂ – kann der Wert des systemischen ionisierten Calciums im physiologischen Normbereich gehalten werden.

2.2 Die Vorteile des CVVHD-Modus für die Citratantikoagulation

Ein Vorteil der CVVHD gegenüber der CVVH (kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration) ist, dass niedrige Blutflüsse bei relativ hohem Dialysatfluss möglich sind (Abbildung 6). Bei einem Dialysatumsatz von 2000 ml/h (entsprechend ca. 33 ml/min) bei CVVHD ist ein Blutfluss von 100 ml/min ohne Effektivitätsverlust und ohne Gefahr einer Blutgerinnung möglich. Bei Postdilution-CVVH träte bei einem solchen Blutfluss und einer entsprechenden Austauschrate zwangsläufig eine deutliche Hämokonzentration im Filter auf, die zu einer erheblichen Gerinnungsneigung führen würde. Bei Prädilution-CVVH käme es hingegen durch den Verdünnungseffekt zu einer reduzierten Effektivität, die durch Erhöhung der verschriebenen Substitutmenge bei einem gleichzeitig hinreichend hohen Blutfluss kompensiert werden müsste. Eine CVVH muss daher in der Regel mit deutlich höheren Blutflüssen als eine CVVHD betrieben werden.

Bei CVVHD muss weder das Risiko einer Hämokonzentration wie bei einer Postdilution-CVVH noch der Effektivitätsverlust durch Verdünnung wie bei einer Prädilution-CVVH beachtet werden. Die erreichte Behandlungseffektivität einer CVVHD wird allein durch den Dialysatfluss begrenzt. Dies gilt, solange der Blutfluss deutlich größer als der Dialysatfluss gewählt und ein leistungsfähiger Hämofilter verwendet wird.

Eine Steigerung des Blutflusses über das Zwei- bis Dreifache des Dialysatflusses hinaus lässt keine weitere Erhöhung der Behandlungseffektivität erwarten. Die Ci-Ca[®] CVVHD ist daher so ausgelegt, dass der Blutfluss etwa das Dreifache des Dialysatflusses beträgt. Für einen Dialysatumsatz von 2000 ml/h (ca. 33 ml/min) wird im Normalfall ein Blutfluss von 100 ml/min eingestellt.

Ein wichtiger Vorteil des niedrigen Blutflusses besteht darin, dass auch entsprechend wenig Citrat zur regionalen Antikoagulation infundiert werden muss, was zu einer reduzierten Belastung des Stoffwechsels führt. Da somit im Stoffwechsel nur wenig Bicarbonat aus dem Citrat gebildet wird, enthalten Ci-Ca® Dialysate K2 und K4 eine definierte, niedrige Menge Pufferbasen (20 mmol/L Bicarbonat), um einen normalen Säure-Basen-Status zu erreichen (siehe auch Abbildung 5).

Ein weiterer Verfahrensvorteil ist, dass mit CVVHD an sich bereits längere Filterstandzeiten erreicht werden können.^[26] Dies wird auch durch Untersuchungen bei chronischen Dialysepatienten gestützt, in denen eine stärkere Gerinnungsaktivierung bei Prädilution-Hämofiltration als bei Hämodialyse gezeigt wurde.^[27] Bei einem konvektiven Verfahren werden große Volumina durch die Membran hindurch filtriert, was auch bei Prädilution zu einer lokalen Hämokonzentration direkt an der Innenseite der Kapillaren führen kann und möglicherweise die beobachtete Gerinnungsaktivierung erklärt.

Hinsichtlich der Effektivität der Behandlung gibt es bei Verwendung von High-Flux Filtern keine Unterschiede für kleinmolekulare Substanzen wie Elektrolyte, Pufferbasen oder die nierenpflichtigen Toxine Harnstoff und Kreatinin.^[26,28] Gelegentlich wird diskutiert, dass die CVVH der CVVHD bei der Behandlung septischer Patienten im akuten Nierenversagen überlegen ist. Als Begründung wird eine bessere konvektive Elimination von Mittelmolekülen und somit auch von Entzündungsmediatoren genannt. Jedoch erscheint fraglich, ob die Elimination septischer Mediatoren oder anderer Mittelmoleküle zu einer geringeren Mortalität führt.^[29,30,34]

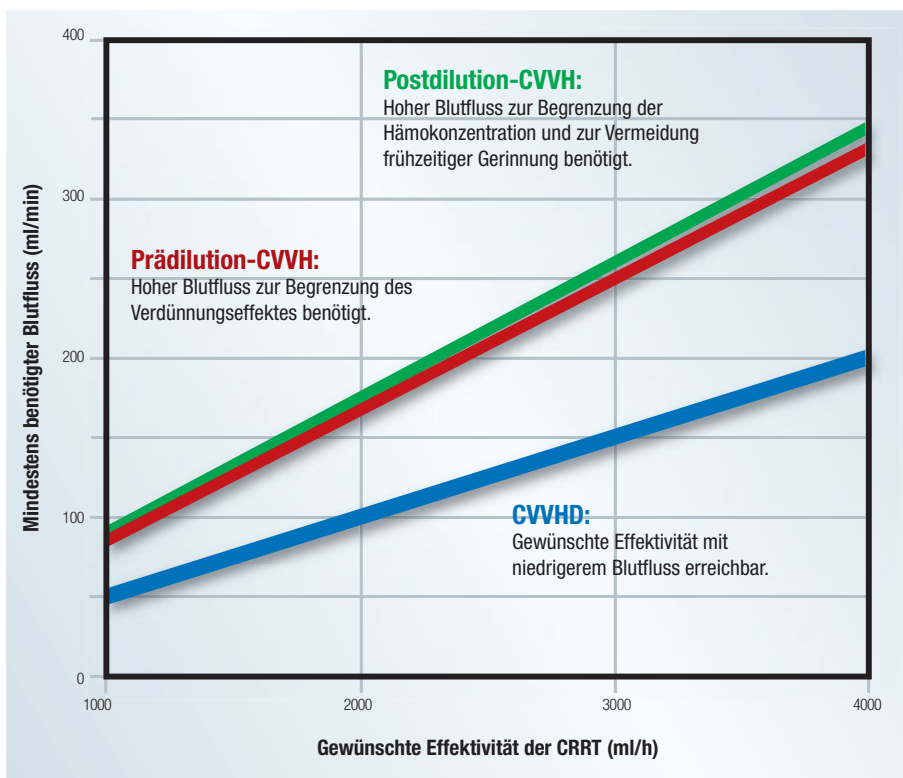


Abbildung 6: Mindestens benötigte Blutflüsse bei CVVH und CVVHD zur Erreichung einer gewünschten Effektivität (Kreatinin-Clearance). Bei der Postdilution-CVVH wurde maximal eine Filtrationsfraktion von 20% akzeptiert, da ansonsten eine frühzeitige Gerinnung des Systems wahrscheinlicher wird; bei der Prädilution-CVVH wurde zum Ausgleich des Verdünnungseffektes die eingesetzte HF-Lösungsmenge um 50% erhöht und der Blutfluss entsprechend hoch gewählt; bei der CVVHD wurde der Blutfluss dreimal so hoch wie der Dialysatfluss gewählt, um eine praktisch vollständige Aufsättigung des Dialysats zu erreichen.

CVHD kann im Vergleich zur CVH zu einer niedrigeren Mittelmolekül-Clearance führen.^[28] Dem kann allerdings durch Verwendung größerer Filteroberflächen entgegengewirkt werden.^[31] Auch ist zu beachten, dass verschiedene Membrantypen unterschiedlich gut für eine CVHD geeignet sind. Während die Vancomycin-Clearance bei einer Polysulfon®-Membran bei CVH und CVHD vergleichbar ist, ist bei einer oberflächengleichen AN69 Membran und etwa 2 l/h Lösungseinsatz die Effektivität einer CVHD schlechter als die einer CVH.^[32] Die Mittelmolekül-Clearance kann sowohl bei CVH als auch bei CVHD mit speziell entwickelten High-Flux-Membranen gesteigert werden, wobei dann jedoch die Möglichkeit von Albuminverlusten beachtet werden sollte. Bei der Optimierung der Membran muss daher auch das beabsichtigte CRRT-Verfahren berücksichtigt werden.^[33] Unabhängig vom gewählten CRRT-Verfahren ist für Zytokine die erreichbare Clearance gegenüber der endogenen Clearance dieser Mediatoren vergleichsweise klein.^[34]

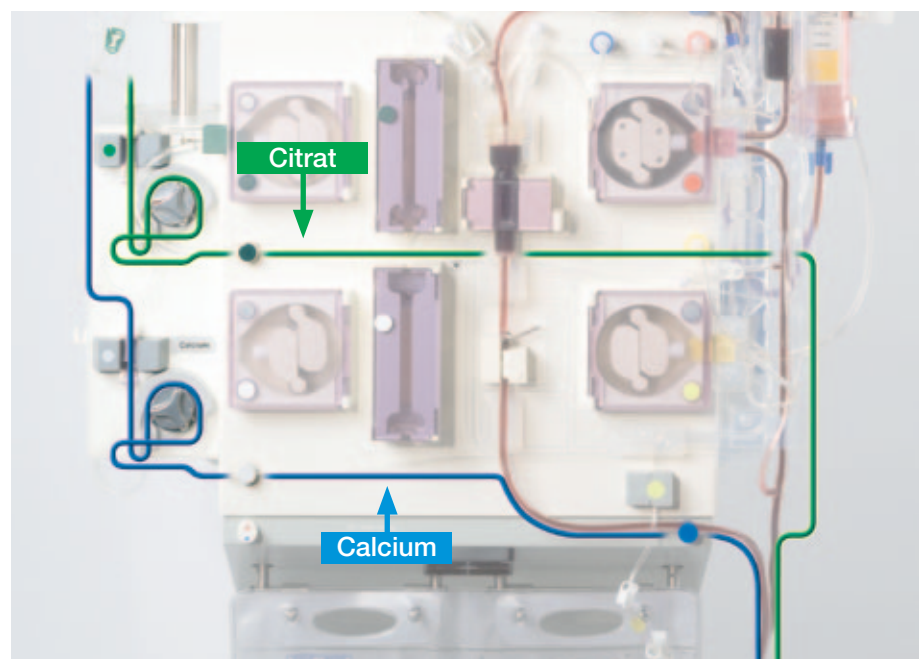
2.3 Technisch sichere Realisierung der Ci-Ca® Citratantikoagulation

Für die sichere Realisierung der regionalen Antikoagulation mit Citrat wurde das Citrat-Calcium-Modul (Ci-Ca® Modul) für die multiFiltrate entwickelt.

