



## **Postdilution-CVVHDF mit regionaler Citratantikoagulation mit dem multiFiltrate System**

Klinische Anwendung der Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF



# Postdilution-CVVHDF mit regionaler Citratantikoagulation mit dem multiFiltrate System

Klinische Anwendung der Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF

Dr. med. Torsten Slowinski  
Abteilung Nephrologie  
Universitätsklinikum Charité, Campus Mitte  
Universitätsdirektor Prof. Dr. Hans-H. Neumayer

Charitéplatz 1  
10117 Berlin

*Die Medizinwissenschaft befindet sich in einem stetigen Wandel. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unser Wissen und dies erfordert stets Anpassungen der Behandlung und Arzneimitteltherapie. Der Autor hat Quellen überprüft, die er als zuverlässig einschätzt, um Informationen bereitzustellen, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung den akzeptierten Standards entsprechen. In Anbetracht möglicher menschlicher Fehler oder sich ändernder medizinischer Kenntnisse können weder der Autor noch der Herausgeber oder andere an der Erstellung oder Herausgabe dieser Arbeit beteiligten Personen garantieren, dass die hierin enthaltenen Informationen in jeder Hinsicht präzise oder vollständig sind. Diese Personen haften nicht für Fehler, Unterlassungen oder Ergebnisse, die aus der Verwendung solcher Informationen hervorgehen. Die Leser werden ermutigt, die hierin enthaltenen Informationen anhand anderer Quellen zu überprüfen oder zu bestätigen.*

Die mit „®“ markierten Zeichen/Namen sind in ausgewählten Ländern registrierte Marken des Fresenius Konzerns.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Regionale Citratantikoagulation bei CRRT</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Kurzübersicht: Ci-Ca® postCVVHDF mit regionaler Citratantikoagulation</b>	<b>5</b>
2.1	Flussraten zu Beginn der Therapie	5
2.2	Anpassen der Citratdosis	5
2.3	Anpassen der Calciumdosis	6
2.4	Anpassungen zur Steuerung der Bicarbonatkonzentration im Serum	6
2.5	Zeitablauf von Monitoring und Anpassungen	8
<b>3</b>	<b>Ci-Ca® postCVVHDF – extrakorporaler Kreislauf und Lösungen</b>	<b>10</b>
3.1	Die Citratlösung	11
3.2	Die Dialyselösung	12
3.3	Die Substitutionslösung	13
3.4	Die Calciumlösung	13
<b>4</b>	<b>Klinisches Management der Ci-Ca® postCVVHDF-Therapie</b>	<b>14</b>
4.1	Anpassen der Antikoagulation	15
4.2	Anpassen der Substitutflussrate	17
4.3	Dialysedosis und Bicarbonatkonzentration im Serum	17
4.4	Calciumbilanz und Calciummanagement	20
4.5	Mögliche Auswirkungen auf andere Elektrolyte	22
4.6	Citratantikoagulation bei Patienten mit gestörtem Citratstoffwechsel	22
<b>5</b>	<b>Vergleich zwischen Ci-Ca® postCVVHDF und Ci-Ca® CVVHD</b>	<b>27</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>31</b>
	<b>Anhang</b>	<b>33</b>
	Literatur/Basisinformationen/Behandlungsprotokoll Ci-Ca® postCVVHDF	

# 1 Regionale Citratantikoagulation bei CRRT

## Einführung

Die kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT = Continuous Renal Replacement Therapy) wird im klinischen Alltag für die Behandlung von schwerstkranken Patienten mit akutem Nierenversagen (AKI = Acute Kidney Injury) eingesetzt. Die effiziente Antikoagulation des extrakorporalen Blutkreislaufs ist wichtig für eine reibungslos verlaufende Nierenersatztherapie. In den vergangenen Jahren ist die Antikoagulation mit Citrat zu einer allgemein akzeptierten Therapieoption geworden, um eine wirksame regionale Antikoagulation in der CRRT zu erzielen. Seit 2012 empfehlen auch die KDIGO-Leitlinien (Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury) die Anwendung der regionalen Citratantikoagulation anstelle der Heparinisierung.<sup>1</sup> Die Gründe für die Bevorzugung der Citratantikoagulation sind je nach gewähltem Therapieprotokoll:

- reduziertes Blutungsrisiko, da die Antikoagulation auf den extrakorporalen Kreislauf beschränkt bleibt<sup>2-5</sup>
- verlängerte Filterstandzeit im Vergleich zur Antikoagulation mit Heparin<sup>4,6</sup>
- Verzicht auf Heparin möglich wie für HIT-II-Patienten erforderlich
- bessere Kontrolle der Bicarbonatkonzentration im Serum<sup>7,8</sup>
- verbesserte Biokompatibilität des extrakorporalen Kreislaufs

Weiterführende Informationen zu den medizinischen Grundlagen der Citratantikoagulation in der kontinuierlichen Nierenersatztherapie und Ci-Ca® CVVHD-Therapie finden Sie in der Broschüre „Die regionale Antikoagulation mit multiFiltrate Ci-Ca® – Grundlagen und klinische Durchführung“.



## 2 Kurzübersicht: Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF mit regionaler Citratantikoagulation

Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF basiert auf dem Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD-Protokoll. Die regionale Citratantikoagulation erfolgt durch die Infusion einer Trinatriumcitratlösung (4 %) in die Zugangsleitung (arterieller Blutschlauch) des extrakorporalen Kreislaufs. Das Ci-Ca<sup>®</sup> Dialysate wird für

den diffusiven Anteil verwendet. Die zusätzliche Hämofiltrationslösung für die Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF wird durch Verwendung von multiBic<sup>®</sup> als Substitutatlösung realisiert. Für die Substitution von Calcium wird eine Calciumlösung in die Rückgabeleitung infundiert.

### 2.1 Flussraten zu Beginn der Therapie

Die Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF ermöglicht die Anpassung der Gesamtdialysedosis an die klinischen Bedürfnisse. Abbildung 1 zeigt typische Flusskombinationen zu Beginn der Therapie für drei Gruppen mit unterschiedlichen Dialysedosen.

	Kombination 1	Kombination 2	Kombination 3
Blutfluss	80 mL/min	100 mL/min	120 mL/min
Citratdosis* (4 % Citrat)	5,0 mmol/L	5,0 mmol/L	5,0 mmol/L
Dialysatfluss	1600 mL/h	2000 mL/h	2400 mL/h
Substitutatfluss	800 mL/h	1000 mL/h	1200 mL/h
Calciumdosis*	1,7 mmol/L	1,7 mmol/L	1,7 mmol/L

\* Wird im Display der multiFiltrate als Citrat/Blut oder Calcium/Filtrat angezeigt.

Abbildung 1: Beispiel Systemeinstellungen für die regionale Antikoagulation mit Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF: Das Dialysatfluss-Blutfluss-Verhältnis wird laufend als Zahlenverhältnis „20:1“ angezeigt. Das Verhältnis Substitutatfluss/Blutfluss wird als Zahlenverhältnis „10:1“ angezeigt. Die Anführungszeichen weisen darauf hin, dass hier nicht die physikalischen Flussverhältnisse, sondern die Verhältnisse der numerischen Werte im Display gemeint sind.

### 2.2 Anpassen der Citratdosis

Die Citratdosis wird an das postfilterionisierte Calcium angepasst. Der Zielbereich für das postfilterionisierte Calcium in der Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF liegt zwischen 0,20 und 0,29 mmol pro Liter Blutfluss. Ausgehend vom normalen Spiegel an ionisiertem Calcium des Patienten beträgt die typische Dosierung zum Erreichen des Zielbereichs für postfilterionisiertes Calcium 5 mmol Citrat pro Liter Blut (Anfangsdosis). Die individuell für den Patienten passende Citratdosis wird an das postfilterionisierte Calcium angepasst. Abbildung 2 zeigt die Anpassung der Citratdosis in Abhängigkeit von den Messwerten für postfilterionisiertes Calcium.

Ci-Ca <sup>®</sup> postCVVHDF	
Postfilterionisiertes Calcium [mmol/L]	Änderung der Citratdosis (Citrat/Blut)
> 0,35	Erhöhung um 0,2 mmol/L und Arzt informieren
0,30 – 0,35	Erhöhung um 0,1 mmol/L
0,20 – 0,29	Keine Änderung (typischer Zielbereich)
< 0,20	Reduktion um 0,1 mmol/L und Arzt informieren

Abbildung 2: Schema für die Anpassung der Citratdosis (abhängig von den lokalen Erfahrungen kann es empfehlenswert sein, andere Werte zu definieren, die eine Benachrichtigung des Arztes veranlassen)

## 2.3 Anpassen der Calciumdosis

Die Dosis der Calciumsubstitution wird an die Konzentration von systemisch *ionisiertem* Calcium des Patienten angepasst. Der Zielbereich ist der normale physiologische Bereich. Befinden sich die Konzentrationen an systemisch *ionisiertem* Calcium zu Beginn der Therapie innerhalb des Normbereichs und werden die in Abbildung 1 dargestellten Flusskombinationen gewählt, beträgt die typische Substitutionsrate 1,7 mmol Calcium pro Liter Filtratfluss. Abbildung 3 erläutert die Dosisanpassung.

Ci-Ca® postCVVHDF	
Systemisch <i>ionisiertes</i> Calcium [mmol/L]	Änderung der Calciumdosis (Calcium/Filtrat)
> 1,35	Reduktion um 0,4 mmol/L und Arzt informieren
1,21 – 1,35	Reduktion um 0,2 mmol/L
1,12 – 1,20	Keine Änderung (typischer Zielbereich)
1,00 – 1,11	Erhöhung um 0,2 mmol/L
< 1,00	Erhöhung um 0,4 mmol/L und Arzt informieren

Abbildung 3: Schema für die Anpassung der Calciumdosis (abhängig von den lokalen Erfahrungen kann es empfehlenswert sein, andere Werte zu definieren, die eine Benachrichtigung des Arztes veranlassen)

## 2.4 Anpassungen zur Steuerung der Bicarbonatkonzentration im Serum

Im Allgemeinen gibt es zwei Möglichkeiten, die Bicarbonatkonzentration im Serum der Patienten zu steuern.

Die erste besteht darin, die Bicarbonatkonzentration im Serum der Patienten durch Anpassung der zugeführten Citratmenge zu steuern. Soweit das zugeführte Citrat zu Bicarbonat metabolisiert wird, führt eine Erhöhung der dem Patienten zugeführten Citratmenge zu einer gesteigerten Bildung von Bicarbonat und wird daher der metabolischen Azidose entgegenwirken. Eine Verringerung der dem Patienten zugeführten Citratmenge wird andererseits zu einer Korrektur der metabolischen Alkalose führen. Die Anwendung von Citrat in der Ci-Ca® postCVVHDF dient vorrangig der Antikoagulation im extrakorporalen Kreislauf, wodurch ein Zusammenhang zwischen Citratlast und Blutfluss besteht.

Um einer metabolischen Azidose entgegenzuwirken, muss daher der Blutfluss erhöht werden. Bei einer konstanten Citratdosis pro Blutfluss führt dies zu einer erhöhten Citratlast beim Patienten. Andererseits wird eine Verringerung des Blutflusses die Citratlast für den Patienten reduzieren. Es ist zu beachten, dass der Substitutionsfluss in dem etablierten Verhältnis mit dem Blutfluss bleiben sollte, was heißt, dass dieser proportional zu Veränderungen des Blutflusses angepasst wird.

Die zweite Möglichkeit besteht darin, die Bicarbonatkonzentration im Serum durch Anpassung des Ci-Ca® Dialysateflusses zu steuern. Das Ci-Ca® Dialysate hat einen reduzierten Bicarbonatgehalt (20 mmol/L). Die Erhöhung des Durchflusses an Ci-Ca® Dialysate allein führt daher zu einer erhöhten Eliminierung von Pufferbasen aus dem Blut, wohingegen eine Verringerung des Flusses an Ci-Ca® Dialysate allein die Eliminierung der Pufferbasen reduziert.

### Anpassung bei metabolischer Alkalose

(Abbildung 11, Seite 18):

- Eine Verringerung der Blutflussrate (Citratbelastung) wird der metabolischen Alkalose entgegenwirken
- Eine Erhöhung der Ci-Ca® Dialysateflussrate wird der metabolischen Alkalose entgegenwirken

Abbildung 4 zeigt die erwartete Bicarbonatkonzentration im Serum für Dialysatfluss-Blutfluss-Kombinationen bei Annahme eines konstanten Substitutflusses von 1/6 des Blutflusses. Zur Anpassung des Dialysatfluss-Blutfluss-Verhältnisses kann davon ausgegangen werden,

### Anpassung bei metabolischer Azidose

(Abbildung 12, Seite 19):

- Eine Erhöhung der Blutflussrate (Citratbelastung) wird der metabolischen Azidose entgegenwirken
- Eine Verringerung der Ci-Ca® Dialysateflussrate wird der metabolischen Azidose entgegenwirken

dass eine Änderung der Dialysat- oder Blutflussrate um 30 % eine Veränderung der Bicarbonatkonzentration im Serum um ca. 4 mmol/L haben wird. Daher sollte das Ausmaß der Flussanpassung so eingestellt werden, dass der beabsichtigte Effekt erreicht wird.