Die beiden zusätzlich in das System integrierten Pumpen ermöglichen eine Steuerung aller relevanten Flüsse durch das Gerät. Hierbei sind Blut-, Citrat-, Dialysat- und Calciumfluss so gekoppelt, dass in Alarmsituationen das gesamte System automatisch in einen für den Patienten sicheren Zustand wechselt.

Die Sicherheit der Behandlung wird darüber hinaus durch ein Schlauchsystem mit integrierten Citrat- und Calciumleitungen, die multiFiltrate Ci-Ca® Cassette, erhöht (Abbildung 7). Durch die Integration der Citrat- und Calciumleitung in das Schlauchsystem, zusätzliche Farbkodierungen und eine klare Darstellung auf dem Bildschirm ist ein Vertauschen der Leitungen beim Einlegen der Pumpensegmente praktisch ausgeschlossen. Zusätzlich vereinfachen die integrierten Leitungen den Aufbau des Schlauchsystems. Die Citrat- und

Abbildung 7: Schlauchverlauf bei eingelegter Ci-Ca® Cassette, geglätteter Verlauf der Citrat- und Calciumleitungen in der Abbildung nachgezeichnet



Calciumleitungen sind mit den richtigen Blutleitungen, jeweils in der Nähe zur Konnektion mit dem Katheter, fest verbunden (Abbildung 8). Der Einsatz von Dreiwegehähnen oder separaten Infusionszugängen ist nicht mehr erforderlich.

Für die Konnektion mit der Citrat- bzw. der Calciumlösung werden unterschiedliche Konnektoren verwendet. Dies beseitigt weitgehend das Risiko einer Verwechslung der Lösungen beim Beutelwechsel und erhöht so ebenfalls die Patientensicherheit.

Nach dem kompletten Aufbau des Schlauchsystems wird der vordere Teil der Citrat- und Calciumleitungen automatisch befüllt. Anschließend erfolgt die weitere Befüllung der Citrat- und Calciumleitung bis zur Einmündung in das Blutschlauchsystem. Nach Bestätigung der luftfreien Füllung laufen Citrat- und Calciumpumpe erst bei Anschluss des Patienten bzw. bei Beginn der CVVHD wieder an. In das Blutschlauchsystem gelangte Citrat- bzw. Calciumlösung wird beim Füllen und Spülen des Blutschlauchsystems entfernt. Dies verhindert, dass dem Patienten mit Beginn der

Behandlung unkontrolliert Citrat oder Calcium zugeführt wird. Das infundierte Volumen der Citrat- und Calciumlösung wird automatisch in der Volumenbilanz berücksichtigt. Der Volumenentzug ist damit unverändert entsprechend der klinischen Situation frei adaptierbar.

Um den ordnungsgemäßen Aufbau des Systems zu bestätigen, sollte eine erste Kontrolle des ionisierten Calciums im Postfilter-Bereich etwa 5 Minuten nach Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Dabei muss eine Absenkung des ionisierten Calciums auf Werte kleiner 0,5 mmol/L erkennbar sein. Falls dies nicht der Fall sein sollte, muss das System auf einen fehlerhaften Aufbau hin überprüft werden.

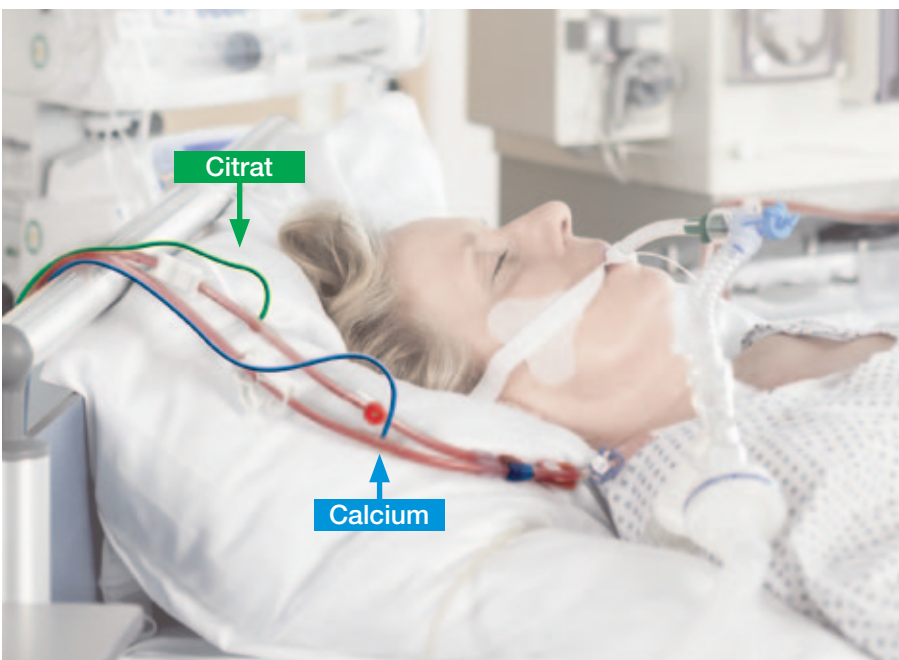


Abbildung 8: multiFiltrate Ci-Ca® für die Durchführung der regionalen Antikoagulation mit Citrat; die feste Vorkonnektion der Citrat- und Calciumleitungen an die jeweilige Blutleitung ist markiert und befindet sich in der Nähe der Konnektion zum zentralvenösen Katheter

3 Klinisches Management des Ci-Ca® Systems



Die regionale Citratantikoagulation ist eine effektive und sichere Form der Antikoagulation. Bedingung hierfür ist, dass sowohl Säure-Basen-Status als auch Elektrolythaushalt des Patienten regelmäßig kontrolliert werden. Mögliche Trends der metabolischen Störungen sowie der Verschiebungen im Elektrolythaushalt sollen so rechtzeitig erkannt und korrigiert werden. Im klinischen Alltag hat sich daher die Führung eines Verfahrenspro-

tokolls bewährt. Hier werden alle relevanten Flusswerte sowie die gemessenen Laborparameter dokumentiert und abgezeichnet. Ein mögliches Protokoll ist auf der hinteren Umschlagseite wiedergegeben. Effektive Behandlungsstrategien im Falle von Störungen des Ionen- und Pufferstatus des Patienten werden in den folgenden Kapiteln behandelt.

3.1 Einstellung der Antikoagulation über die Citratdosis

Die Effektivität der Citratantikoagulation wird bei der multi**Filtrate** mit der Citratdosis eingestellt, also der Citratmenge, die pro Liter behandeltes Blut appliziert wird. Die Grundeinstellung der multi**Filtrate** mit Ci-Ca® Modul sieht eine Citratdosis von 4,0 mmol/L und einen Blutfluss von 100 ml/min vor. Dies entspricht einem Citratfluss von 176 ml/h und führt im Normalfall zu einem Abfall des ionisierten Calciums im extrakorporalen Kreislauf in den Zielbereich zwischen 0,25–0,35 mmol/L. Sowohl die Citratdosis (in mmol/L) als auch der Citratfluss (in ml/h) werden über das Display der multi**Filtrate** angezeigt (Abbildung 9).

Bei einer Änderung des Blutflusses bleibt die Citratdosis von z. B. 4,0 mmol/L konstant und der Citratfluss wird automatisch vom Gerät angepasst. Um Fehlbedienungen möglichst zu vermeiden, sind sicherheitstechnische Grenzen in der multi**Filtrate** implementiert (max.

Blutfluss: 200 ml/min, Citratdosis 2,0–6,0 mmol/L). Stoppt die Blutpumpe (z. B. Katheterprobleme, Druckalarme), wird auch die Citratpumpe automatisch angehalten. Dies verhindert, dass unkontrolliert Citrat in den Kreislauf infundiert wird.

Um eine optimale Antikoagulation zu erreichen, ist es notwendig, das ionisierte Calcium im extrakorporalen Kreislauf konstant im Zielbereich zwischen 0,25–0,35 mmol/L zu halten. Zur Kontrolle des ionisierten Calciums im extrakorporalen Kreislauf hat sich die „venöse“ Entnahmestelle bewährt, also der Bereich flussabwärts des Dialysators (Postfilter-Bereich).

Der Zielbereich des ionisierten Postfilter Calciums wird in aller Regel mit der Grundeinstellung erreicht. Die weiteren Kontrollen des Postfilter Calciums sollten alle 6 bis 8 Stunden bzw. nach klinischer Notwendigkeit erfolgen. Abbildung 11 zeigt ein bewährtes Schema, nach dem die Citratanpassung in der klinischen Routine erfolgen kann. [35]

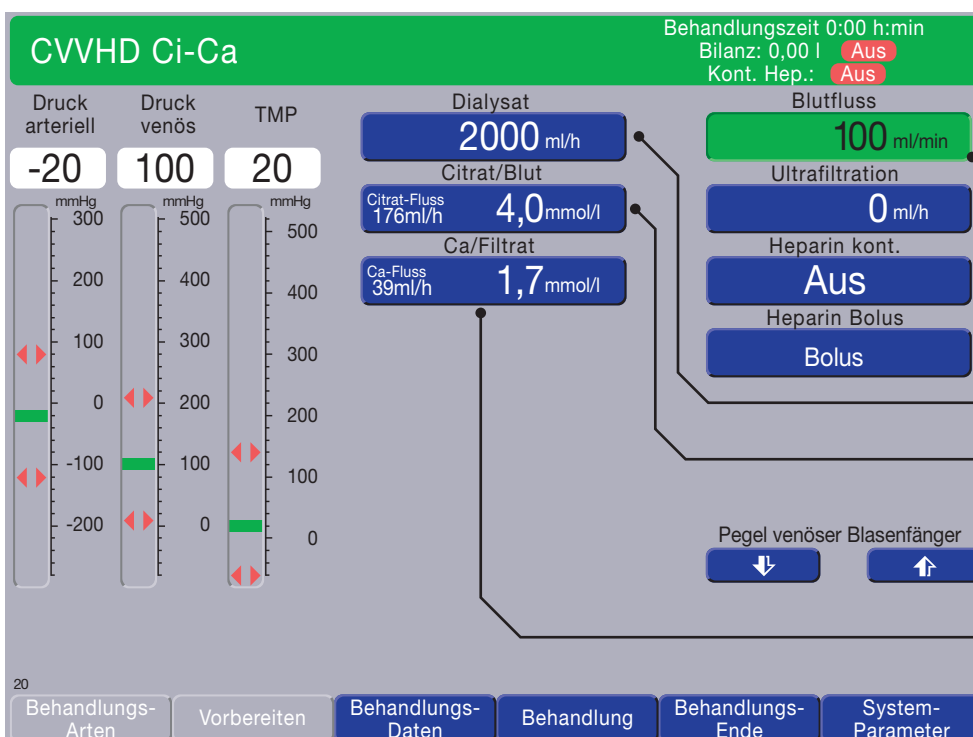


Abbildung 9:
Display der multi**Filtrate** Ci-Ca® während der Behandlung, dargestellt mit den hinterlegten Startwerten

Blut- und Dialysatfluss
→ Einstellung des Säure-Basen-Status

Citratdosis
→ Einstellung der regionalen Antikoagulation

Ca-Dosis
→ Einstellung der Ca-Bilanz

3.2 Dialyседosis und Säure-Basen-Status

Nicht jeder Patient benötigt die gleiche Dialyседosis: Schwergewichtige Patienten benötigen mehr Dialyседosis als leichtgewichtige. Bei Patienten mit exzellenten Retentionsparametern (z. B. nach mehrtägiger effektiver Behandlung) kann es gerechtfertigt sein, die Dialyседosis zu reduzieren. Dies senkt die metabolische Komplikationsrate und hilft Kosten im klinischen Alltag zu sparen. Abbildung 10 zeigt exemplarisch Möglichkeiten, wie verschiedene Dialyседosen eingestellt werden können. Im Einzelfall muss entsprechend der klinischen Notwendigkeit entschieden werden.