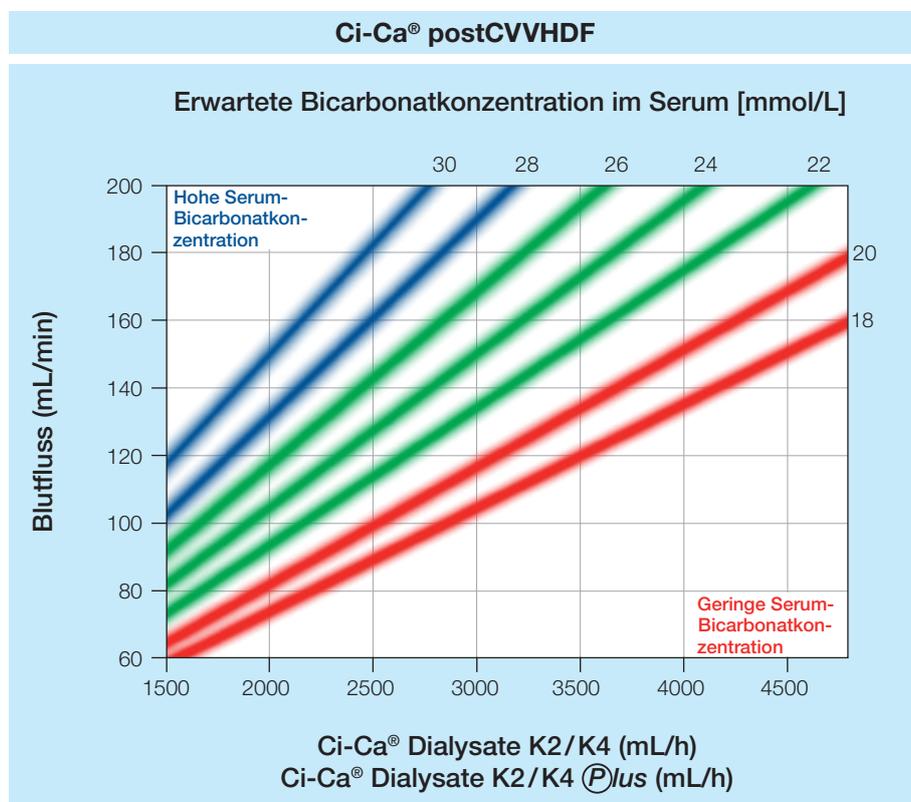


Abbildung 4: Erwartete Bicarbonatkonzentration im Serum im Modus Ci-Ca® postCVVHDF im Verhältnis zum Blut- und Dialysatfluss. Patienten mit Alkalose und hoher systemischer Bicarbonatkonzentration im Serum können entweder durch Verringerung des Blutflusses oder Erhöhung des Dialysatflusses auf den Zielwert eingestellt werden. Patienten mit Azidose und niedriger systemischer Bicarbonatkonzentration im Serum können entweder durch Erhöhung des Blutflusses oder Verringerung des Dialysatflusses auf den Zielwert eingestellt werden. Eine Simulation wurde mit den folgenden konstanten Therapieparametern durchgeführt: Citratdosis 5,0 mmol/L, Calciumdosis 1,7 mmol/L, Netto-Ultrafiltration 100 mL/h (basierend auf einem numerischen Modell – dient nur zur Orientierung).

## 2.5 Zeitablauf von Monitoring und Anpassungen

### Citratdosis

Die erste Messung des postfilterionisierten Calciums sollte direkt nach Beginn der Ci-Ca® postCVVHDF-Therapie erfolgen (Anpassungen siehe Abbildung 2). Änderungen der Citratdosis verändern die Konzentration von *ionisiertem* Calcium im extrakorporalen Kreislauf innerhalb weniger Minuten, was sich in Änderungen der postfilterionisierten Calciumwerte ausdrückt. Das postfilterionisierte Calcium sollte 5 Minuten nach Beginn der Behandlung und ebenfalls nach Änderungen der Citratdosis entsprechend kontrolliert werden. Unter stabilen Bedingungen sollte das postfilterionisierte Calcium alle 8–12 Stunden kontrolliert werden (Abbildung 5, Infos zu den Postfilter-Entnahmestellen in der Rückgabelleitung siehe Abbildung 10, Seite 16).

### Calciumdosis

Anpassungen der Calciumdosis benötigen mehrere Stunden, bis ein stabiles Gleichgewicht erreicht ist, das anhand der *ionisierten* Calciumwerte des Patienten abzulesen ist. Nach den Anpassungen für Messwerte, die moderat außerhalb des zulässigen Bereichs liegen, sollte die nächste Anpassung normalerweise nicht innerhalb der nächsten 6–8 Stunden erfolgen. Unter stabilen Bedingungen sollte die Konzentration

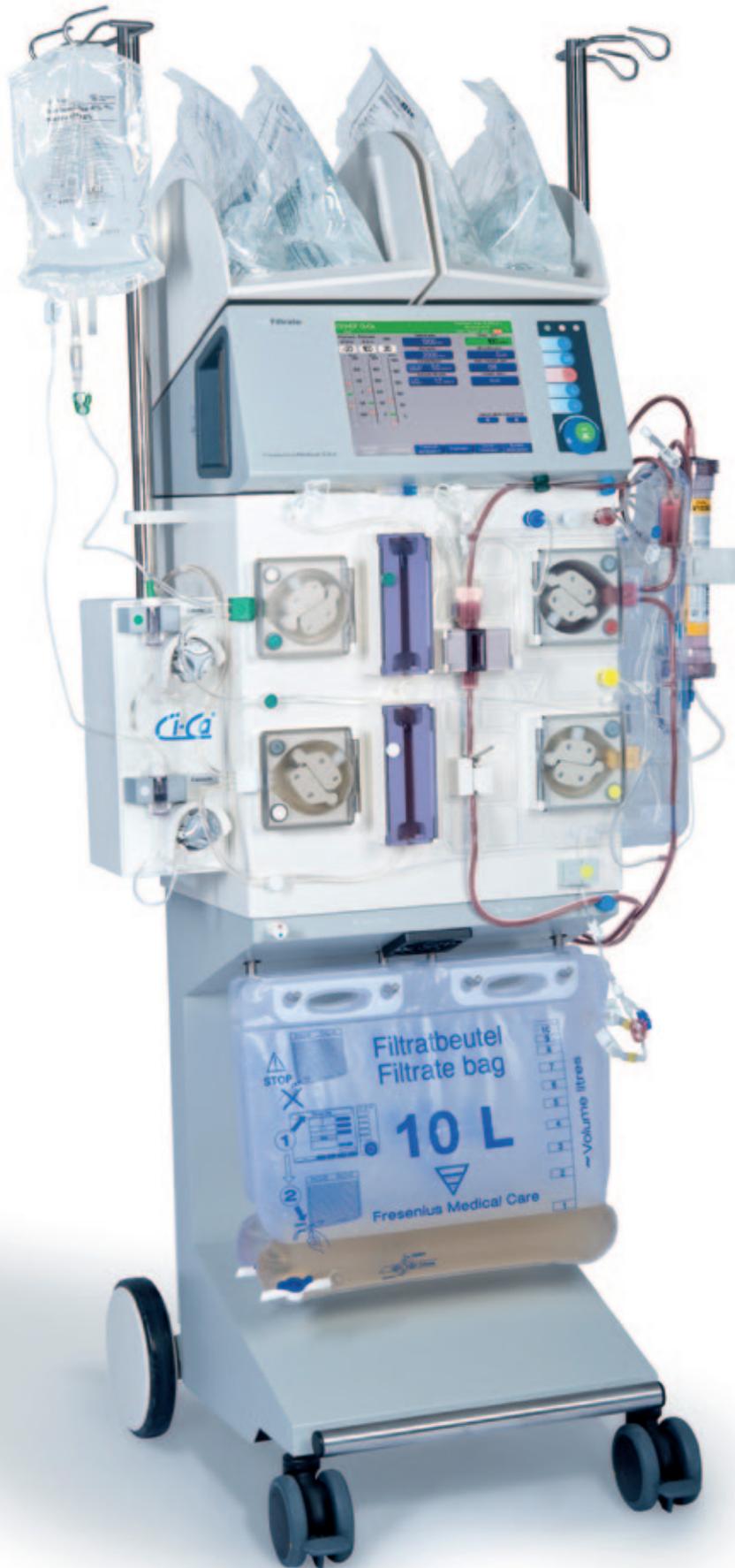
an *ionisiertem* Calcium des Patienten alle 6–8 Stunden kontrolliert werden. Zur Überwachung hat sich eine systemische Blutprobe, vorzugsweise aus einem verfügbaren arteriellen Zugang, als nützlich erwiesen.

### Anpassung des Ci-Ca® Dialysateflusses oder Blutflusses (Citratlast) zur Kontrolle der Bicarbonatkonzentration im Serum

Anpassungen des Blutflusses oder Ci-Ca® Dialysateflusses zur Korrektur der Bicarbonatkonzentration im Serum des Patienten benötigen mehrere Stunden, um eine Wirkung zu erzielen. Nach den Anpassungen für Messwerte, die moderat außerhalb des zulässigen Bereichs sind, sollte die nächste Anpassung normalerweise nicht innerhalb der nächsten 6–8 Stunden erfolgen. Unter stabilen Bedingungen sollte die Bicarbonatkonzentration im Serum alle 6–8 Stunden kontrolliert werden.

Zu überwachende Parameter	Probeentnahmezeit nach Behandlungsbeginn		Weitere Zeitpunkte	Ort der Probenahme
	Baseline	5 Minuten		
Postfilterionisiertes Calcium	–	×	alle 8–12 Stunden	Postfilter-Entnahmestelle (Abbildung 10)
Systemisch ionisiertes Calcium	×	–	alle 6–8 Stunden	systemische Blutprobe
Bicarbonatkonzentration im Serum	×	–	alle 6–8 Stunden	systemische Blutprobe

Abbildung 5: Beispiel eines Monitoringplans unter stabilen Bedingungen



multiFiltrate mit Ci-Ca® Modul:  
Aufbau im Ci-Ca® postCVVHDF-  
Modus

### 3 Ci-Ca® postCVVHDF – extrakorporaler Kreislauf und Lösungen

Die Ci-Ca® postCVVHDF-Therapie wurde erfolgreich als zusätzliche Therapieoption in die multi**Filtrate** implementiert. Auf diese Weise lassen sich die Vorteile der regionalen Citratantikoagulation in der Dialyse mit der konvektiven Stoffentfernung kombinieren. Abbildung 6 enthält eine schematische Darstellung des extrakorporalen Kreislaufs. Trinatriumcitratlösung (4 %) wird über die Zugangsleitung nahe des zentralvenösen Katheters zugeführt. Das antikoagulierte Blut wird anschließend mit Ci-Ca® Dialysate dialysiert. Danach wird das Filtrat gebildet und das entsprechende Volumen durch Infusion einer Substitutionslösung ersetzt. Bitte beachten Sie, dass der Begriff „Filtrat“ in dieser Broschüre a) für die über die semipermeable Membran gefilterte Flüssigkeit und b) auch für die Mischung dieses ersten Filtrats mit verbrauchtem Dialysat, das von der Filtratpumpe in die Filtratbeutel gepumpt wird, verwendet wird. Obwohl der Begriff „Effluent“ eine Alternative für letzteren Begriff wäre, wird der etablierte Gebrauch des Begriffs Filtrat entsprechend der Dokumentation der multi**Filtrate** verwendet.

Um eine maximale Effizienz zu erreichen und Verdünnungseffekte zu vermeiden, wird die Substitutionslösung in Postdilution hinter dem Filter verabreicht. Die Calciumkonzentration im Serum des Patienten wird durch eine kontinuierliche Infusion von Calcium hinter dem Filter in die Rückgabelleitung aufrechterhalten.

Für die Ci-Ca® postCVVHDF sind vier Lösungen erforderlich: Citratlösung, Dialyselösung, Substitutionslösung und Calciumlösung. Die Ci-Ca® postCVVHDF-Therapie hat wie alle effizienten CRRT-Behandlungen einen erheblichen Einfluss auf die Elektrolytzusammensetzung des behandelten Blutes. Folglich wurden die verwendeten Lösungen so ausgewählt, dass alle Auswirkungen auf die Blutzusammensetzung gut koordiniert sind.

Die spezifischen Aspekte der vier erforderlichen Lösungen werden in den folgenden Kapiteln behandelt.

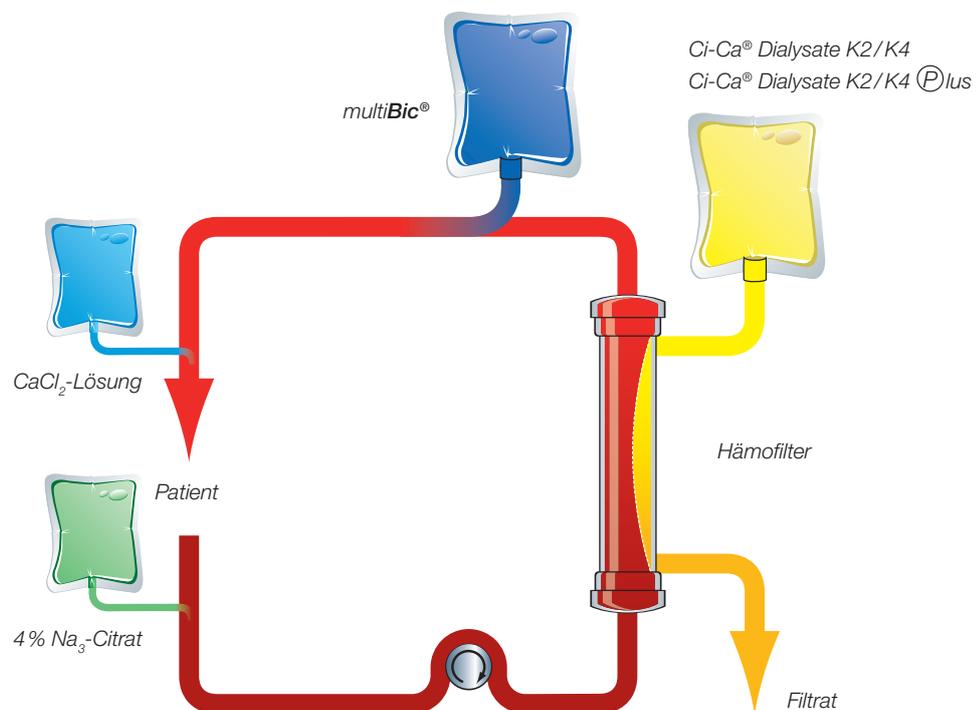


Abbildung 6: Extrakorporaler Kreislauf mit Citratantikoagulation im Ci-Ca® postCVVHDF-Modus

### 3.1 Die Citratlösung

Die Trinatriumcitratlösung (4 %) hat zwei Funktionen bei der Ci-Ca® postCVVHDF. Die erste Funktion ist die Wirkung als Antikoagulans durch Chelatisierung von Calciumionen und Herabsetzen der Konzentration von *ionisiertem* Calcium und dadurch die Blockade der Koagulationskaskade im extrakorporalen Kreislauf. Um dies zu erreichen, wird die Lösung in den extrakorporalen Kreislauf über die Zugangsleitung infundiert. Trotz der direkten Entfernung eines großen Anteils des Citrats mit dem Filtrat wird eine beträchtliche Menge Citrat systematisch zugeführt. Unter normalen Bedingungen wird das zugeführte Citrat metabolisiert, was zur Bildung von Bicarbonat führt. Dies ist die zweite Funktion des Citrats: die Wirkung als indirekte Pufferbase. Zur besseren Handhabung wird die Citratinfusionsrate mit dem Blutfluss verknüpft und die multiFiltrate zeigt die tatsächliche Citratdosis pro Liter behandelten Blutes, das durch den Kreislauf läuft, an. Eine typische Citratdosis beträgt 5 mmol Citrat pro Liter Blut im Ci-Ca® postCVVHDF-Modus.

### 3.2 Die Dialyselösung

Das Ci-Ca® postCVVHDF-Protokoll wurde für die Anwendung unterschiedlicher Dialyselösungen entwickelt, die ausgewogen auf die Bedürfnisse einer regionalen Antikoagulation mit einer Ci-Ca® Therapie abgestimmt sind. Ihre Zusammensetzung wird in Abbildung 7 dargestellt. Um den Citrat-Wirkmechanismus im Hämofilter effektiv nutzen zu können, ist die Verwendung einer calciumfreien Dialyselösung ratsam.<sup>7,10</sup> Als ein Hauptaspekt sind die Natrium- und Bicarbonatkonzentrationen angepasst, um die Natrium- und Pufferbasenbelastungen mit der Infusion einer Trinatriumcitratlösung (4%) zu kompensieren. Darüber hinaus chelatisiert Citrat auch Magnesiumionen. Um eine Hypomagnesiämie während der Ci-Ca® postCVVHDF-Therapie zu vermeiden, ist die Magnesiumkonzentration im Ci-Ca® Dialysate leicht erhöht (siehe Abbildung 7). Kontinuierliche Nierenersatzverfahren entfernen auch sehr effizient Phosphat aus dem Blut des Patienten, wodurch das Risiko einer klinisch relevanten Hypophosphatämie besteht.<sup>11</sup> Der Zusatz von Phosphat zur Dialyseflüssigkeit trägt dazu bei, eine physiologische Phosphatkonzentration aufrechtzuerhalten und damit das Risiko einer Hypophosphatämie zu verringern. Ci-Ca® Dialysate K2 *Plus* und K4 *Plus* enthalten zusätzlich Phosphat und können als Dialyselösungen in



der Ci-Ca® postCVVHDF-Therapie eingesetzt werden. Zusätzlich enthalten alle Lösungen Glukose in einer Konzentration, die dem normalen Bereich des Blutes entspricht. Die Glukose in den Ci-Ca® Dialysatelösungen dient dazu, den Glukoseverlust zu minimieren, und führt in der Regel nicht zu einer Netto-Zuführung von Glukose.

	Ci-Ca® Dialysate K2	Ci-Ca® Dialysate K4	Ci-Ca® Dialysate K2 <i>Plus</i>	Ci-Ca® Dialysate K4 <i>Plus</i>
Natrium	133 mmol/L	133 mmol/L	133 mmol/L	133 mmol/L
Kalium	2,0 mmol/L	4,0 mmol/L	2,0 mmol/L	4,0 mmol/L
Calcium	0 mmol/L	0 mmol/L	0 mmol/L	0 mmol/L
Magnesium	0,75 mmol/L	0,75 mmol/L	1,0 mmol/L	1,0 mmol/L
Chlorid	116,5 mmol/L	118,5 mmol/L	115,75 mmol/L	117,75 mmol/L
Bicarbonat	20 mmol/L	20 mmol/L	20 mmol/L	20 mmol/L
Glukose	1,0 g/L	1,0 g/L	1,0 g/L	1,0 g/L
Dihydrogenphosphat	–	–	1,25 mmol/L	1,25 mmol/L

Abbildung 7: Ci-Ca® Dialysate K2/K4 und Ci-Ca® Dialysate K2/K4 *Plus* – Dialyselösungen sind angepasst an die Anforderungen der Ci-Ca® Therapie

### 3.3 Die Substitutionslösung

Durch den Filtrationsanteil der Ci-Ca® postCVVHDF-Therapie wird die Infusion einer geeigneten Substitutionslösung erforderlich. Die bicarbonatgepufferten multiBic® Hämofiltrationslösungen erfüllen diesen Zweck. Die verfügbaren Zusammensetzungen werden in Abbildung 8 dargestellt. Das Ci-Ca® postCVVHDF-Protokoll wurde für die Verwendung von bicarbonatgepufferten multiBic® Hämofiltrationslösungen entwickelt. Die eingesetzte Lösung kann nach den individuellen Kaliumanforderungen des Patienten gewählt werden.



	multiBic® kaliumfrei	multiBic® 2 mmol/L Kalium	multiBic® 3 mmol/L Kalium	multiBic® 4 mmol/L Kalium
Natrium	140 mmol/L	140 mmol/L	140 mmol/L	140 mmol/L
Kalium	–	2,0 mmol/L	3,0 mmol/L	4,0 mmol/L
Calcium	1,5 mmol/L	1,5 mmol/L	1,5 mmol/L	1,5 mmol/L
Magnesium	0,50 mmol/L	0,50 mmol/L	0,50 mmol/L	0,50 mmol/L
Chlorid	109 mmol/L	111 mmol/L	112 mmol/L	113 mmol/L
Bicarbonat	35 mmol/L	35 mmol/L	35 mmol/L	35 mmol/L
Glukose	1 g/L	1 g/L	1 g/L	1 g/L

Abbildung 8: multiBic®, bicarbonatgepufferte Hämofiltrationslösung

### 3.4 Die Calciumlösung

Im extrakorporalen Kreislauf wird Calcium in Form von *ionisiertem* Calcium und Calcium-Citrat-Komplexen über die Membran entfernt. Diese Calciumentfernung wird anschließend durch die multiBic® Hämofiltrationslösung und eine geeignete Calciumlösung (mit einem möglichen Calciumkonzentrationsbereich zwischen 50 und 500 mmol/L, wobei Konzentrationen von etwa 100 mmol/L empfohlen werden) wieder kompensiert. Bei der Installation des multiFiltrate Ci-Ca® Moduls ist die zu verwendende Konzentration der Calciumlösung einmal festzulegen und im internen Speicher einzustellen.

Die Calciumsubstitution ist erforderlich zur Prävention von Hypocalcämie aufgrund der Entfernung von *ionisiertem* Calcium und Calcium-Citrat-Komplexen in das Filtrat. Der Calciumfluss wird so angepasst, dass die

angestrebte Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium erreicht wird (siehe Kapitel 4.4, Seite 20).

Aufgrund der verbleibenden Calcium-Citrat-Komplexe ist zu erwarten, dass die Konzentration an *ionisiertem* Calcium des zurückgegebenen Blutes nach der Infusion der Calciumlösung noch etwas unter dem Normalbereich bleibt. Aber nach der Rückgabe des Blutes in den systemischen Kreislauf ist das behandelte Blut deutlich verdünnt und die normale Konzentration an *ionisiertem* Calcium wird unmittelbar wieder hergestellt. Folglich tritt während der regionalen Citratantikoagulation kein systemisch antikoagulativer Effekt auf. Darüber hinaus trägt das aus den Calcium-Citrat-Komplexen nach der systemischen Metabolisierung des Citrats freigesetzte Calcium zur Stabilisierung der Konzentration an *ionisiertem* Calcium beim Patienten bei.

## 4 Klinisches Management der Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF-Therapie



Die regionale Citratantikoagulation ist eine effektive und sichere Form der Antikoagulation für die kontinuierliche Nierenersatztherapie. 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 Verfahrensprotokolls bewährt. Hier werden alle relevanten Flusswerte sowie die gemessenen Laborparameter dokumentiert

und abgezeichnet. Ein mögliches Protokoll ist auf der hinteren Umschlagseite aufgeführt. Effektive Behandlungsstrategien im Falle von Störungen des Säure-Basen-Status und Elektrolythaushalts des Patienten werden in den folgenden Kapiteln behandelt.

## 4.1 Anpassen der Antikoagulation

Mit der multiFiltrate Ci-Ca<sup>®</sup> wird die Effizienz der Citratantikoagulation durch die Citratdosis, also die Menge an infundiertem Citrat pro Liter behandelten Blutes, angepasst. Die Standardeinstellung der multiFiltrate Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF-Therapie sieht eine Citratdosis von 5,0 mmol pro Liter Blut vor. Zusätzlich zur Citratdosis pro Liter behandelten Blutes (in mmol/L) wird der Citratfluss (in mL/h) ebenfalls auf dem Display der multiFiltrate angezeigt (Abbildung 9).

Bei einer Änderung des Blutflusses bleibt die Citratdosis von z. B. 5,0 mmol/L durch eine automatische Anpassung des Citratflusses durch die multiFiltrate konstant. Ändert der Benutzer die Citratdosis, wird der Citratfluss angepasst, während der Blutfluss konstant gehalten wird. Um ungeeignete Einstellungen und eine ungewollt hohe Citrataufnahme zu vermeiden, sind sicherheitstechnische Grenzen in der multiFiltrate implementiert (max. Blutfluss 200 mL/min, Citratdosis 2,0–6,0 mmol/L). Darüber hinaus sind weitere Sicherheitsfunktionen wie ein automatischer Stopp der Citratpumpe bei jedem Stopp der Blutpumpe (z. B. durch Katheterprobleme oder Druckalarme) eingebaut. Dies verhindert eine unkontrollierte Citratinfusion in den Kreislauf des Patienten.