Abbildung 13 zeigt, welcher Effekt auf den Säure-Basen-Status des Patienten bei der Wahl verschiedener Kombinationen aus Blut- und Dialysatfluss theoretisch zu erwarten ist. In Abhängigkeit von der gewünschten Effektivität der Ci-Ca® CVHD ist es sinnvoll, zunächst den Dialysatfluss festzulegen. Der Startwert für den Blutfluss sollte dann normalerweise so gewählt werden, dass ein Säure-Basen-Status im Normbereich zu erwarten ist.

Der Säure-Basen-Status des Patienten muss regelmäßig kontrolliert werden, wobei eine Kontrolle alle sechs Stunden aufgrund der Trägheit des Säure-Basen-Status ausreichend ist. Diese Trägheit basiert auf dem großen Verteilungsvolumen für Pufferbasen in Relation zur pro Stunde applizierten Dialyседosis. Sollte der Säure-Basen-Status sich mit der anfangs gewählten Kombination aus Blut- und Dialysatfluss nicht wie gewünscht entwickeln, kann durch eine Änderung einer der beiden Flüsse der Effekt auf den Säure-Basen-Status geändert

werden.^[36] Falls dies jedoch versäumt wird, kann sich eine **metabolische Alkalose bzw. Azidose** entwickeln. Reaktionsmöglichkeiten bei metabolischer Alkalose sowie bei metabolischer Azidose werden im Folgenden ausführlicher behandelt.

Die **metabolische Alkalose** wird definiert als ein Anstieg des pH >7,45 mit begleitendem Anstieg des Basenüberschusses (Base excess) auf Werte >3 mmol/L und kann Ausdruck einer übermäßigen Zufuhr von Pufferbasen in Form von Citrat sein.^[16] 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 CO₂ und H₂O (unter Verbrauch von H⁺) aus jedem infundierten Molekül Citrat drei Moleküle Bicarbonat. Diese „indirekt“ infundierte Bicarbonatmenge kann zur Entwicklung einer metabolischen Alkalose führen.

Eine Citratinfusion bewirkt also nicht nur den primären Effekt der Antikoagulation, sondern auch eine Änderung des Säure-Basen-Status des Patienten. Das Risiko einer metabolischen Alkalose ist besonders dann gegeben, wenn Dialysierflüssigkeiten mit normalem Bicarbonatanteil (z. B. 35 mmol/L; alternativ auch anderen Puffern wie zum Beispiel Laktat) eingesetzt werden. Die metabolische Alkalose ist somit Ausdruck einer über dem Bedarf liegenden Substitution von Bicarbonat bzw. Bicarbonatäquivalenten. Hieraus erklärt sich, warum Ci-Ca® Dialysate K2 und K4 im Gegensatz zu Standardlösungen eine deutlich reduzierte Bicarbonatkonzentration enthalten.

Abbildung 10: Mögliche Systemeinstellungen für die regionale Antikoagulation mit Citrat, das Verhältnis Dialysatfluss:Blutfluss ist konstant als „20:1“ vorgeschlagen

Dialysatfluss	1600 ml/h	2000 ml/h	2400 ml/h	3000 ml/h	4000 ml/h
Blutfluss	80 ml/min	100 ml/min	120 ml/min	150 ml/min	200 ml/min
Citratdosis*	4,0 mmol/L	4,0 mmol/L	4,0 mmol/L	4,0 mmol/L	4,0 mmol/L
Calciumdosis*	1,7 mmol/L	1,7 mmol/L	1,7 mmol/L	1,7 mmol/L	1,7 mmol/L

* Im Display der multiFiltrate Ci-Ca® als Citrat/Blut bzw. als Calcium/Filtrat bezeichnet.

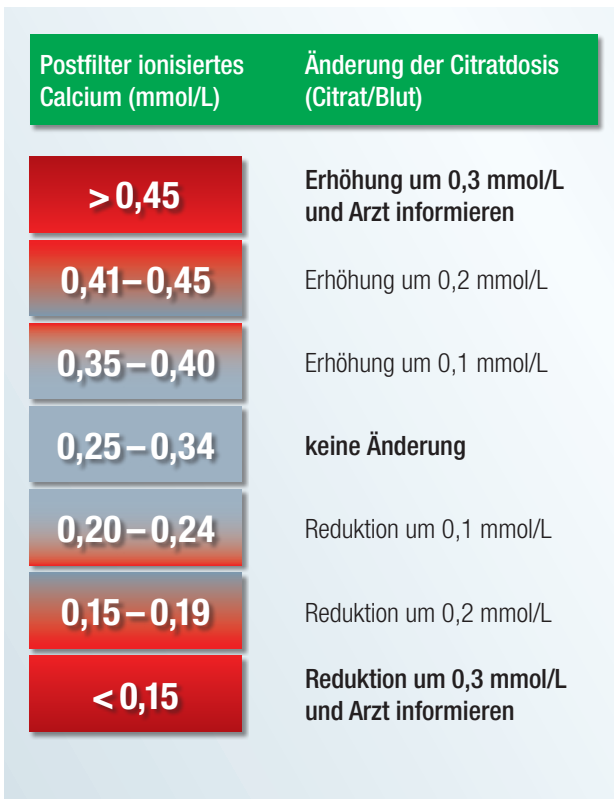


Abbildung 11: Anpassungsschema der Citratdosis

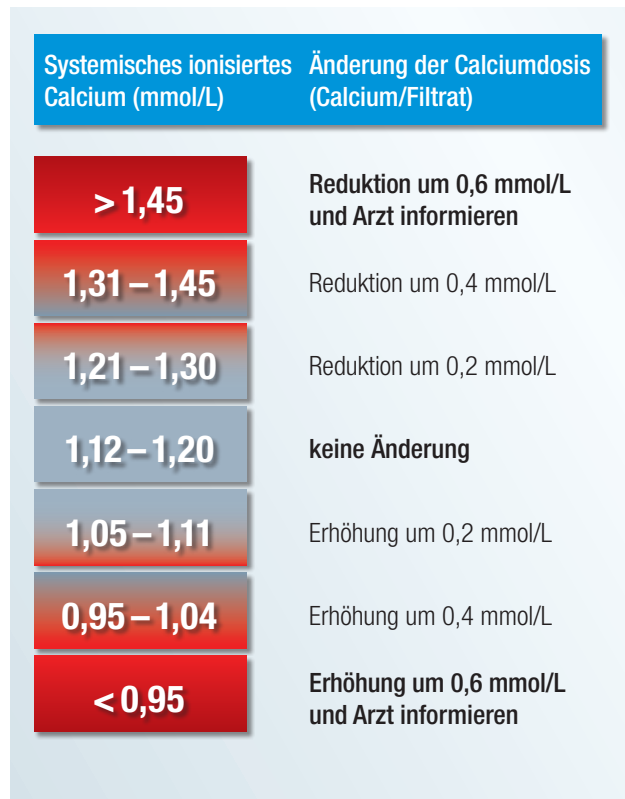


Abbildung 12: Anpassungsschema der Calciumdosis

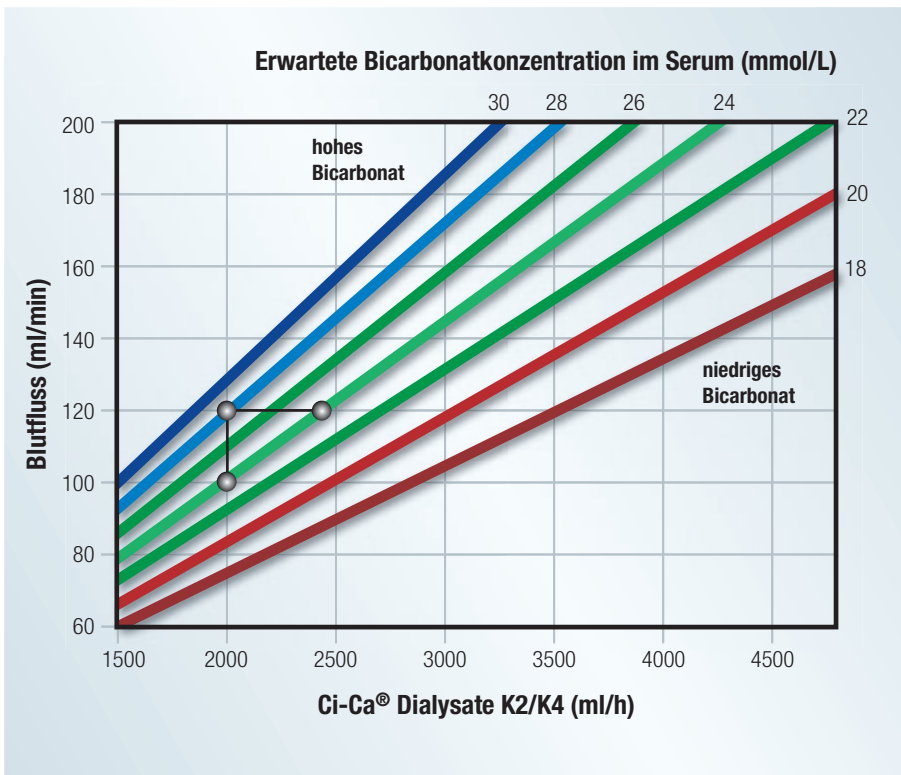


Abbildung 13: Simulation des erwarteten Säure-Basen-Status in Abhängigkeit von Blut- und Dialysatfluss bei Ci-Ca® CVVHD. Erhöhung des Blutflusses um 20% ändert den erwarteten Säure-Basen-Status um etwa 4 mmol/L in Richtung metabolischer Alkalose; Erhöhung des Dialysatflusses um ebenfalls 20% kompensiert diesen Effekt. Simulation für folgende konstante Behandlungsparameter: Citratdosis 3,7 mmol/L, Calciumdosis 1,7 mmol/L, Netto-Ultrafiltration 100 ml/h.