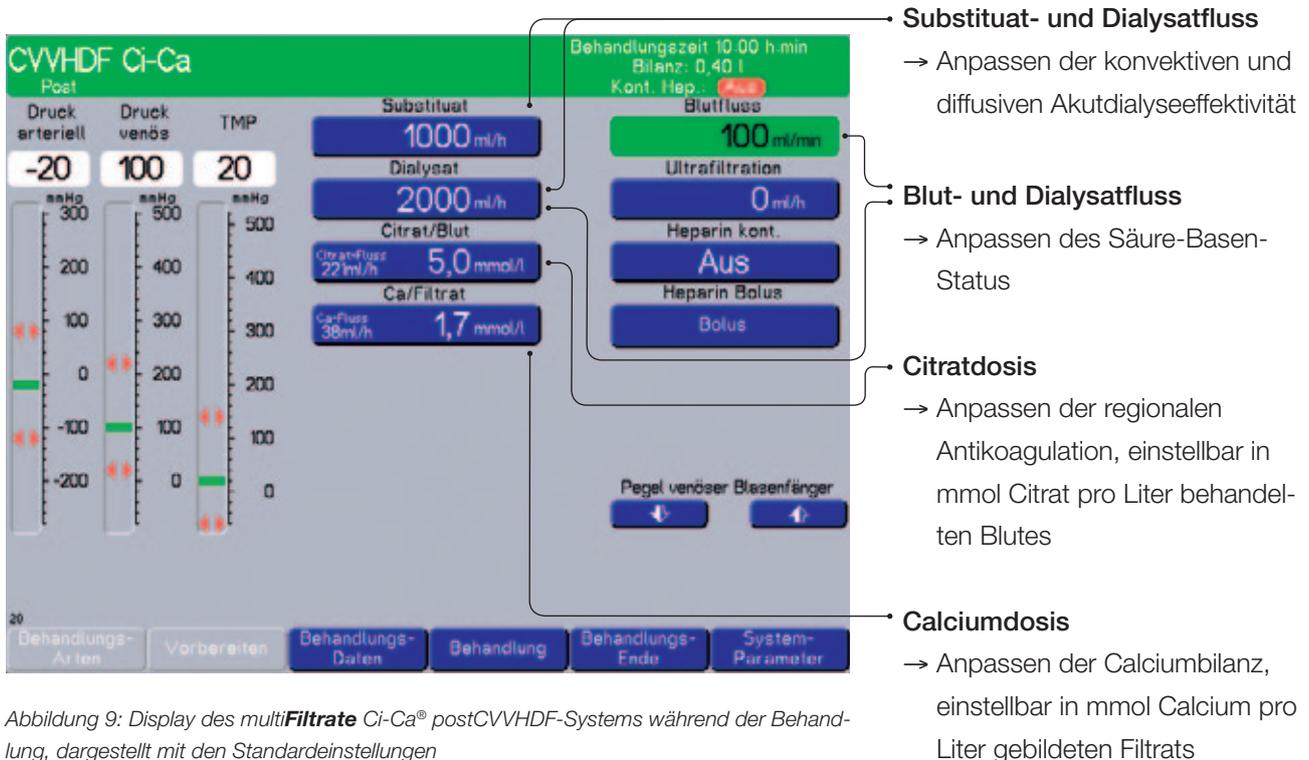


Abbildung 9: Display des multiFiltrate Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF-Systems während der Behandlung, dargestellt mit den Standardeinstellungen

Befinden sich die systemischen Werte des Patienten für *ionisiertes* Calcium innerhalb des Normbereichs, wird der Zielbereich für die Postfilter-Calciumkonzentration (0,20–0,29 mmol/L) in der Regel mit der vorgegebenen Standardeinstellung der Citratdosis von 5,0 mmol/L erreicht. Um die Konzentration von *ionisiertem* Calcium im extrakorporalen Kreislauf zu überwachen, hat sich die Postfilter-Entnahmestelle der Rückgabelleitung als nützlich erwiesen. Diese befindet sich nach dem Hämofilter, aber vor einer Zufuhr von Calcium durch multiBic® oder die Calciumlösung (Abbildung 10). Die erste Kontrolle des postfilterionisierten Calciums

sollte innerhalb weniger Minuten nach Behandlungsbeginn erfolgen, um eine ausreichende Antikoagulation zu gewährleisten und den richtigen Aufbau zu überprüfen.

Weitere Kontrollen des postfilterionisierten Calciums sollten alle 6–8 Stunden und je nach klinischem Bedarf erfolgen.<sup>12</sup> Unter stabilen Bedingungen sind Kontrollen alle 8 bis 12 Stunden ausreichend. Abbildung 2 zeigt ein zuverlässiges Schema, nach dem sich die Citratdosis in der klinischen Routine anpassen lässt.

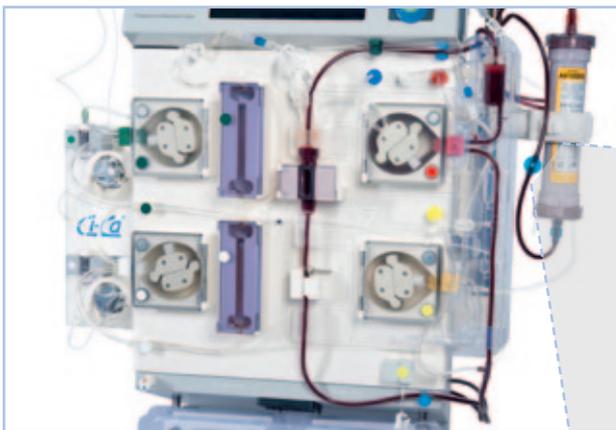


Abbildung 10: multiFiltrate Ci-Ca® mit hervorgehobener Postfilter-Entnahmestelle in der Rückgabelleitung zur Kontrolle einer ausreichenden Citratdosis durch die Wirkung des Citrats auf ionisiertes Calcium



## 4.2 Anpassen der Substitutflussrate

Um eine reibungslose Behandlung zu gewährleisten, sollte die Hämokonzentration am Hämofilterausgang nicht mehr als 20 % des Blutflusses betragen. Das empfohlene Protokoll wurde entwickelt, um dieses Verhältnis auszunutzen, um die konvektive Clearance zu erreichen, den Grenzwert aber dennoch einzuhalten. Solange also die Filtrationsfraktionsgrenze von 20 % eingehalten wird, sollte der Substitutionsfluss an den Blutfluss angepasst werden – und 1/6 davon betragen. Da für Substitutfluss (mL/h) und Blutfluss (mL/min) unterschiedliche Maßeinheiten verwendet werden, entspricht dies einem Zahlenverhältnis von „10:1“ (vergleiche Abbildung 9).

Wird die Filtrationsfraktionsgrenze von 20 % überschritten (z. B. aufgrund einer hohen Netto-Ultrafiltrationseinstellung), wird empfohlen, den Substitutfluss leicht herabzusetzen. Auf diese Weise lässt sich die maximale Grenze für die Hämokonzentration einhalten. Eine Filtrationsfraktion von über 20 % führt zu einer Warnung auf dem Bildschirm der multiFiltrate.

## 4.3 Dialysedosis und Bicarbonatkonzentration im Serum

Nicht alle Patienten benötigen dieselbe Dialysedosis. Beispielsweise benötigen schwerere Patienten gewöhnlich eine höhere Dialysedosis als Patienten mit einem geringeren Körpergewicht.

Für Patienten mit gut kontrollierten Retentionsparametern (z. B. nach einer effektiven Behandlung über mehrere Tage) kann es sinnvoll sein, die anfangs verschriebene Effektivität zu reduzieren. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel für Therapieeinstellungen mit unterschiedlichen Behandlungsdosierungen. In jedem Einzelfall muss nach der klinischen Notwendigkeit

entschieden werden. Höhere Blut- und Dialysatflussraten sind möglich, solange die Verhältnisse aller Flussraten berücksichtigt werden.

Abbildung 4 zeigt Annäherungen für die Bicarbonatkonzentrationen im Serum des Patienten, die für unterschiedliche Kombinationen von Blut- und Dialysatflussraten bei Behandlungsbeginn zu erwarten sind. Es ist sinnvoll, zunächst die Dialysatflussrate und anschließend die entsprechende Blutflussrate zu wählen. Die empfohlene Kombination sollte eingehalten werden, da sich aufgrund unpassender Blut-/Dialysatflussraten eine metabolische Alkalose oder Azidose entwickeln kann. Abbildung 4 liefert Informationen über die Anpassung bei Patienten, die eine metabolische Alkalose oder Azidose entwickeln. Zum Anpassen des Dialysatfluss-Blutfluss-Verhältnisses kann davon ausgegangen werden, dass eine Änderung der Dialysat- oder Blutflussrate um 30 % eine Veränderung der Bicarbonatkonzentration im Serum um ca. 4 mmol/L haben wird. Die Größe der Flussänderung sollte daher so eingestellt werden, dass der beabsichtigte Effekt erreicht wird.

Die Bicarbonatkonzentration im Serum des Patienten muss regelmäßig kontrolliert werden. Aufgrund der langsamen Veränderungen des metabolischen Zustands des Patienten ist eine Kontrolle alle 6–8 Stunden in der Regel ausreichend. Es ist zu beachten, dass die Akutdialysedosis pro Stunde im Verhältnis zum effektiven Verteilungsvolumen von Bicarbonat im Patienten mehrere Stunden benötigt, bis sich eine Veränderung des Verhältnisses zwischen Dialysat- oder Blutflussrate auswirkt. Diese Trägheit resultiert aus dem großen Verteilungsvolumen von Bicarbonat im Verhältnis zu der über die Zeit verabreichten Akutdialysedosis. Sollte die Entwicklung der Bicarbonatkonzentration im Serum mit der anfangs gewählten Kombination aus Blut- und Dialysatflussraten nicht die gewünschten Ergebnisse erzielen, kann durch Änderung einer der beiden Flussraten die Wirkung auf die Bicarbonatkonzentration im Serum des Patienten verändert werden.<sup>13</sup>

## Metabolische Alkalose

Eine metabolische Alkalose kann infolge einer unangemessen hohen Infusionsrate von Pufferbasen in Form von Citrat entstehen.<sup>4</sup> Auch wenn der größte Anteil des zugeführten Citrats direkt in das Filtrat eliminiert wird, gelangen erhebliche Mengen Citrat in den systemischen Kreislauf. Stark vereinfacht ausgedrückt führt der Stoffumbau jedes dreifach negativ geladenen Citrations zu drei einfach negativ geladenen Bicarbonationen. Diese Bicarbonatmenge wird im Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF-Protokoll berücksichtigt, kann aber bei einigen Patienten eine metabolische Alkalose hervorrufen. Die Kompensation der Bicarbonaterzeugung aus infundiertem Citrat ist der Grund dafür, dass Ci-Ca<sup>®</sup> Dialysate K2/K4 und Ci-Ca<sup>®</sup> Dialysate K2/K4 *Plus* im Vergleich mit Standard-CRRT-Lösungen eine deutlich reduzierte Bicarbonatkonzentration enthalten.

Einer metabolischen Alkalose während der Citratantikoagulation kann durch Reduzieren der Blutflussrate bei gleichbleibender Dialysatflussrate entgegengewirkt werden (Abbildung 11). Eine Absenkung der Blutflussrate bedeutet automatisch die Reduzierung der zugeführten Citratmenge und führt zu einer reduzierten Menge von Citrat, das im Körper zu Bicarbonat metabolisiert wird. Die Dialysatflussrate sollte nicht gleichzeitig reduziert werden, da andernfalls die beabsichtigte Wirkung neutralisiert würde. Falls die Blutflussrate geändert wird, muss die Substitutionsflussrate kontrolliert werden, damit die maximal zulässige Hämokonzentration von 20 % nicht überschritten wird. Darüber hinaus sollte die Blutflussrate normalerweise nicht unterhalb von 80 mL/min liegen, um einen minimalen Blutfluss sicherzustellen.

Alternativ kann die Dialysatflussrate zur Korrektur der metabolischen Alkalose erhöht werden.<sup>4,5,7,13</sup> Die Erhöhung der Dialysatflussrate führt zu einer verstärkten Elimination von Bicarbonat aus dem Blut über den Hämofilter.

Wie bereits für die Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD etabliert und ohnehin für die Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF-Therapie benötigt, sollten für die regionale Citratantikoagulation High-Flux-Hämofilter (wie z. B. Ultraflux<sup>®</sup> AV1000S) verwendet werden. Die aktive Oberfläche sollte 1,4 m<sup>2</sup> nicht unterschreiten, um einen gleichbleibend guten Austausch von Pufferbasen zwischen Blut und Dialysat zu ermöglichen. Protein- oder Lipidablagerungen an der Membran können im Verlauf der Therapie zu einer nachlassenden Membrandurchlässigkeit führen.<sup>14</sup> In der Folge werden weniger Calcium-Citrat-Komplexe aus dem Patienten entfernt. Während die größere Citratmenge im Patienten zu Bicarbonat verstoffwechselt wird und folglich eine Alkalose herbeiführt, führt die Calciumanhäufung zu einer Hypercalciämie. Um in solchen Fällen eine effiziente Entfernung wieder herzustellen, muss der Hämofilter gewechselt werden.

**Generell gilt: Durch Erhöhung des Dialysatflusses oder Reduktion des Blutflusses kann einer metabolischen Alkalose entgegengewirkt werden (Abbildung 11).**

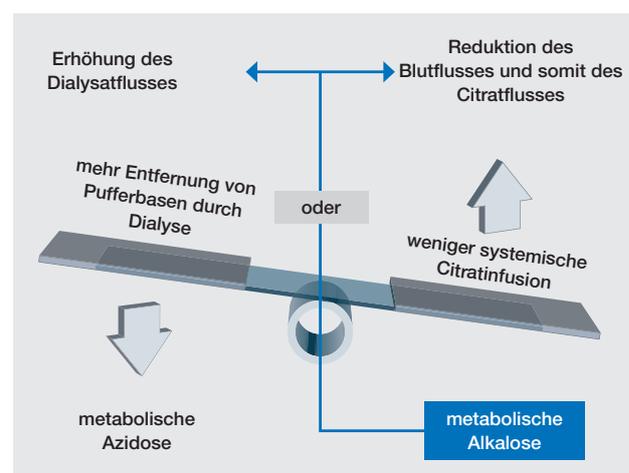


Abbildung 11: Mögliche Reaktionen auf eine metabolische Alkalose

## Metabolische Azidose

Eine metabolische Azidose kann infolge einer unangemessen hohen Eliminationsrate von Pufferbasen in das Dialysat entstehen. Da der Bicarbonatgehalt von Ci-Ca® Dialysate K2/K4 und Ci-Ca® Dialysate K2/K4 Plus mit 20 mmol/L unter dem physiologischen Wert von  $24 \pm 2$  mmol/L liegt, entfernt eine Dialyse gegen diese Lösung effektiv Pufferbasen, vorwiegend Citrat, aber auch Bicarbonat aus dem Blut. Um auch hier die Auswirkung auf die Bicarbonatkonzentration im Serum auszugleichen, sollten Blut- und Dialysatfluss bei Therapiebeginn gemäß der Tabelle in Abbildung 1 oder dem Schema in Abbildung 4 gewählt werden. Wenn Patienten während der Ci-Ca® postCVVHDF-Therapie eine metabolische Azidose entwickeln, kann es sinnvoll sein, den Dialysatfluss wie in Abbildung 12 dargestellt zu reduzieren. Die Reduktion des Dialysatflusses führt zu einer geringeren Clearance von Bicarbonat und Citrat über den Hämofilter aus dem Blut und wirkt so einer metabolischen Azidose entgegen. Der Substitutfluss, der eine höhere Bicarbonatkonzentration enthält, kann die Bicarbonatkonzentration im Serum nicht wirksam verändern und sollte nicht zur Korrektur der metabolischen Azidose verwendet werden. Stattdessen sollte der Substitutfluss in dem festgelegten Verhältnis zum Blutfluss bleiben, was bedeutet, dass dieser proportional zur Änderung des Blutflusses geändert wird. Die zweite Option zur Kompensation der metabolischen Azidose weist verglichen mit der metabolischen Alkalose in die entgegengesetzte Richtung, nämlich durch Erhöhung des Blutflusses und damit der Citratlast.

**Generell gilt: Eine Erhöhung des Blutflusses bei konstantem Dialysatfluss oder eine Reduktion des Dialysatflusses bei konstantem Blutfluss wirkt einer metabolischen Azidose entgegen (Abbildung 12).**

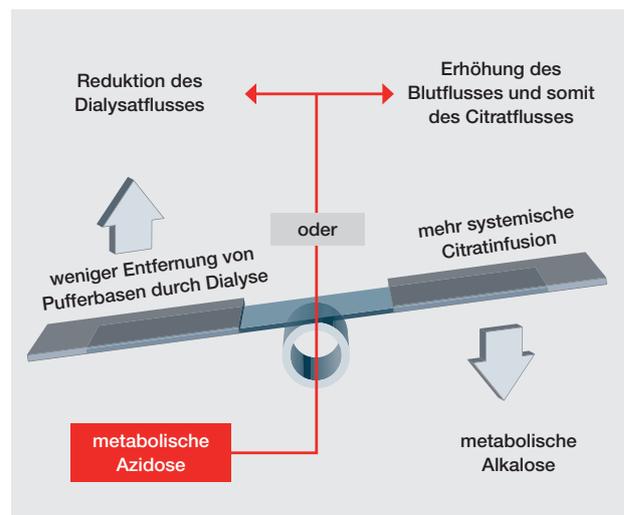


Abbildung 12: Mögliche Reaktionen auf eine metabolische Azidose

## 4.4 Calciumbilanz und Calciummanagement

Ci-Ca® Dialysate K2/K4 und Ci-Ca® Dialysate K2/K4 *Plus* enthalten kein Calcium. Es werden jedoch erhebliche Mengen Calcium über den Hämofilter aus dem Patienten entfernt; vorwiegend in Form von Calcium-Citrat-Komplexen. Der erwartete Calciumverlust aus dem Blut ist proportional zum gesamten Filtratfluss (auch als Effluent bezeichnet).

Unter typischen Behandlungsbedingungen kann theoretisch ein Verlust von etwa 1,7 mmol Calcium pro Liter Filtrat angenommen werden. Dieser kontinuierliche Calciumverlust durch den Hämofilter muss mit einer Calciumzufuhr kompensiert werden. Bei fehlender oder unzureichender Calciumsubstitution kann eine negative Calciumbilanz beim Patienten zu einer klinisch relevanten Hypocalciämie führen.

Da der erwartete Calciumverlust etwa proportional zum Filtratfluss ist, kann die Calciumsubstitution als Calciumdosis eingestellt werden, das bedeutet Calciumsubstitution in mmol Calcium pro Liter erzeugten Filtrats (siehe auch Abbildung 9). Auf diese Weise führt die Erhöhung des Dialysatflusses bei unveränderter Calciumdosis zu einer entsprechenden Erhöhung der Calciumsubstitution durch das Ci-Ca® Modul. Dies kompensiert die erhöhte Calciumentfernung durch den höheren Dialysatfluss. Zusätzlich zu dieser Funktion der Benutzeroberfläche der multi**Filtrate** werden auch

naheliegende Sicherheitsfunktionen mit der Integration der Calciumpumpe implementiert: Falls der Dialysatfluss stoppt, stoppt automatisch auch die Calciumpumpe. Sollte die Calciumsubstitution stoppen (z. B. weil der Calciumbeutel leer ist), wird umgekehrt automatisch der Dialysatfluss gestoppt. Auf diese Weise werden eine unkompenzierte Ausscheidung und eine unkompenzierte Zufuhr von Calcium verhindert.

Die Substitution von Calcium setzt sich zusammen aus der multi**Bic**® Substitutionslösung und der Calciumlösung. Im Ci-Ca® postCVVHDF-Modus berechnet die multi**Filtrate** Ci-Ca® die erforderliche Calciumsubstitution auf Grundlage des Gesamtfiltratflusses, zieht davon die mit multi**Bic**® zugeführte Menge ab und führt die verbleibende Menge mit der Calciumlösung zu. Der auf dem Bildschirm des Geräts angezeigte Calciumlösungsfluss zeigt nur die Flussrate der Calciumlösung selbst. Mit den empfohlenen Einstellungen (siehe Abbildung 11) besteht der gesamte Filtratfluss etwa zu 1/3 aus der Filtratmenge, die zur Kompensation der multi**Bic**® Substitution erzeugt wird. Die geringe Calciumzufuhr durch multi**Bic**® macht es meist unmöglich, Calciumdosierungen unter 0,5 mmol/L auszuwählen. Dies ist allerdings weit weg von einer klinisch relevanten Einschränkung, da noch immer erheblich negative Calciumbilanzen gewählt werden können, falls dies im Ausnahmefall aus klinischen Gründen erforderlich sein sollte.

Filtratfluss =

Dialysat-  
fluss

+

Substitut-  
fluss

+

Calcium-  
fluss

+

Citrat-  
fluss

+

Netto-  
Ultrafiltration

Die empfohlene Calcium-Startdosis beträgt 1,7 mmol/L. In der Regel führt dieser Wert zu einer ausgeglichenen Calciumsubstitution und damit zu einer stabilen Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium. In den meisten Fällen zielt die Calciumsubstitution auf eine Stabilisierung der Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium im Normbereich ab. Die Frage des Zielbereichs ist in der Literatur nicht unumstritten. Solange eine definitive Antwort fehlt, sollte der etablierte Normbereich angestrebt werden, sofern der behandelnde Arzt keine abweichende Verfahrensweise beschließt. Die Erfahrung zeigt, dass diesbezüglich erhebliche individuelle Unterschiede zwischen den Patienten bestehen. Dies erfordert Anpassungen der Calciumdosis in der ersten Behandlungsphase, um die Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium im Zielbereich zu stabilisieren. Abbildung 3 zeigt ein zuverlässiges Schema, nach dem sich die Calciumsubstitution in der klinischen Routine anpassen lässt.

Normalerweise reicht es aus, die Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium alle 6–8 Stunden zu kontrollieren, aber je nach klinischer Situation müssen solche Kontrollen möglicherweise häufiger, z. B. zusätzlich zu einem früheren Zeitpunkt etwa 2–3 Stunden nach Behandlungsbeginn, durchgeführt werden. Zusätzliche Kontrollen sind natürlich auch erforderlich bei jeder unerwarteten Veränderung des Patientenstatus, die möglicherweise im Zusammenhang mit einer Hypo- oder Hypercalciämie steht.

Bei der Änderung der Calciumdosis ist zu berücksichtigen, dass die beabsichtigten Veränderungen der Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium sehr langsam erfolgen. Es kann bis zu 12 Stunden oder mehr dauern, bis eine Änderung der Calciumdosis ihre volle Wirkung auf die Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium zeigt und ein neues Gleichgewicht erreicht ist. Mehrere Änderungen der Calciumdosis

innerhalb kurzer Zeit sind im Allgemeinen nicht empfehlenswert, da hieraus eine übermäßige Veränderung der Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium resultieren kann.<sup>12</sup>

Während der ersten Stunden nach Beginn der regionalen Citratantikoagulation ist häufig ein leichter Rückgang der Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium zu beobachten, der sich aber in der Regel schnell wieder ausgleicht. Dieser anfängliche Rückgang ist die Folge des sich neu einstellenden Gleichgewichts zwischen einer geringen systemischen Citratzufuhr und dessen Metabolisierung, die erwartungsgemäß zu einem leichten Anstieg der systemischen Citratkonzentration führt. Diese geringen Mengen an systemischem Citrat führen erwartungsgemäß auch zur Bildung von Calciumkomplexen, was den leichten Rückgang der Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium erklärt. Durch das Erreichen eines Gleichgewichts zwischen Calciumentfernung und -substitution stabilisiert sich die Konzentration an *ionisiertem* Calcium im Serum im gewünschten Bereich. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, eine bereits bestehende Hypocalciämie vor Beginn der regionalen Citratantikoagulation zu korrigieren.<sup>5</sup>

Eine systemisch *ionisierte* Hypocalciämie tritt auch im Rahmen einer Citratakkumulation auf, vgl. dazu Kapitel 4.6.

**Generell gilt: Im Falle einer Hyper-/Hypocalciämie bietet sich eine Anpassung der Calciumdosis unter Verwendung des Schemas aus Abbildung 3 an.**

## 4.5 Mögliche Auswirkungen auf andere Elektrolyte

### Phosphat

Ci-Ca<sup>®</sup> Dialysate K2 und K4 enthalten kein Phosphat, Phosphat wird aber bei den kontinuierlichen Nierenersatztherapien sehr effektiv entfernt. Phosphat bildet neben anderen Substanzen ein wichtiges Element des Energieträgers ATP, dadurch hat eine Hypophosphatämie einen bedeutenden klinischen Effekt. Aus diesem Grund wurden die neuen phosphathaltigen Lösungen Ci-Ca<sup>®</sup> Dialysate K2 *Plus* und K4 *Plus* entwickelt, um Hypophosphatämien vorzubeugen. Dennoch sollten die Phosphatwerte regelmäßig kontrolliert werden und eine zusätzliche Phosphatsubstitution kann klinisch angemessen sein.

### Natrium

Da eine Natriumcitratlösung zur Citratkoagulation 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 der Ci-Ca<sup>®</sup> Dialysate K2/K4 und Ci-Ca<sup>®</sup> Dialysate K2/K4 *Plus* auf 133 mmol/L reduziert. So wird Natrium diffusiv in das Dialysat eliminiert und die Natriumzufuhr durch die Natriumcitratlösung kompensiert. In der klinischen Anwendung tritt eine Hypernatriämie praktisch nicht auf.<sup>5,7</sup>

### 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 theo-

retische Risiko einer systemischen Magnesiumdepletion und damit einer Hypomagnesiämie zu vermeiden, enthält Ci-Ca<sup>®</sup> Dialysate K2 / K4 eine erhöhte Magnesiumkonzentration von 0,75 mmol/L und Ci-Ca<sup>®</sup> Dialysate K2 / K4 *Plus* eine etwas höhere Magnesiumkonzentration von 1,0 mmol/L.

## 4.6 Citratantikoagulation bei Patienten mit gestörtem Citratstoffwechsel

Die Anwendung der regionalen Citratantikoagulation ist notgedrungen auch mit einer gewissen Citratzufuhr verbunden. Daher können die Vorteile der regionalen Citratantikoagulation, wie die höhere Filterstandzeit und die Vermeidung anderweitiger systemisch erforderlicher Antikoagulation, nur dann genutzt werden, wenn das zugeführte Citrat ausreichend metabolisiert wird.

In der Literatur wird ein gestörter Citratmetabolismus häufig mit einer unzureichenden Leberfunktion assoziiert. Allerdings haben die L-CAT-Studie sowie einige andere Studien keine eindeutige Korrelation zwischen Leberfunktionsstörungen und gestörtem Citratstoffwechsel nachweisen können.<sup>15,16,17</sup> Darüber hinaus wurde eine sichere Anwendung der regionalen Citratantikoagulation auch bei Patienten mit bestehenden Risiken für Leberfunktionsstörungen berichtet. Dazu zählten Patienten mit einem hohen MELD-Score (MELD = Model for End-stage Liver Disease) sowie Patienten, die nach einer Lebertransplantation eine kontinuierliche Nierenersatztherapie benötigten, oder Patienten, die mit extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren behandelt wurden.<sup>18–20</sup> Daher scheinen Leberfunktionsstörungen nicht als Kontraindikationen für die Anwendung einer regionalen Citratantikoagulation infrage zu kommen. Dennoch ist es klinisch sinnvoll, die Behandlung sorgfältig auf einen gestörten Citratstoffwechsel hin zu überwachen.