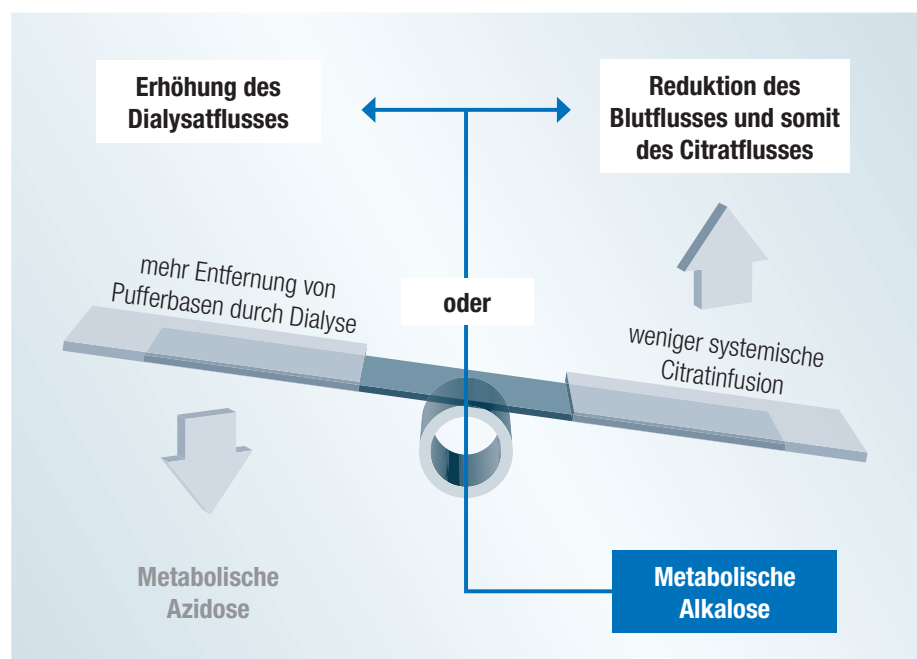
Eine metabolische Alkalose unter Citratantikoagulation lässt sich leicht durch eine Erhöhung des Dialysatflusses bei konstantem Blutfluss beheben.^[16, 17, 25, 36] Eine Erhöhung des Dialysatflusses führt im Filter zu einer erhöhten Clearance von Bicarbonat und Citrat aus dem Blut. So lässt sich der gewünschte pH-Wert innerhalb einiger Stunden titrieren. Erfahrungsgemäß führt eine Dialysatflusserhöhung um 20 % zum gewünschten Erfolg (Abbildung 13), in Einzelfällen kann auch eine weitere Dialysatflusserhöhung notwendig sein.

Eine alternative Möglichkeit, der metabolischen Alkalose entgegenzuwirken, ist die Herabsetzung des Blutflusses um ca. 20 %. Eine Reduktion des Blutflusses bedeutet immer auch eine Reduktion der infundierten Citratmenge, womit weniger Citrat im Körper zu Bicarbonat metabolisiert wird. Der Dialysatfluss sollte dabei gleich bleiben, da sich sonst der Effekt aufheben könnte. Auch sollte ein Blutfluss von 80 ml/min normalerweise nicht unterschritten werden.

Zusätzlich kann auch die Wahl des eingesetzten Hämofilters die Häufigkeit der metabolischen Alkalose beeinflussen. Ein erheblicher Teil des infundierten Citrats wird genau wie Bicarbonat bei der ersten Filterpassage über den Filter eliminiert. Die Effizienz dieser Elimination ist abhängig von der Permeabilität des Hämofilters sowie von dessen effektiver Oberfläche. Daher sollten High-Flux Filter (z. B. Ultraflux® AV1000 S) für die regionale Antikoagulation mit Citrat eingesetzt werden. Die Oberfläche sollte 1,4 m² nicht unterschreiten, um einen gleichbleibend guten Austausch von Pufferbasen zwischen Blut und Dialysat zu ermöglichen. Bei einem weniger leistungsfähigen Hämofilter oder bei Protein- oder Lipidablagerungen an der Membran kann es im Verlauf der Therapie zu einer nachlassenden Membrandurchlässigkeit kommen.^[37] Die möglichen Folgen sind eine Akkumulation von Pufferbasen und Calciumkomplexen mit dem Risiko einer metabolischen Alkalose und Hypercalciämie aufgrund der eingeschränkten diffusiven Elimination. In diesem Fall ist ein Filterwechsel erforderlich.

Generell gilt: Durch Erhöhung des Dialysatflusses oder Reduktion des Blutflusses kann einer metabolischen Alkalose entgegengewirkt werden (Abbildung 14).

Abbildung 14:
Reaktionsmöglichkeiten bei
metabolischer Alkalose



Im Gegensatz zur metabolischen Alkalose kann eine **metabolische Azidose** mit erhöhter Anionenlücke ein Hinweis auf eine Citratakkumulation sein (siehe auch Kapitel 4). Sie kann sich jedoch auch unabhängig von einer Leberfunktionsstörung oder Oxygenierungsstörung ausbilden und Ausdruck einer fehlerhaften Einstellung der Relation zwischen Dialysat- und Blutfluss sein.

Da der Bicarbonatgehalt des Ci-Ca® Dialysate K2/K4 mit 20 mmol/L unterhalb des physiologischen Wertes von 24 ± 2 mmol/L liegt, kann bei unverhältnismäßig hohem Dialysatfluss ($QD > 3500$ ml) und gleichzeitig zu niedrigem Blutfluss ($QB < 120$ ml/min) ein Ungleichgewicht zwischen dem diffusiven Verlust von Pufferäquivalenten in Form von Bicarbonat und Citrat und deren Zufuhr entstehen. Das Ergebnis ist eine metabolische Azidose aufgrund der negativen Pufferbasenbilanz des

behandelten Patienten. Um diese Situation zu vermeiden, sollten Blutfluss QB und Dialysatfluss QD zu Beginn der Therapie unter Verwendung der Tabelle in Abbildung 10 bzw. des Schemas in Abbildung 13 eingestellt werden.

Generell gilt: Eine Erhöhung des Blutflusses bei konstantem Dialysatfluss oder eine Reduktion des Dialysatflusses bei konstantem Blutfluss wirkt einer metabolischen Azidose entgegen (Abbildung 15).

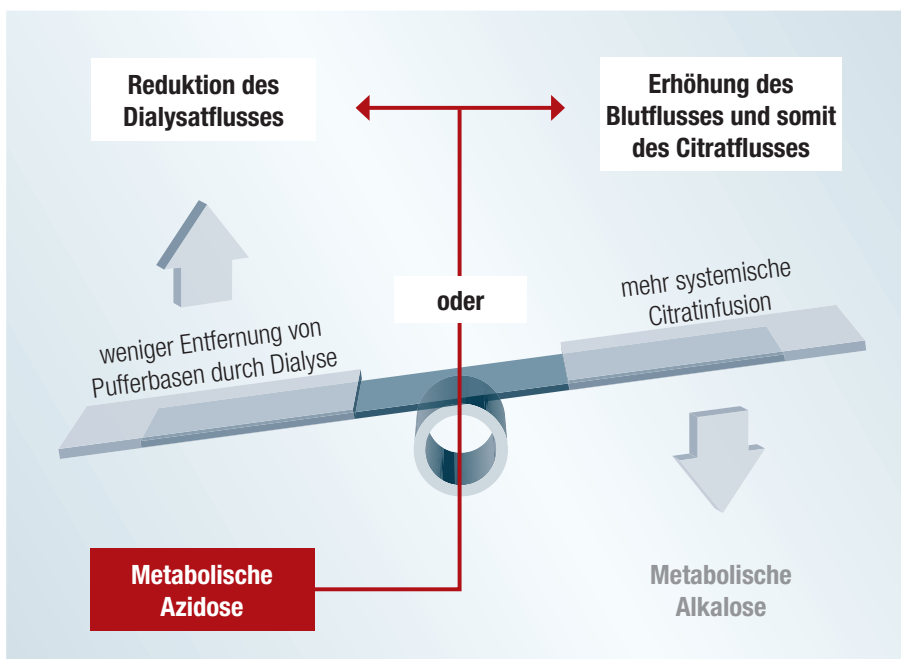


Abbildung 15:
Reaktionsmöglichkeiten bei
metabolischer Azidose

3.3 Calciumbilanz und Calciummanagement

Da Ci-Ca[®] Dialysate K2/K4 kein Calcium enthält, wird dem Patienten über den Hämofilter diffusiv Calcium in Form von Calcium-Citrat-Komplexen entzogen. Der zu erwartende Calciumverlust aus dem Blut ist proportional zur Summe aus Dialysatfluss und Ultrafiltration (= Effluentfluss, also Fluss in den Filtratbeutel). Theoretisch ist bei typischen Behandlungsbedingungen ein Verlust von ca. 1,7 mmol Calcium pro Liter Effluent zu erwarten. Dieser kontinuierliche Calciumverlust über den Hämofilter muss durch eine venöse Calciuminfusion ausgeglichen werden. Ohne oder bei unzureichender Calciumsubstitution resultiert eine negative Calciumbilanz für den Patienten, welche trotz Aktivierung von Kompensationsmechanismen, wie z. B. der Stimulierung der Nebenschilddrüsen mit Freisetzung von Parathormon und konsekutiver Calciummobilisierung aus dem Knochen, zwangsläufig zu einer systemischen Hypocalciämie führt.

Prinzipiell kann jede Calciumlösung mit 50–500 mmol/L Calcium als Substitutionslösung eingesetzt werden, klinische Erfahrungen liegen jedoch nur mit CaCl₂-Lösungen vor. Bei der Installation der multiFiltrate Ci-Ca[®] muss einmalig festgelegt werden, welche Calciumkonzentration am Gerät verwendet werden soll.