Auch eine retrospektive Analyse an der Charité in Berlin zeigt, dass ein gestörter Citratstoffwechsel und folglich eine Citratakкумуляtion mit einer geringen, aber immerhin bestehenden Inzidenz von 3,6 % (13 von 356 Patienten) aller CVVHD-Behandlungen mit regionaler Citratantikoagulation auftritt.<sup>21</sup> Es wurde beobachtet, dass die Citratakкумуляtion typischerweise bei Patienten auftrat, die gleichzeitig an schwerer Laktatazidose in septischem Schock litten. Gong et al. konnten nachweisen, dass eine unzureichende Sauerstoffversorgung der Gewebe eher mit verstärkten Anzeichen eines gestörten Citratstoffwechsels als mit Anzeichen einer gestörten Leberfunktion assoziiert ist.<sup>15</sup> Dies könnte darauf hinweisen, dass ein Bedarf an oxidativen Metabolismen und einer funktionierenden Atmungskette in den Mitochondrien besteht, um einen angemessenen Citratstoffwechsel zu ermöglichen.

Dieses Kapitel enthält eine kurze Zusammenfassung der Diagnose einer Citratakкумуляtion und geeigneter Gegenmaßnahmen. Die Unterschiede zwischen Ci-Ca® CVVHD und Ci-Ca® postCVVHDF sind gering in Bezug auf das Risiko einer Citratakкумуляtion und die möglichen Reaktionen darauf. Ausführlichere Informationen finden Sie in der Broschüre „Die regionale Antikoagulation mit multiFiltrate Ci-Ca® – Grundlagen und klinische Durchführung“.

### Citratstoffwechsel

Citrat kommt physiologisch im Organismus in geringer Konzentration vor – bei gesunden Menschen beträgt diese etwa 0,1 mmol/L. Citrat ist ein Metabolit des Zitronensäurezyklus und wird daher in den meisten Zellen erzeugt und auch abgebaut. Die Leber ist wichtig für den Citratabbau, aber auch andere Organsysteme wie Nieren und Muskeln sind in der Lage, dieses Energiesubstrat effizient zu verstoffwechseln.

Der Zitronensäurezyklus ist ein elementarer Stoffwechselprozess aerober Zellen, bei dem organische Substanzen oxidativ zersetzt und auf der anderen

Seite Zwischenprodukte für essenzielle Biosynthesen erzeugt werden. Prozesse, die den normalen Ablauf des Zitronensäurezyklus und damit verbundener Stoffwechselprozesse stören, können sich negativ auf den Citratstoffwechsel auswirken. Klinische Beispiele sind Erkrankungen wie Leberversagen und ein anaerober Intrazellulärzustand (z. B. Schock oder unzureichende Sauerstoffversorgung des Patienten).<sup>15</sup>

### Diagnose einer Citratakкумуляtion

Die Citratakкумуляtion kann nicht direkt nachgewiesen werden, da eine direkte Citratmessung in der klinischen Routine nicht etabliert ist. Stattdessen wird eine (vermutete) Citratakкумуляtion anhand des Musters assoziierter Elektrolyt- und Bicarbonatstörungen klinisch diagnostiziert (Abbildung 13).

Citrat bindet *ionisiertes* Calcium im extrakorporalen Kreislauf und eine große Menge von Calcium-Citrat-Komplexen wird aus dem extrakorporalen Kreislauf über den Hämofilter entfernt. Um die Ausscheidung von Calcium aus dem Blut in Form von Calcium-Citrat-Komplexen zu kompensieren, muss eine entsprechende Menge Calcium substituiert werden. Unter normalen Bedingungen wird das zugeführte Citrat rasch über den Zitronensäurezyklus metabolisiert, was zur Freisetzung des zuvor gebundenen *ionisierten* Calciums führt. In Kombination mit einer angemessenen Calciumsubstitution schützt dies Patienten vor einer Hypocalciämie.

Im Fall eines gestörten Citratstoffwechsels ist das zunehmend im systemischen Kreislauf vorhandene Citrat weiterhin in Form von Calcium-Citrat-Komplexen präsent. Diese Komplexe werden unzureichend in *ionisiertes* Calcium und Bicarbonat metabolisiert. Dies kann dann zu einem Rückgang an „freiem“ *ionisiertem* Calcium und der Bicarbonatkonzentration im systemischen Blutkreislauf führen. Eine Reaktion auf diese *ionisierte* Hypocalciämie ist eine moderate Erhöhung der Calciumdosis, die Teil eines geeigneten Citratanti-

koagulationsprotokolls ist (siehe Schema in Abbildung 3). Eine solche Erhöhung der Calciumdosis kann die Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium stabilisieren, in der Folge steigt aber die Gesamtcalciumkonzentration an (Abbildung 13). Sowohl der anfängliche Rückgang der Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium als auch der spätere Anstieg der Gesamtcalciumkonzentration werden bei der Berechnung des Verhältnisses des Gesamtcalciums zu *ionisiertem* Calcium eingeschlossen. Dieses Verhältnis hat sich als sehr aussagekräftiger Parameter für die Erkennung einer Citratakkumulation erwiesen.<sup>22,23</sup> Ein Verhältnis über dem Bereich von 2,25 gilt als ein empfindlicher Indikator für eine Citratakkumulation.<sup>9</sup>

Eine unzureichende Verstoffwechslung der Calcium-Citrat-Komplexe führt ebenfalls zu einem Rückgang des Bicarbonatspiegels im Serum. Daher besteht immer der Verdacht auf eine Citratakkumulation, wenn eine anders nicht erklärbare metabolische Azidose

beobachtet wird. Ferner führt Citrat selbst aufgrund seiner negativen Ladung zu einer Verdrängung von Bicarbonat und damit indirekt zur Bildung einer metabolischen Azidose mit einer erhöhten Anionenlücke.

In der Praxis ist der Anstieg der erforderlichen Calciumdosis auf mehr als 2,1 mmol/L oft das erste klinisch erkennbare Anzeichen eines gestörten Citratstoffwechsels und sollte zu einer erhöhten Aufmerksamkeit bezüglich gleichzeitiger Anzeichen einer Citratakkumulation führen. In schweren Fällen kann die erforderliche Calciumdosis sehr hohe Werte annehmen. In Fällen, bei denen die obere Grenze von 3 mmol/L, wie in der multiFiltrate Ci-Ca<sup>®</sup> hinterlegt, noch immer nicht ausreicht, um die Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium zu stabilisieren, sollte die Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF-Behandlung normalerweise abgebrochen werden. Als eine kurzfristige Maßnahme kann in

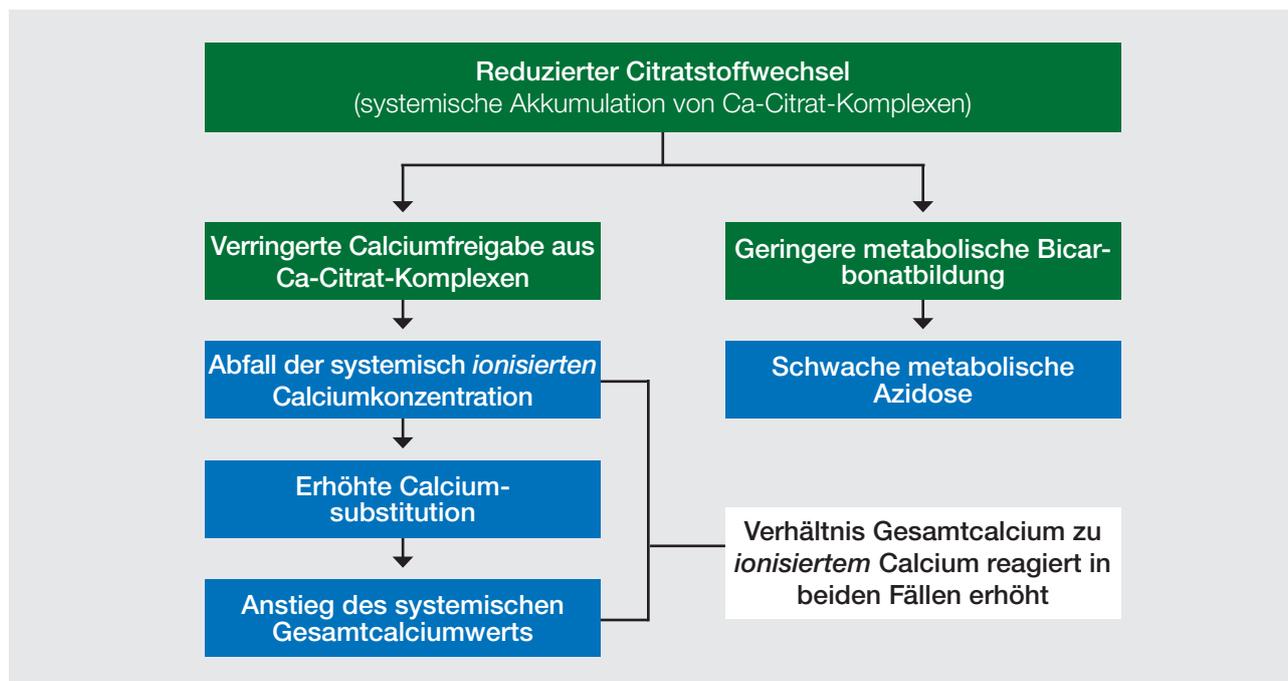


Abbildung 13: Effekte eines reduzierten Citratstoffwechsels, klinisch diagnostizierbare Parameter sind blau markiert

diesem Fall die Erhöhung der Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium auf einen sicheren Wert durch die separate intravenöse Calciumgabe erwogen werden.

In der Praxis lässt sich daraus folgende Schlussfolgerung ableiten: Falls ein mit Citratantikoagulation behandelter Patient, der trotz angemessener Calciumsubstitution an einer *ionisierten* Hypocalciämie leidet, die nicht durch die Erhöhung der Calciumdosis korrigiert werden kann, ist eine Störung des Citratstoffwechsels de facto nachgewiesen.

### Vorgehensweise bei gestörtem Citratstoffwechsel

Ist der Citratstoffwechsel erheblich gestört, muss die Citratzufuhr sofort gestoppt werden. Solche Patienten leiden häufig an einer gestörten zellulären Atmung, wie sie bei schwerem Multiorganversagen auftritt, oder die Patienten werden zu diesem Zeitpunkt wiederbelebt. Diese Patienten zeigen oft eine *ionisierte* Hypocalciämie mit einem hohen Bedarf an Calciumsubstitution, die schwer zu kompensieren sein kann.

Bei Patienten, die nicht alternativ (systemisch) antikoaguliert werden können und bei denen die Notwendigkeit besteht, die Citratantikoagulation fortzuführen, wird an der Charité Campus Mitte, ein moderater Anstieg der Gesamtcalciummenge bis zu einer Konzentration von max. 3 mmol/L toleriert, solange die Konzentration an systemisch *ionisiertem* Calcium innerhalb eines normalen Bereichs aufrechterhalten werden kann.

Bei einzelnen Patienten kann die Citratdosis versuchsweise moduliert und damit die systemische Citratlast verbessert werden, sodass selbst bei einer moderaten Störung des Citratstoffwechsels die regionale Citratantikoagulation möglich ist (siehe Abbildung 14). Der Zielwert für *ionisiertes* Calcium im extrakorporalen Kreislauf wird auf einen höheren Zielwert eingestellt,

was zu einer Verringerung der erforderlichen Citratdosis führt. Beträgt der Calciumwert im extrakorporalen Kreislauf 0,20–0,29 mmol/L für die ideale Anpassung der Citratantikoagulation, kann bei Patienten mit einer moderaten Störung des Citratstoffwechsels der Bereich versuchsweise auf 0,30–0,35 oder sogar auf 0,5 mmol/L angehoben werden. Dies ermöglicht eine Verringerung der Citratdosis. Erfahrungsgemäß ermöglicht ein postfilterionisiertes Calcium im extrakorporalen Kreislauf zwischen 0,4 und 0,5 mmol/L in den meisten Fällen eine Filterstandzeit von mindestens 24 Stunden. Falls die Störung des Citratstoffwechsels nicht zu schwerwiegend ist, ermöglicht diese Verringerung der Citratdosis häufig die Schaffung eines neuen Gleichgewichts zwischen Citratdosis und Citratstoffwechsel, sodass die Gesamtcalciumkonzentration nicht weiter steigt oder sogar zurückgeht. Eine mögliche Komplikation ist eine metabolische Azidose, da die zugeführte Citratmenge möglicherweise nicht ausreicht, um eine ausgeglichene Bicarbonatkonzentration im Serum aufrechtzuerhalten. In diesen Fällen kann zur Kompensierung eine separate Bicarbonatzufuhr erfolgen.

Sollte die Gesamtcalciumkonzentration dennoch steigen, muss die regionale Citratantikoagulation gestoppt werden. Bei diesen schwerstkranken Patienten kann eine CRRT-Behandlung oft ohne Antikoagulation durchgeführt werden.<sup>24</sup>

## Reaktionsmöglichkeiten bei Citratakkumulation

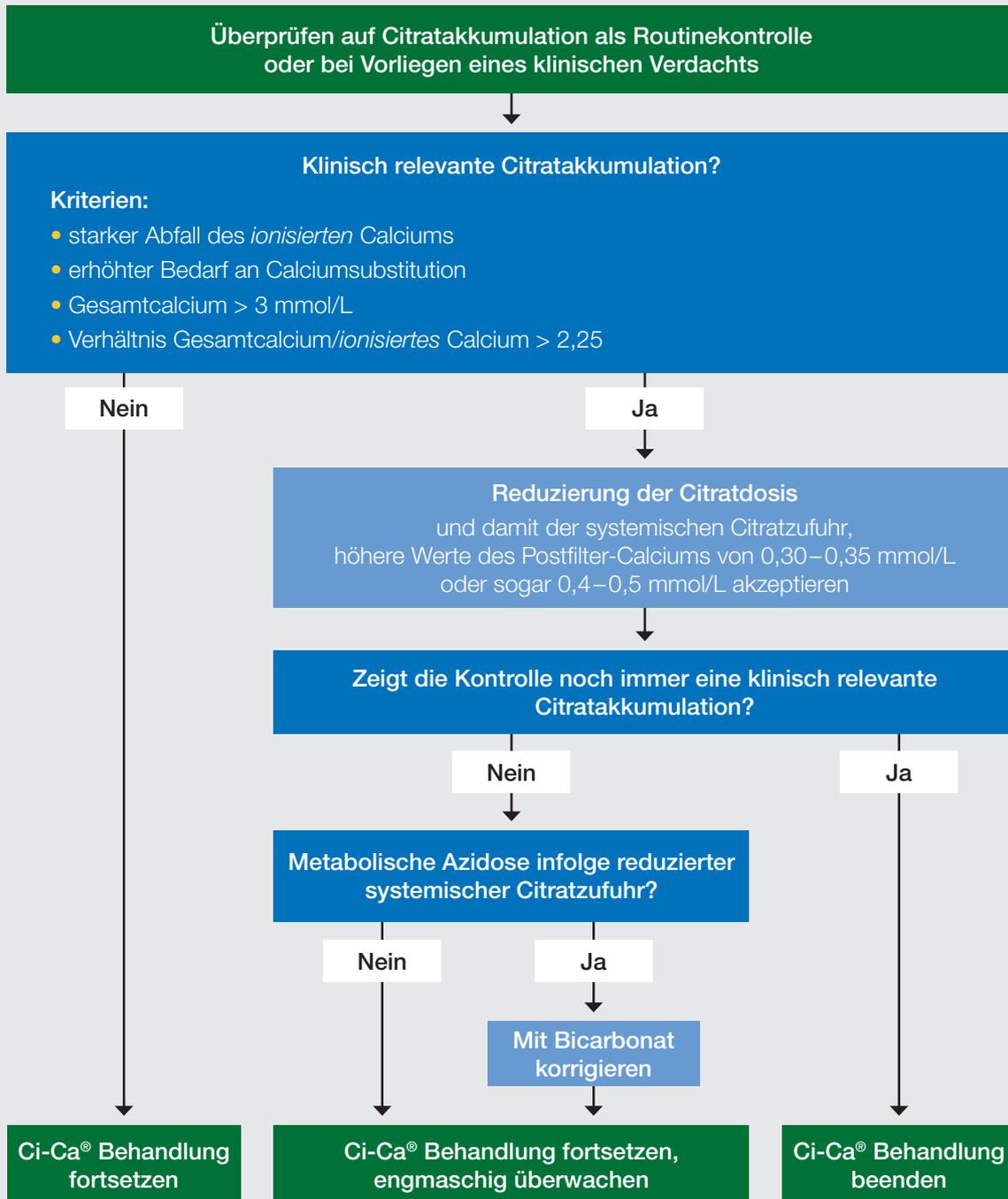


Abbildung 14: Reaktionsmöglichkeiten bei kritisch kranken Patienten mit Metabolisierungslösungen für Citrat während einer Ci-Ca® postCVVHDF

## 5 Vergleich zwischen Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF und Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD

Die CVVHD wurde für die erste Entwicklung der regionalen Antikoagulation mit Ci-Ca<sup>®</sup> gewählt, da dieser Therapiemodus mehrere Vorteile bietet:

- Mit relativ geringen Blutflüssen wird eine hohe Akutdialyseeffizienz erreicht und so die Verwendung kleinerer und weniger invasiver Katheter ermöglicht
- Geringe Blutflussraten minimieren den Citratbedarf, was die systemische Citratzufuhr und die damit verbundene Stoffwechselbelastung reduziert
- Mit der CVVHD muss weder das Risiko einer Hämokonzentration der Postdilution bei CVVH/CVVHDF noch der durch die Verdünnung der Prädilution bei CVVH/CVVHDF bedingte Wirkungsgradverlust berücksichtigt werden

In den vergangenen Jahren wurden umfangreiche Erfahrungen mit der Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD gesammelt. Die klinische Akzeptanz der Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD ist hervorragend und viele Einrichtungen nutzen diesen Therapiemodus für die Mehrzahl der Patienten, die eine Akutdialysebehandlung benötigen.

Gleichwohl wurde die Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF-Therapie als zusätzliche Therapieoption in der multi**Filterate** implementiert. Unter Berücksichtigung der Calciummengen, die mit der multi**Bic**<sup>®</sup> Lösung zugeführt werden, wurde der Zielbereich für das postfilterionisierte Calcium in der Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF herabgesetzt. Daher ist bei der Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF eine höhere Citratdosis (5 mmol/L) erforderlich als bei der Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD (4 mmol/L). Aufgrund der höheren Effizienz der Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF im Vergleich zur Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD ist die Entfernung von Citrat- und Calcium-Citrat-Komplexen aus dem Blut des Patienten bei der Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF effizienter. Trotz der unterschiedlichen Citratdosis ist die Citratbelastung des Patienten bei beiden Behandlungsverfahren ähnlich.

Ein Vergleich zwischen Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD und Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF wird in Abbildung 15 aufgelistet. Hier werden die Vorteile beider Therapieformen, die verwendeten Lösungen sowie deren Therapieziele kurz zusammengefasst. Eine Darstellung der Flussdiagramme veranschaulicht die Unterschiede der Behandlungsverfahren.

	<b>Ci-Ca® CVVHD</b>	<b>Ci-Ca® postCVVHDF</b>
Therapiemodus	Hämodialyse	Hämodiafiltration
Verwendete Lösungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Na<sub>3</sub>-Citratlösung</li> <li>• Dialyselösung: Ci-Ca® Dialysate K2/K4 oder Ci-Ca® Dialysate K2/K4 <i>Plus</i></li> <li>• CaCl<sub>2</sub>-Lösung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Na<sub>3</sub>-Citratlösung</li> <li>• Dialyselösung: Ci-Ca® Dialysate K2/K4 oder Ci-Ca® Dialysate K2/K4 <i>Plus</i></li> <li>• CaCl<sub>2</sub>-Lösung</li> <li>• Substitutionslösung: multiBic®</li> </ul>
Verwendete Filter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultraflux® AV1000S</li> <li>• Ultraflux® EMIC®2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultraflux® AV1000S</li> </ul>
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Effizienz bei geringen Blutflüssen</li> <li>• Geringer Blutfluss ermöglicht Verwendung kleiner und weniger invasiver Katheter</li> <li>• Prädilutionseffekt und Hämokonzentration im Filter werden minimiert</li> <li>• Lange Filterstandzeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noch höhere Effizienz im Verhältnis zu geringem Blutfluss ohne Erhöhung der Citratlast</li> <li>• Geringer Blutfluss ermöglicht Verwendung kleiner und weniger invasiver Katheter</li> <li>• Postdilution-Zufuhr vermeidet Verdünnungseffekt (verglichen mit Prädilution)</li> <li>• Filterstandzeit vergleichbar mit Ci-Ca® CVVHD</li> <li>• Hohe Therapieeffizienz in Bezug auf Substanzen mit niedrigem und mittlerem Molekulargewicht</li> </ul>
Technische Aspekte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung bis zu 4800 mL/h möglich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung bis zu 7200 mL/h möglich (Dialysat: 4800 mL/h, Substitutionslösung: 2400 mL/h)</li> </ul>
Flussdiagramm		
Therapieziele	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardakutdialysetherapie für akute Nierenfunktionsstörung AKI (Acute Kidney Injury)</li> <li>• Der Einsatz des EMIC®2 Filters kombiniert die erhöhte Mittelmolekülclearance mit verlässlicher Citratantikoagulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte Mittelmolekülclearance, z. B. für septische Patienten</li> <li>• Sehr hohe Akutdialysedosis möglich, z. B. für übergewichtige Patienten</li> </ul>

Abbildung 15: Vergleich der Ci-Ca® CVVHD mit der Ci-Ca® postCVVHDF

Die Wirksamkeit der CRRT-Behandlung zur Eliminierung von Urämietoxinen aus dem Patienten hängt im erheblichen Maße von einer effektiven Therapiedosis ab. Mit einigen Einschränkungen ist der Gesamtfiltratfluss ein geeigneter Ersatzparameter. Die Effizienz der Diffusion neigt dazu, mit der Molekülgröße abzunehmen. In der CVVHDF wird eine zusätzliche Substitu-

tionslösung in Kombination mit der Dialyse verwendet und ermöglicht eine verstärkte Entfernung mittlerer Moleküle. Für CVVHDF ist die Postdilution effektiver als die Prädilution, da Letztere eine Verdünnung der Urämietoxine im Blut und damit auch in der Mischung aus verwendetem Dialysat und der durch die semipermeable Membran gefilterten Flüssigkeit bewirkt.

In der schematischen Darstellung in Abbildung 16 wird die erwartete Wirksamkeit dreier unterschiedlicher Therapieformen bei gleichem Gesamtlösungsfluss von 3 L/h, unterschiedlich verteilt auf Dialysat- und Substitutatflussraten: Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD (Dialysatfluss 3 L/h), Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF (Dialysatfluss 2 L/h, Substitutatfluss 1 L/h) und ein CVVHDF-Aufbau in Prädilution, der die Verwendung einer citratgepufferten Hämofiltrationslösung repräsentiert (Dialysatfluss 1,5 L/h, Substitutatfluss 1,5 L/h), verglichen. Übereinstimmend mit den etablierten Protokollen für Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD und Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF wird von Blutflussraten von 150 mL/min bei der Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD und 100 mL/min bei der Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF ausgegangen. Passend zu einer angemessenen Citratdosis wurde ein Blutfluss von

120 mL/min für den CVVHDF-Aufbau in Prädilution (mit z. B. 18 mmol/L Citratkonzentration, was einer Citratdosis von 3,75 mmol/L entspricht) angenommen.<sup>25</sup> Wie erwartet übertrifft die Clearance von Mittelmolekülen der Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF die der Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD. Die leicht geringere Clearance kleinerer Moleküle in diesem Vergleich erklärt sich durch das unterschiedliche Verhältnis von Blutfluss zu Gesamtlösungsfluss. Dieses Verhältnis ist bei Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD größer (3:1; 150 mL/min = 9 L/h Blutfluss: 3 L/h Gesamtlösungsfluss) im Vergleich zu Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF (2:1; 100 mL/min = 6 L/h Blutfluss: 3 L/h Gesamtlösungsfluss). Wird der Gesamtlösungsfluss konstant gehalten, erzielt ein CVVHDF-Aufbau in Prädilution ebenfalls wie erwartet geringere Clearancewerte.

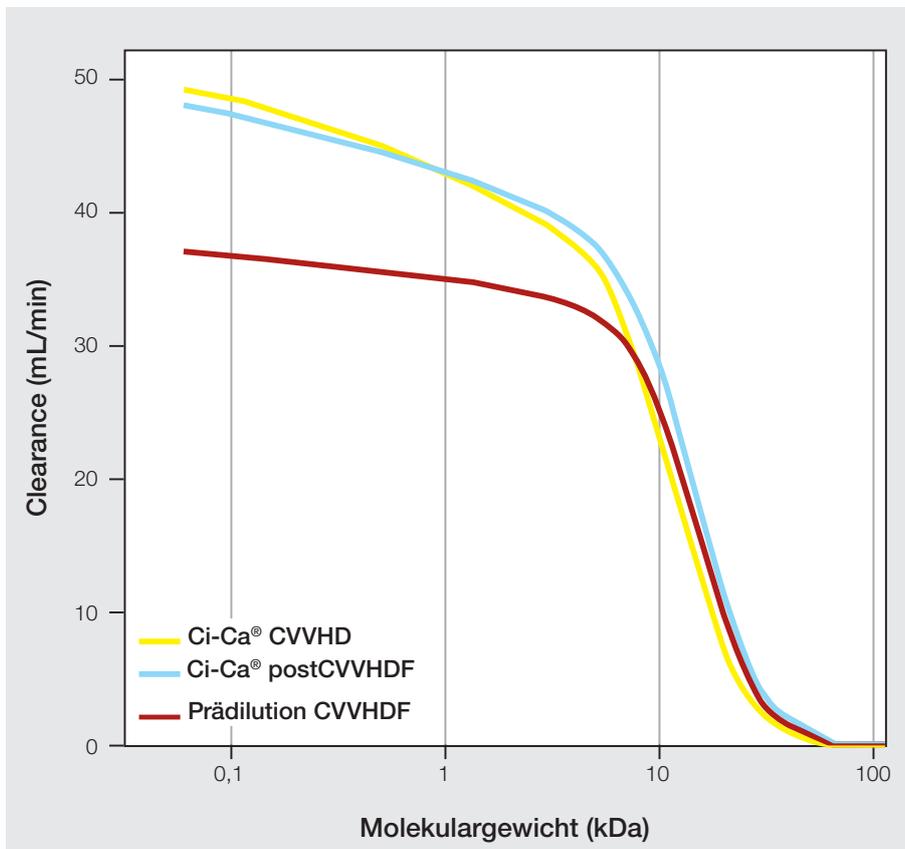


Abbildung 16: Schematische Darstellung zum Vergleich der Wirksamkeitsprofile verschiedener Therapieformen bei gleichem Gesamtlösungsfluss (3 L/h): Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD, Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF und ein CVVHDF-Aufbau in Prädilution, stellvertretend für die Anwendung einer citratgepufferten Hämofiltrationslösung. Die Kurven basieren auf In-vitro-Daten und wurden in Übereinstimmung mit der Standardtheorie über Stoffflüsse durch semipermeable Membranen in der Dialyse und Hämofiltration modelliert<sup>26-28</sup>.