Effluentfluss und Calciumverlust sind aneinander gekoppelt. Daher ist es sinnvoll – analog zu Citrat- und Blutfluss –, den Calciumfluss auf den Effluentfluss abzustimmen. Die Calciumsubstitution wird als Calciumdosis in mmol Calcium pro Liter Effluent eingestellt (siehe auch Abbildung 9). Eine Erhöhung des Dialysatflusses führt automatisch zu einer proportionalen Steigerung der Calciumsubstitutionsrate über das Ci-Ca[®] Modul. Des Weiteren sind sicherheitstechnische Kopplungen implementiert. Stoppt der Dialysatfluss, so stoppt automatisch auch die Calciumsubstitutionspumpe. Stoppt die Calciumsubstitution (z. B. bei leerer Calciumflasche), so stoppt umgekehrt auch der Dialysatfluss. Es wird so verhindert, dass unbilanziert Calcium infundiert bzw. eliminiert wird.

Der Startwert der Calciumdosis sollte etwa 1,7 mmol/L betragen. Mit diesem Wert ist im Mittel eine ausgeglichene Calciumbilanz und damit ein stabiles systemisches ionisiertes Calcium zu erwarten. Ziel der Substitution ist es meist, eine dem Normwert entsprechende systemische ionisierte Calciumkonzentration zu erzielen. Erfahrungsgemäß ist mit Beginn der Therapie eine Anpassung der Calciumsubstitutionsrate aufgrund der doch deutlichen interindividuellen Unterschiede der ionisierten Calciumwerte bei den Patienten erforderlich. Abbildung 12 zeigt ein bewährtes Schema, nach dem die Calciumsubstitution angepasst werden kann.

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 und es z. B. zwölf Stunden dauern kann, bis sich nach einer Änderung der Calciumdosis ein neues Gleichgewicht im Körper des Patienten eingestellt hat. Bei mehreren Änderungen der Calciumdosis innerhalb kurzer Zeitabstände kann deswegen eine überschießende Änderung der systemischen ionisierten Calciumkonzentration die Folge sein.^[35]

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.^[39]

Eine systemisch ionisierte Hypocalciämie tritt auch im Rahmen einer Citratakkumulation auf, vgl. dazu Kapitel 4.

Generell gilt: Im Falle einer Hyper-/Hypocalciämie bietet sich eine Anpassung der Calciumdosis unter Verwendung des Schemas aus Abbildung 12 an.

3.4 Mögliche Effekte auf andere Elektrolyte

Phosphat: Ci-Ca[®] Dialysate K2 und K4 enthalten kein Phosphat (wie auch alle kommerziell erhältlichen Hämofiltrationslösungen). Bei hohem Dialysatfluss und längerer Behandlung kann es aufgrund der Membrangängigkeit von Phosphat und Phosphatverbindungen zu einer Hypophosphatämie kommen. Phosphat ist unter anderem ein wichtiger Bestandteil des Energieträgers ATP. Ein schwerer Mangel kann zu einer Vielzahl von Problemen einschließlich kardialer, myopathischer und respiratorischer Art führen.^[38] Die Phosphatspiegel sollten daher regelmäßig kontrolliert und Phosphat nach klinischer Notwendigkeit substituiert werden.

Natrium: Da eine Natriumcitratlösung zur Citratantikoagulation appliziert wird, ist grundsätzlich eine Hypernatriämie möglich. Natriumcitrat dissoziiert zum dreifach negativ geladenen Citration und drei positiven Natriumionen, was unkompensiert eine unphysiologische Natriumbelastung bedeuten kann. Deswegen ist die Natriumkonzentration des Ci-Ca[®] Dialysate K2 bzw. K4 auf 133 mmol/L reduziert. So wird Natrium diffusiv in das Dialysat eliminiert und die Natriumzufuhr durch die Natriumcitratlösung kompensiert. In der praktischen Anwendung tritt eine Hypernatriämie praktisch nicht auf.^[17,25]

Magnesium: Da Magnesium ähnlich wie Calcium dialysierbare Komplexe mit Citrat bildet, ist zu erwarten, dass ein Teil des proteingebundenen Magnesiums nach Citratgabe ebenfalls dialysierbare Komplexe bildet. Um das theoretische Risiko einer systemischen Magnesiumdepletion und damit einer Hypomagnesiämie zu vermeiden, ist in Ci-Ca[®] Dialysate K2 und K4 Magnesium im oberen für Dialysierflüssigkeiten üblichen Konzentrationsbereich enthalten (0,75 mmol/L).

4 Citratantikoagulation bei Patienten mit gestörtem Citratstoffwechsel

Die Weiterentwicklung der multiFiltrate zur multiFiltrate mit Ci-Ca® Modul hat viele Probleme der regionalen Citratantikoagulation gelöst. Dennoch bleiben Komplikationen, die durch den Anwender erkannt und behoben werden müssen. Dies betrifft insbesondere den Einsatz der Citratantikoagulation bei kritisch kranken Patienten mit Metabolisierungsstörungen für Citrat. Die Kenntnis dieser Probleme, deren Pathomechanismus sowie die adäquaten Reaktionsmöglichkeiten sind wichtige Punkte, die jeder Anwender bei Anwendung der regionalen Antikoagulation mit Citrat kennen sollte.

Citrat kommt im Organismus physiologisch in niedriger Konzentration vor, beim Gesunden ca. 0,1 mmol/L. Citrat ist ein Metabolit des Zitronensäurezyklus und wird daher in vielen Zellsystemen generiert. Eine herausragende Bedeutung für den Citratabbau nimmt die Leber ein, aber auch andere Organsysteme wie z. B. die Nieren sowie die Muskulatur tragen zur Citratverstoffwechslung bei.

Der Zitronensäurezyklus ist ein elementarer Stoffwechselprozess aerober Zellen, der zum einen dem oxidati-

ven Abbau organischer Stoffe dient und zum anderen Zwischenprodukte für lebenswichtige Biosynthesen liefert. Jeder Prozess, der zu einer Störung des ordnungsgemäßen Ablaufs des Zitronensäurezyklus führt, beeinträchtigt die Verstoffwechslung des Citrats. Beispiele für hier klinisch wichtige Krankheitszustände sind das schwere Leberversagen und eine Hypoxie.^[39]

Die Hypoxie ist hierbei von besonderer Bedeutung, da durch den Ausfall der Atmungskette infolge Sauerstoffmangels auch wichtige Stoffwechselschritte zum Erliegen kommen, die für den ordnungsgemäßen Ablauf des Zitronensäurezyklus essentiell sind. So wird das im Zitronensäurezyklus generierte NADH sauerstoffabhängig in der Atmungskette wieder als NAD⁺ verfügbar gemacht. Findet dieser Prozess durch Sauerstoffmangel nicht statt, kumuliert NADH und blockiert den Zitronensäurezyklus im Sinne eines negativen Feedbacks (Abb. 16).

Die Folge: Citrat kann nicht mehr abgebaut werden und kumuliert. In diesem Kapitel wird detailliert auf die Diagnose sowie die Behandlungsstrategien bei Verdacht einer Citratakkumulation eingegangen.

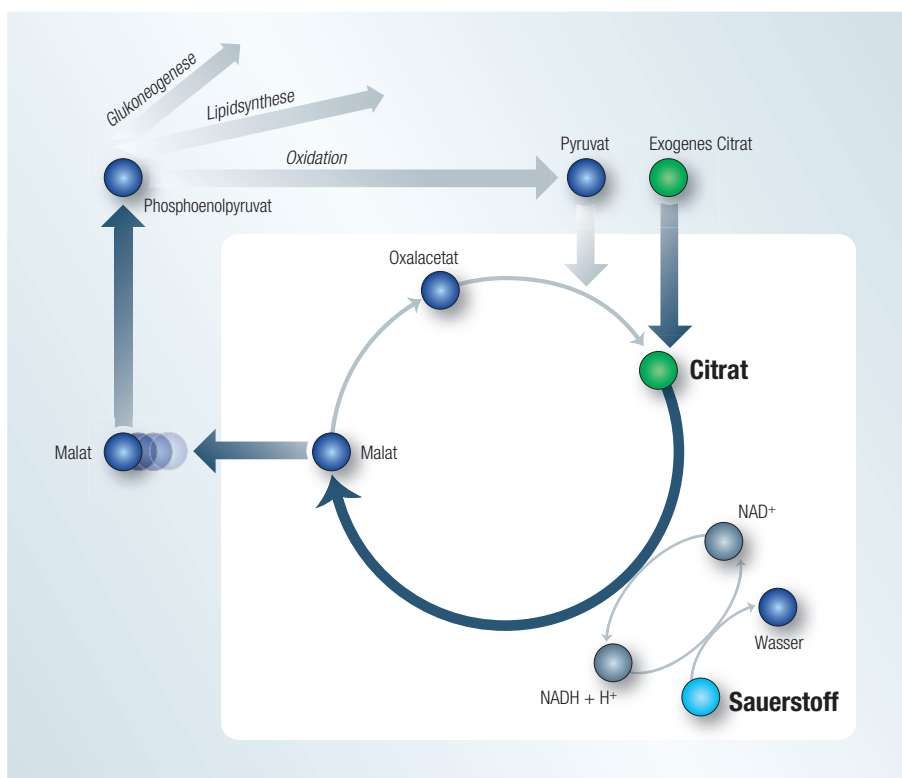


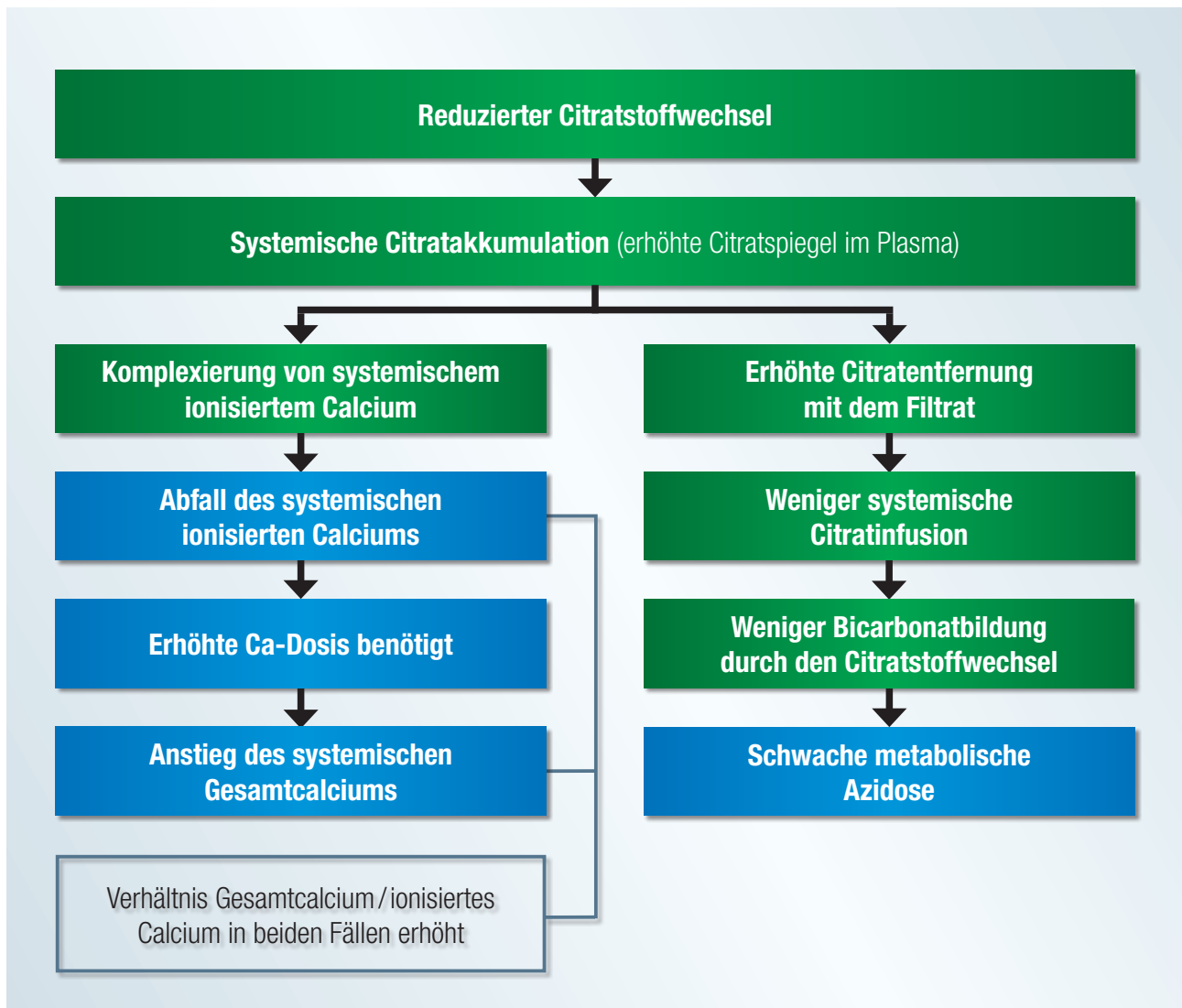
Abbildung 16: Abbauwege von exogen zugeführtem Citrat über den Zitronensäurezyklus: Exogenes Citrat wird in den Zitronensäurezyklus eingeschleust, dort in mehreren Schritten und unter Übertragung von Reduktionsäquivalenten auf Koenzyme wie NAD⁺ in Malat umgewandelt. Dieses Malat kann nach Umwandlung in Phosphoenolpyruvat verschiedene Wege einschlagen, wie (1) Glukoneogenese, (2) Lipidsynthese oder (3) Oxidierung zur Energiegewinnung. In der Atmungskette werden die mit Wasserstoff beladenen Koenzyme unter Sauerstoffverbrauch wieder in die oxidierte Form umgewandelt.

4.1 Diagnose einer Citratakkumulation

Eine Metabolisierungsstörung von Citrat führt zu einer Akkumulation von Citrat im systemischen Kreislauf. Die Ätiologie der Metabolisierungsstörung (Leberstörung oder Hypoxie) spielt hierbei keine Rolle.^[39] Häufig haben Situationen, bei denen eine Akkumulation rascher und drastischer auftreten kann, hypoxische Ursachen, z. B. im Rahmen eines anhaltenden kardiogenen Schocks oder bei unzureichender Oxygenierbarkeit des Patienten. Infolge einer reduzierten Metabolisierung des Citrats kommt es zunächst zu einer Aufkonzentration von Calcium-Citrat-Komplexen im Blut. Dies bleibt in der Regel unerkannt, da die direkte Citratmessung in aller Regel klinisch nicht etabliert ist.

Eine Citratakkumulation muss daher im klinischen Alltag anhand des dabei auftretenden Musters der assoziierten Elektrolytstörungen diagnostiziert werden (Abbildung 17). Das im systemischen Blut vermehrt vorhandene Citrat bildet dort mit ionisiertem Calcium die in Kapitel 1.2 beschriebenen Chelatkomplexe. Diese Komplexe können jedoch bei einer metabolischen Störung nicht mehr zu ionisiertem Calcium und Bicarbonat verstoffwechselt werden. Damit kommt es zu einem Abfall des „freien“ ionisierten Calciums im systemischen Blut.

Abbildung 17: Folgen eines reduzierten Citratstoffwechsels, klinisch diagnostizierbare Parameter sind blau unterlegt



Auf diese ionisierte Hypocalciämie wird man entsprechend dem Schema in Abbildung 12 mit einer moderaten Steigerung der Calciumdosis reagieren, um Komplikationen durch die Hypocalciämie zu vermeiden. Nach der Stabilisierung des ionisierten Calciums durch Dosiserhöhung liegen nun zusätzlich zu den Calcium-Protein-Komplexen auch Calcium-Citrat-Komplexe vor. In der Folge ist das Gesamtcalcium erhöht (Abbildung 18).

In der Praxis ist häufig die Steigerung der benötigten Calciumdosis deutlich über 2 mmol/L hinaus das erste fassbare Zeichen einer Citratstoffwechselstörung. In schweren Fällen kann der Calciumsubstitutionsbedarf ein Ausnutzen des kompletten Einstellbereichs der Calciumdosis erforderlich machen, d. h. bis zu 3 mmol/L erreichen. Sollte auch dies nicht reichen, um das systemische ionisierte Calcium zu stabilisieren, ist in aller Regel eine Beendigung der Ci-Ca® Behandlung angezeigt. Kurzfristig sollte hier durch zusätzliche, intravenöse Ca-Gabe das systemische ionisierte Calcium auf ein sicheres Niveau angehoben werden.

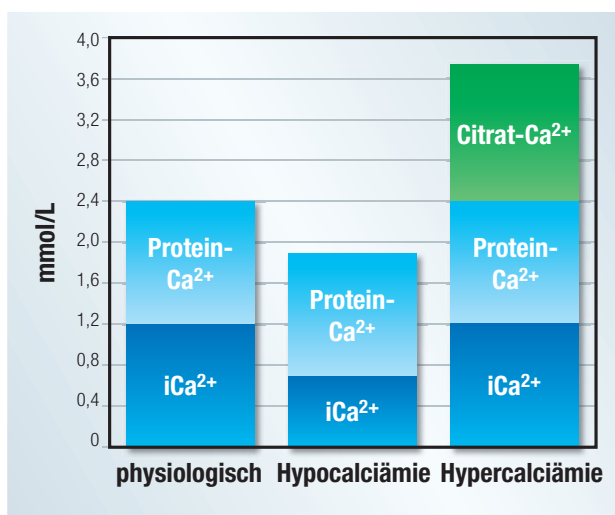


Abbildung 18: Hypo- und Hypercalciämie bei der regionalen Antikoagulation mit Citrat. iCa²⁺: Systemisches ionisiertes Calcium; Protein-Ca²⁺: Calcium-Protein-Komplexe; Citrat-Ca²⁺: Calcium-Citrat-Komplexe

Eine Citratakkumulation sollte auch immer dann vermutet werden, wenn eine unklare, nicht anderweitig erklärable metabolische Azidose auftritt. Analog zur Hypercalciämie ist sie Ausdruck einer hepatischen Metabolisierungsstörung des Citrats. Citrat führt bei Akkumulation aufgrund seiner negativen Ladung zu einer Verdrängung von Bicarbonat und somit indirekt zur Ausbildung einer metabolischen Azidose. Auch wenn Citrationen in der Regel nicht direkt bestimmt werden können, so kann ihr Vorhandensein bei erhöhter Anionenlücke vermutet werden (Anionenlücke = Na⁺ - (HCO₃⁻ + Cl⁻), Norm: 8–12 mmol/L), sofern andere Gründe für die erhöhte Anionenlücke ausgeschlossen werden können oder zumindest unwahrscheinlich erscheinen (Abbildung 19).

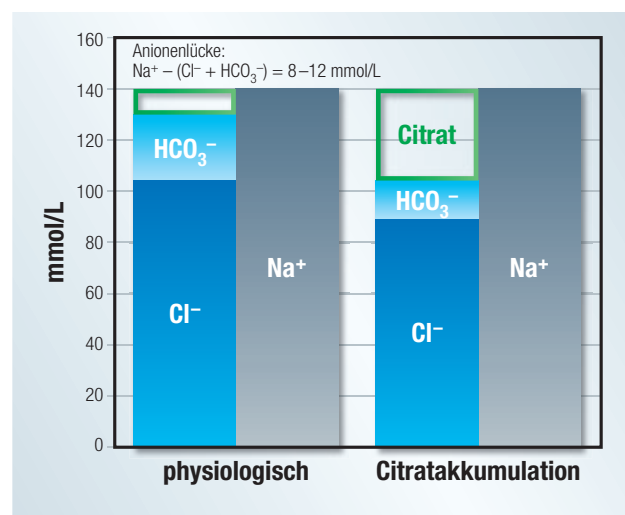


Abbildung 19: Vergrößerung der Anionenlücke unter regionaler Antikoagulation mit Citrat als Zeichen einer Citratakkumulation

Die Bestimmung der Anionenlücke als indirekter Parameter einer Citratakkumulation hat sich im klinischen Alltag jedoch nicht bewährt, da sie zu unspezifisch ist. Auch die direkte Citratbestimmung ist nicht für den klinischen Alltag geeignet, da die Bestimmung komplex, langwierig sowie in aller Regel in der Klinik nicht verfügbar ist.

Für die Praxis ist folgendes Fazit zu ziehen: Tritt bei einem Patienten unter Citratantikoagulation eine Hypocalciämie trotz angemessener Calciumsubstitution neu auf und lässt sich die Hypocalciämie trotz Anpassung der Calciumsubstitutionsrate nicht korrigieren, so ist eine Stoffwechselstörung für Citrat praktisch bewiesen.

In Extremfällen beobachtet man einen stetigen Abfall des ionisierten systemischen Calciums trotz Erhöhung der Calciumsubstitutionsrate. Bei diesen Patienten ist der Abfall des systemischen ionisierten Calciums immer mit einem relativen Anstieg des Gesamtcalciums verbunden, da durch Komplexierung des Calciums mit Citrat zusätzliche Calciumcitratkomplexe generiert werden (Abbildung 18). Im klinischen Alltag erfolgt die Bestimmung des Gesamtcalciums erfahrungsgemäß nicht engmaschig (oft nur einmal täglich), da kein Bed-side Test verfügbar ist. Die Detektion einer Citratmetabolisierungsstörung auf dem Boden eines Anstiegs des Gesamtcalciums ist daher nicht ideal, da nur eine zeitverzögerte Diagnose möglich sein wird.

In der Literatur wird als guter Parameter zur Detektion einer Citratakkumulation die Ratio Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium propagiert.^[40,41] Eine Ratio >2,5 gilt als guter Indikator für eine Akkumulationsstörung des Citrats. Dafür ist aber eine Gesamtcalciumbestimmung 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.

4.2 Vorgehensweise bei Störungen des Citratmetabolismus

Nur bei einer schweren Metabolisierungsstörung für Citrat muss die Citratgabe sofort eingestellt werden. Oftmals handelt es sich hierbei um Patienten im schwersten Multiorganversagen oder um Patienten unter Reanimation. Diese Patienten zeigen eine kaum zu kompensierende Hypocalciämie mit sehr hohem Calciumsubstitutionsbedarf.

Patienten mit moderater Citratstoffwechselstörung zeigen einen langsamen Abfall des systemischen ionisierten Calciums mit dementsprechend höherem Calciumsubstitutionsbedarf. Bei diesen Patienten kommt es langsam progredient zu einem Anstieg des Gesamtcalciums, die Ratio Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium ist größer 2,5. Die Ursache hierfür sind die akkumulierenden Calciumcitrat-Komplexe. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Calciumcitrat-Komplexe ist unklar. Das Calcium ist gebunden und daher nicht toxisch. Um dennoch mögliche Komplikationen auszuschließen, sollte bei ansteigendem Gesamtcalcium über alternative Antikoagulationsstrategien nachgedacht werden.

An der Charité Campus Mitte wird ein Anstieg des Gesamtcalciums auf max. 3 mmol/L toleriert. Versuchsweise kann im Einzelfall durch Modulation der Parameter Blutfluss, Citratfluss und Dialysatfluss die Kinetik der Citratmetabolisierung so verändert werden, dass auch bei moderater Citratstoffwechselstörung eine weitere Antikoagulation mit Citrat möglich ist (siehe auch Abbildung 20). Im Folgenden werden die Handlungsmöglichkeiten dargestellt und diskutiert.

① Blutfluss und Dialysatfluss werden nicht geändert. Einzig der Zielwert für das ionisierte Calcium im extrakorporalen Kreislauf wird auf ein höheres Niveau angehoben. Gilt für die Idealeinstellung der Citratantikoagulation ein ionisiertes Calcium im extrakorporalen Kreislauf von 0,25–0,35 mmol/L, so kann bei Patienten mit moderater Citratmetabolisierungsstörung der Zielkorridor versuchsweise auf 0,4–0,5 mmol/L angehoben werden. Dies wird erzielt, indem die Citratdosis reduziert wird. Ein ionisiertes Calcium im extrakorporalen Kreislauf zwischen 0,4 und 0,5 mmol/L erlaubt erfahrungsgemäß eine gute Antikoagulation für zumindest 24 Stunden. Ist die Metabolisierungsstörung für Citrat nicht allzu schwer, so kann sich oftmals durch ein solches Anheben des Zielkorridors wieder ein neues Gleichgewicht zwischen Citratgabe und Citratverstoffwechslung derart einstellen, dass die Gesamtcalciumwerte nicht weiter ansteigen. Als mögliche Komplikation kann eine metabolische Azidose auftreten, da die infundierte Citratmenge evtl. nicht mehr ausreicht, um einen ausgeglichenen Säure-Basen-Haushalt aufrechtzuerhalten. In diesen Fällen kann Bicarbonat zusätzlich infundiert werden.

② Reicht die unter Punkt 1 genannte Anhebung des Zielkorridors für das ionisierte Calcium im extrakorporalen Kreislauf nicht aus, um einen weiteren Anstieg des Gesamtcalciums zu verhindern, so kann als zweiter Schritt der Blutfluss abgesenkt werden. An der Charité Campus Mitte wird der Blutfluss auf minimal 60 ml/min abgesenkt (bei einem Dialysatfluss von 1500 ml/h). Da das Verhältnis Dialysatfluss zu Blutfluss immer noch im günstigen Bereich liegt, ist die Dialyseeffektivität nicht stark kompromittiert (Dialysatfluss weniger als die Hälfte des Blutflusses; das Zahlenbeispiel entspricht 1:2,4 oder unter Berücksichtigung der üblichen Einheiten für Dialysat- und Blutfluss „25:1“, also einem hohen Dialysatfluss in Relation zu einem niedrigen Blutfluss im Vergleich zur Standardkonfiguration „20:1“). Der niedrige Blutfluss in Kombination mit dem erhöhten Calcium-Zielkorridor minimiert den Einsatz von Citrat zum Erreichen der Antikoagulation. Auch hier gilt analog, dass infolge der reduzierten Citratzufuhr eine metabolische Azidose auftreten kann, bei der die zusätzliche Infusion von Bicarbonat indiziert sein kann.

Steigt das Gesamtcalcium dennoch weiter an, so muss die Citratantikoagulation eingestellt werden. Bei diesen schwerstkranken Patienten ist oftmals eine CRRT-Behandlung auch komplett ohne Antikoagulation möglich.

Reaktionsmöglichkeiten bei Citratakкумуляtion

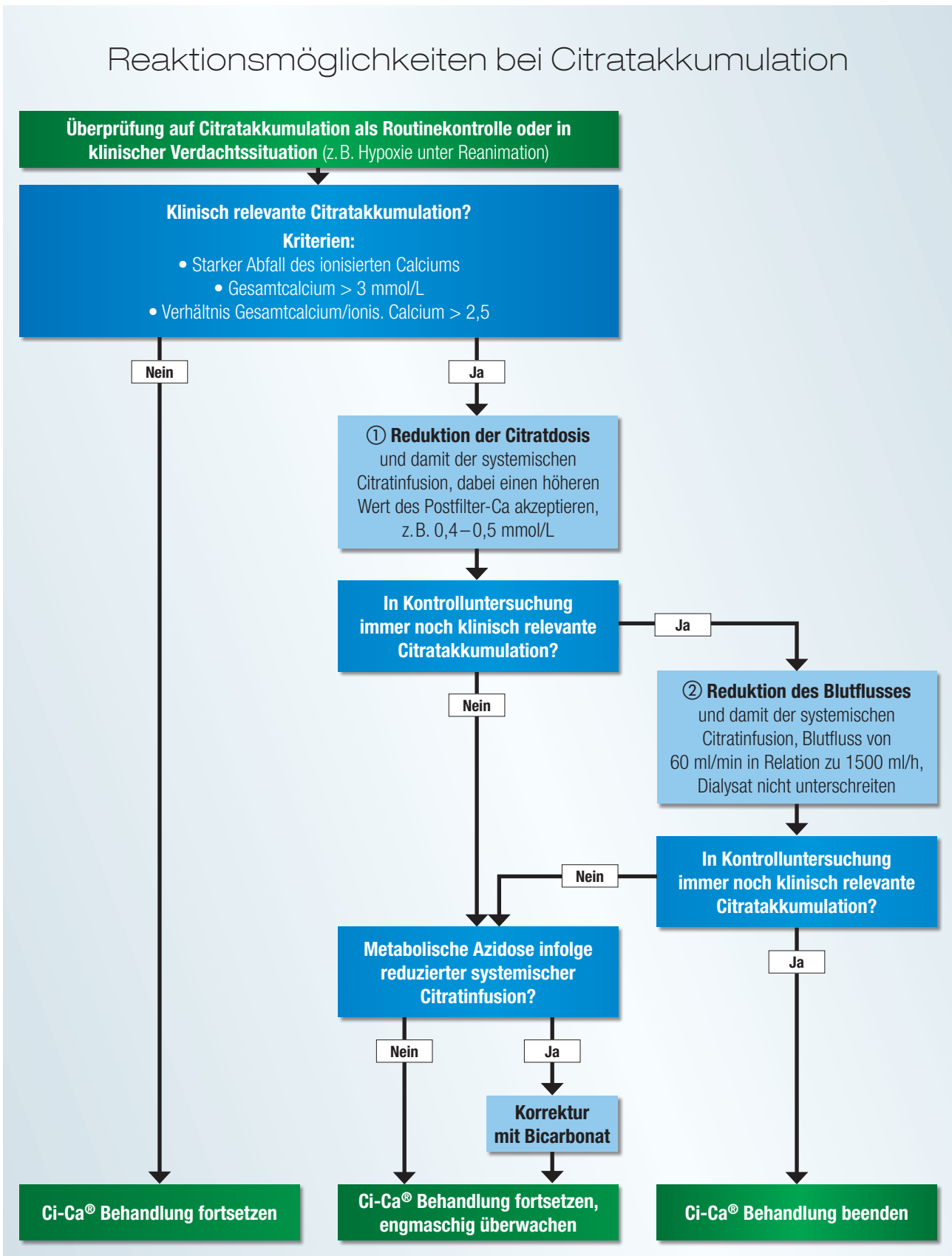


Abbildung 20: Reaktionsmöglichkeiten bei kritisch kranken Patienten mit Metabolisierungsstörungen für Citrat während einer Ci-Ca® CVVHD

5 Zusammenfassung

Die regionale Antikoagulation mit Citrat ermöglicht eine hervorragende Gerinnungshemmung im extrakorporalen Kreislauf bei gleichzeitiger Vermeidung systemischer antikoagulatorischer Effekte. Sie ist daher eine ideale Alternative zur klassischen Antikoagulation mit Heparin, insbesondere für postoperative und/oder blutungsgefährdete Patienten.

Citrat erzielt den antikoagulatorischen Effekt durch die Komplexbildung freier Calciumionen. Calcium ist ein essentieller Kofaktor für eine Vielzahl von Gerinnungsfaktoren. Durch Zugabe von Citrat in den extrakorporalen Kreislauf wird das ionisierte Calcium lokal abgesenkt. Hierdurch wird die Gerinnungskaskade effektiv blockiert. Eine systemische Antikoagulation tritt jedoch unter Citratantikoagulation nicht auf, auch weil ein Großteil des Citrats über den Hämofilter wieder entfernt wird. Citrat, welches in den systemischen Kreislauf gelangt, wird vorwiegend in der Leber rasch zu Bicarbonat metabolisiert.

Durch den Einsatz der multi**Filtrate** mit Ci-Ca[®] Modul kann die regionale Citratantikoagulation sicher und erfolgreich durchgeführt werden. Fehler im Aufbau des Systems, die zu schwerwiegenden Komplikationen führen könnten, sind praktisch nicht mehr möglich. Eine gut durchdachte Software ermöglicht eine optimale Einstellung der Citrat- und Calciumdosierungen für einen reibungslosen Einsatz des Gerätes. Somit ermöglicht die multi**Filtrate** Ci-Ca[®] eine einfache und sichere Applikation der regionalen Antikoagulation mit Citrat in der klinischen Routine.



Anhang

Literatur

1. Riegel W: Kontinuierliche Entgiftungsverfahren, in Hörl W, Wanner C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. ISBN 3-13-497706-0, 2004
2. Brophy PD, Somers MJG, Baum MA, Symons JM, McAfee N, Fortenberry JD, Rogers K, Barnett J, Blowey D, Baker C, Bunchman TE, Goldstein SL: Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 20:1416–1421, 2005
3. Tan HK, Baldwin I, Bellomo R: Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med* 26:1652–1657, 2000
4. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P: Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 30:260–265, 2004
5. van de Wetering J, Westendorp RGJ, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JDM, Chang PC: Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 7:145–150, 1996
6. Oudemans-van Straaten HM, Wester JPJ, de Pont ACJM, Schetz MRC: Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med* 32:188–202, 2006
7. Palsson R, Niles JL: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 55:1991–1997, 1999
8. Menajovsky LB: Heparin-induced thrombocytopenia: clinical manifestations and management strategies. *Am J Med* 118:21S–30S, 2005
9. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Minari M, Melfa L, Cappe G, Cabassi A: Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole anti-haemostatic agent. *Intensive Care Med* 28:586–593, 2002
10. Vargas-Hein O, von Heymann C, Lipps M, Ziemer S, Ronco C, Neumayer HH, Morgera S, Welte M, Kox WJ, Spies C: Hirudin versus heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 27:673–679, 2001
11. Kozek-Langenecker SA, Kettner SC, Oismueller C, Gonano C, Speiser W, Zimpfer M: Anticoagulation with prostaglandin E1 and unfractionated heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 26:1208–1212, 1998
12. Link A, Girndt M, Selejan S, Mathes A, Böhm M, Rensing H: Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 37: 105–110, 2009
13. Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA: Regional Citrate Anticoagulation for Hemodialysis in the Patient at High Risk for Bleeding. *New Engl J Med* 308:258–261, 1983
14. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM: Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 38:976–981, 1990
15. Ward DM, Mehta RL: Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int* 43 (Suppl 41):237–244, 1993
16. Morgera S, Scholle C, Voss G, Haase M, Vargas-Hein O, Krausch D, Melzer C, Rosseau S, Zuckermann-Becker H, Neumayer HH: Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clin Pract* 97:c131–c136, 2004
17. Morgera S, Haase M, Rückert M, Krieg H, Kastrup M, Krausch D, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Pohlmeier R, Neumayer HH: Regional citrate anticoagulation in continuous hemodialysis – acid-base and electrolyte balance at an increased dose of dialysis. *Nephron Clin Pract* 101:c211–c219, 2005
18. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PHJ, Wester JPJ, van der Spoel JJ, Dijkstra LM, Zandstra DF: Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009; 37: 545–552
19. Meyer JL: Formation constants for interaction of citrate with calcium and magnesium ions. *Analytical Biochemistry* 62, 295–300, 1974
20. Calatzis A, Toepfer M, Schramm W, Spannagl M, Schiffil H: Citrate anticoagulation for extracorporeal circuits: effects on whole blood coagulation activation and clot formation. *Nephron* 89:233–236, 2001
21. Gabutti L, Marone C, Colucci G, Duchini F, Schönholzer C: Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Med* 28:1419–1425, 2002
22. Kutsogiannis DJ, Gibney RTN, Stollery D, Gao J: Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 67:2361–2367, 2005
23. Tolwani AJ, Campbell RC, Schenk MB, Allon M, Warnock DG: Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 60:370–374, 2001
24. Evenepoel P, Dejjegere T, Verhamme P, Claes K, Kuypers D, Bammens B, Vanrenterghem Y: Heparin-Coated Polyacrylonitrile Membrane Versus Regional Citrate Anticoagulation: A Prospective Randomized Study of 2 Anticoagulation Strategies in Patients at Risk of Bleeding. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 49, No 5, 642–649, 2007
25. Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, Kindgen-Milles D, Neumayer HH: A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 37:2018–2024, 2009
26. Ricci Z, Ronco C, Bachetoni A, D’Amico G, Rossi S, Alessandri E, Rocco M, Pietropaoli P: Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion. *Crit Care* 10:R67, 2006
27. Klingel R, Schaefer M, Schwarting A, Himmelsbach F, Altes U, Uhlenbusch-Körwer I, Hafner G: Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 19:164–170, 2004
28. Wynckel A, Cornillet J, Bene B, Stolz A, Lepouse C, Paris B, Chanard J: Improved removal of small proteins using continuous venovenous hemofiltration to treat acute renal failure. *ASAIO J* 50:81–84, 2004
29. Heering P, Morgera S, Schmitz FJ, Schmitz G, Willers R, Schultheiss HP, Strauer BE, Grabensee B: Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med* 23:288–296, 1997
30. Briglia AE: The current state of nonuremic applications for extracorporeal blood purification. *Semin Dial* 18:380–390, 2005
31. Brunet S, Leblanc M, Geada D, Parent D, Courteau S, Cardinal J: Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis* 34:486–492, 1999
32. Joy MS, Matzke GR, Frye RF, Palevsky PM: Determinants of vancomycin clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 31:1019–1027, 1998
33. Morgera S, Slowinski T, Melzer C, Sobottke V, Vargas-Hein O, Volk T, Zuckermann-Becker H, Wegner B, Müller JM, Baumann G, Kox WJ, Bellomo R, Neumayer HH: Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis* 43:444–453, 2004
34. Sieberth HG, Kierdorf HP: Is cytokine removal by continuous hemofiltration feasible? *Kidney Int* 56 (Suppl 72):S79–S83, 1999
35. Kindgen-Milles D, Kram R, Kleinekofort W, Morgera S: Treatment of severe hypercalcemia using continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *ASAIO J* 54:442–444, 2008
36. Kindgen-Milles D, Amman J, Kleinekofort W, Morgera S: Treatment of metabolic alkalosis during continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *Int J Artif Organs* 31: 363–366, 2008
37. Kazory A, Clapp WL, Ejaz AA, Ross EA: Shortened hemofilter survival time due to lipid infusion in continuous renal replacement therapy. *Nephron Clin Pract*; 108: c5–c9, 2008
38. Weisinger JR, Bellorin-Font E: Magnesium and Phosphorus. *Lancet* 352:391–396, 1998
39. Gong D, Ji D, Xu B, Xie H, Liu Y, Li L: Regional citrate anticoagulation in critically ill patients during continuous blood purification. *Chin Med J (Engl.)* 116:360–363, 2003
40. Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, DuBose T: Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 29:748–752, 2001
41. Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C, Hennersdorf M, Grabensee B, Schmitz M: Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 48:806–811, 2006

Behandlungsprotokoll



* Klinisch können häufigere Messungen erforderlich sein.

Patientendaten

Vorname _____

Nachname _____

Geburtsdatum _____

Behandlungsbeginn _____

Behandlungsende _____

Gerätenummer _____

Allgemeine Daten

Filter AV600S AV1000S PSu1S PSu2S PSu2S Antikoagulation

Verfahren Prä-Post CWHD Antikoagulation in der Spülung beim Vorbereiten

Ci-Ca[®] CWHD MPS Bolusgabe bei Anschluss des Patienten

CWHDF HP HP Temperaturreinigung

CWHD Päd. CWHD (AV paed) Ci-Ca[®] Dialysate K2/K4 Laktatgepufferte Hämodilutionslösung

CWHD Päd. CWHD (AV paed) multiBic[®] Kaliumkonzentration: K⁺ mmol/L

UF-Ziel mmol/L Calciumchlorid mmol/L Natriumcitrat 4 % mmol/L 136 mmol/L

Ist-UF ml Calciumlösung/Beutel ml Citratlösung/Beutel 1000 ml

Werte bitte regelmäßig und bei neuen Einstellungen eintragen!

Datum	Uhrzeit	Art. Druck	Ven. Druck	TMP	Subst.-fluss	Dialysat.-fluss	Blut-fluss	UF-Rate	Bilanz (Gerät)
		mmHg	mmHg	mmHg	ml/h	ml/h	ml/min	ml/h	ml

Bei Ci-Ca[®] Behandlung bitte Verhältnis Dialysatfluss : Blutfluss ca. „20:1“ beachten!

Citrat/Blut	Calcium/Filtrat	ionis. Ca Postfilter	ionis. Ca	pH	BE	Bicar-bonat	Ca gesamt
mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L		mmol/L	mmol/L	mmol/L
		ca. alle 6h*	arteriell/systemisch, ca. alle 6h*				täglich*

Bemerkungen: _____



FRESENIUS MEDICAL CARE

Firmensitz: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH · 61346 Bad Homburg v. d. H. · Deutschland
Telefon: +49 (0) 6172-609-0 · Fax: +49 (0) 6172-609-2191

Deutschland: Fresenius Medical Care GmbH · Else-Kröner-Straße 1 · 61352 Bad Homburg v. d. H.
Telefon: +49 (0) 6172-609-0 · Fax: +49 (0) 6172-609-8740 · E-mail: marketing.deutschland@fmc-ag.com

Österreich: Fresenius Medical Care Austria GmbH · Lundenburgergasse 5 · 1210 Wien
Telefon: +43 (0) 1-2923501 · Fax: +43 (0) 1-292350185 · E-mail: fmc.austria@fmc-ag.com

Schweiz: Fresenius Medical Care (Schweiz) AG · Aawasserstrasse 2 · 6370 Oberdorf NW
Telefon: +41 (0) 41-6195050 · Fax: +41 (0) 41-6195080 · E-mail: info.ch@fmc-ag.com

www.fmc-deutschland.com · www.fmc-austria.at · www.fresenius.ch