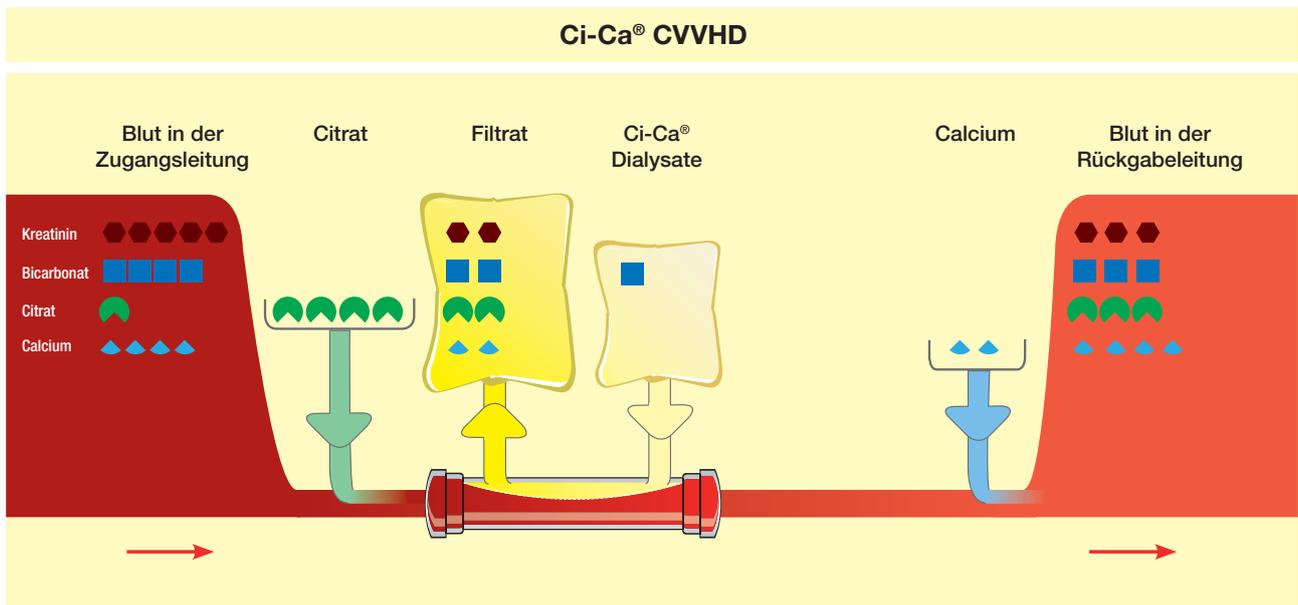
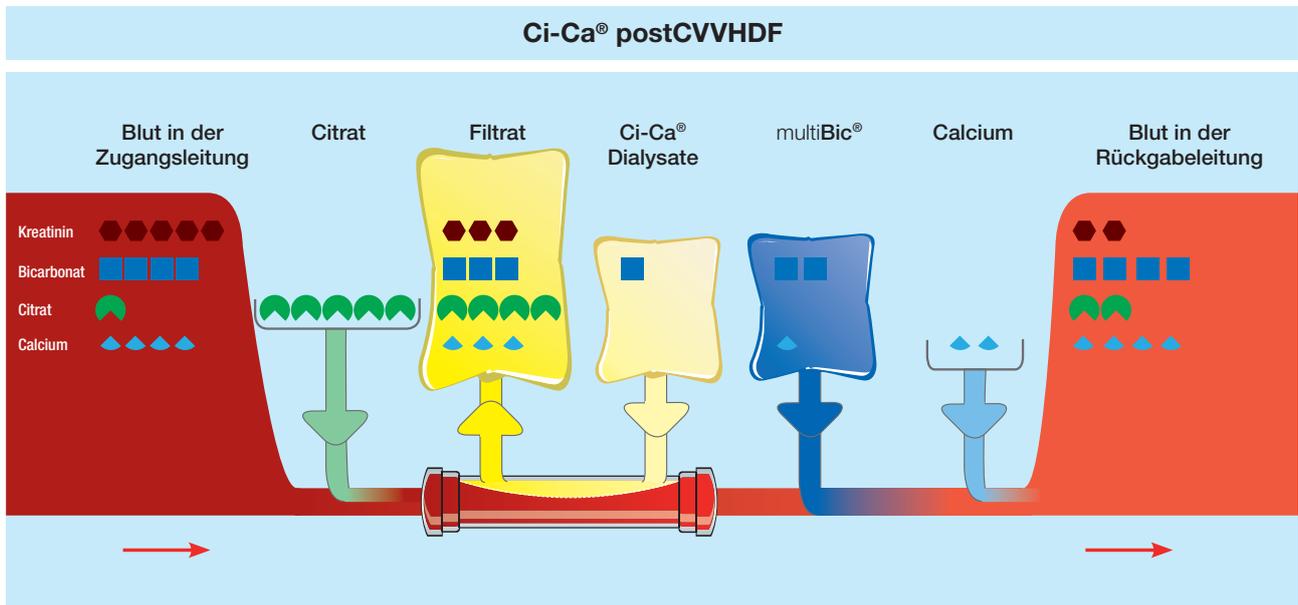


Abbildung 17: Schematischer Vergleich der Ci-Ca® CVVHD mit der Ci-Ca® postCVVHDF in Bezug auf bestimmte wichtige Substanzen

Abbildung 17 zeigt schematisch den Unterschied zwischen der Ci-Ca® CVVHD und der Ci-Ca® postCVVHDF für bestimmte wichtige Substanzen und Elektrolyte. Der allgemein erhöhte Flüssigkeitsverbrauch in der Ci-Ca® postCVVHDF führt zu einem erhöhten Filtratfluss, der auch mehr gelöste Substanzen transportiert. Dies erklärt die höhere Effizienz der Ci-Ca® postCVVHDF im

Verhältnis zum Blutfluss. In beiden Therapieformen wird der Elektrolytstatus des Patienten insgesamt ähnlich beeinflusst. Das allgemeine Ziel, den Elektrolytstatus im Blut des Patienten während der Behandlung innerhalb der normalen Bereiche zu stabilisieren, wird mit beiden Therapieformen effizient erreicht.

## 6 Zusammenfassung

Die regionale Citratantikoagulation ermöglicht eine hervorragende Antikoagulation des extrakorporalen Kreislaufs. Daher bildet sie eine ideale Alternative zur klassischen systemischen Antikoagulation, nicht nur für postoperative Patienten und/oder Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko. Neuere Leitlinien empfehlen eine weiter verbreitete Anwendung der regionalen Citratantikoagulation.<sup>1</sup>

Die Ci-Ca<sup>®</sup> Antikoagulation wird mit der multi**Filtrate** in zwei Therapiemodi angeboten, wobei die Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD die einfachere Anwendung ist. Falls eine sehr hohe CRRT-Wirksamkeit erforderlich ist, beispielsweise bei schwer übergewichtigen Patienten, ist die Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF eine effektive Alternative. Zusätzlich bietet die Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF auf der Basis der Hämodiafiltration als Basismodalität höhere Clearance sowohl für kleine als auch für mittlere Moleküle. Eine weitere Option zur Realisierung einer effizienten Eliminierung kleiner und mittlerer Moleküle ist der Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD-Modus in Kombination mit dem durchlässigeren Filter Ultraflux<sup>®</sup> EMIc<sup>®</sup>2.

Die vollständige Integration von Ci-Ca<sup>®</sup> CVVHD und Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF in einem Gerät, das in Koordination mit allen beteiligten Pumpen agiert und eine kontextadaptierte Benutzeroberfläche bietet, gewährleistet ein hohes Sicherheitsniveau. Der Aufbau des Systems ist weitgehend intuitiv und wird zusätzlich durch detaillierte Bildschirmanweisungen unterstützt. Mit all diesen Funktionen ermöglicht das multi**Filtrate** Ci-Ca<sup>®</sup> System eine sichere und einfache Anwendung der regionalen Citratantikoagulation auch mit dem Ci-Ca<sup>®</sup> postCVVHDF-Modus im klinischen Alltag.



## Literatur

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2:1-138, 2012
2. 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
3. Ward DM, Mehta RL: Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int* 43 (Suppl 41):237-244, 1993
4. 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
5. 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 – acidbase and electrolyte balance at an increased dose of dialysis. *Nephron Clin Pract* 101:c211-c219, 2005
6. 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
7. 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
8. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PHJ, Wester JPJ, van der Spoel JI, Dijkstra LM, Zandstra DF: Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 37:545-552, 2009
9. Oudemans-van Straaten HM, Kellum AJ, Bellomo R: Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy – heparin or citrate? *Crit Care* 15 (1):202, 2011
10. Evenepoel P, Dejjagere 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* 49 (5):642-649, 2007
11. Locatelli F, Pontoriero G, Di Filippo S: Electrolyte disorders and substitution fluid in continuous renal replacement therapy. *Kidney Int Suppl* 66:151-155, 1998
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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 (3):360-363, 2003
16. Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, Henneberg T, Stocker R, Helset E, Andersen K, Wehner M, Kozik-Jaromin J, Brett S, Hasslacher J, Stover JF, Peters H, Neumayer HH, Kindgen-Milles D: Multicenter prospective observational study on safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in CVVHD in presence of liver failure: the liver citrate anticoagulation threshold study (L-CAT), Abstract 0807, ESICM 2011
17. Schultheiss C, Saugel B, Philipp V, Thies P, Schmid R, Huber W: Continuous venovenous haemodialysis with regional citrate anticoagulation in liver failure, Abstract 0811, ESICM 2011
18. Balogun RA, Turgut F, Caldwell S, Abdel-Rahman EM: Regional citrate anticoagulation in critically ill patients with liver and kidney failure, *J Nephrol* 25 (1):113-119, 2012
19. Saner FH, Treckmann JW, Geis A, Löscher C, Witzke O, Canbay A, Hergert-Rosenthal S, Kribben A, Paul A, Feldkamp T: Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in liver transplant patients requiring postoperative renal replacement therapy, *Nephrol Dial Transplant* 27 (4):1651-1657, 2012
20. Faybik P, Hetz H, Mitterer G, Krenn CG, Schiefer J, Funk GC, Bacher A: Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure supported by a molecular adsorbent recirculating system, *Crit Care Med* 39 (2):273-279, 2011
21. Khadzhynov D, Slowinski T, Baumann C, Lieker I, Neumayer HH, Peters H: The incidence of the citrate accumulation during continuous veno-venous haemodialysis with regional citrate anticoagulation – a monocentric retrospective study, Abstract TH-PO877, ASN 2011
22. 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
23. 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
24. Palsson R, Niles JL: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding, *Kidney Int* 55:1991-1997, 1999
25. Tolwani AJ, Prendergast MB, Speer RR, Stofan BS, Wille KM: A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance, *Clin J Am Soc Nephrol* 1:79-87, 2006
26. Werynski A, Waniewski J: Theoretical description of mass transport in medical membrane devices, *Artif Organs* 19:420-427, 1995
27. Sargent JA, Gotch FA: Principles and Biophysics of Dialysis, in Replacement of Renal Function by Dialysis, 4th ed., edited by Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM:34-102, 1996
28. Leypoldt JK, Kamerath CD, Gilson JF, Friederichs G: Dialyzer clearances and mass transfer-area coefficients for small solutes at low dialysate flow rates. *ASAIO J* 52:404-409, 2006

# Basisinformationen zu multiBic®

multiBic® kaliumfrei, Hämofiltrationslösung  
 multiBic® 3 mmol/L Kalium, Hämofiltrationslösung

multiBic® 2 mmol/L Kalium, Hämofiltrationslösung  
 multiBic® 4 mmol/L Kalium, Hämofiltrationslösung

multiBic® kaliumfrei/2/3/4 mmol/L Kalium wird in einem Doppelkammerbeutel abgegeben. Eine Kammer (großes Kompartiment) enthält die basische Natriumhydrogencarbonat-Lösung, die andere (kleines Kompartiment) die saure Glucose-Elektrolyt-Lösung. Durch Öffnen der Trennnaht zwischen den beiden Kammern mischen sich beide Lösungen und es entsteht die gebrauchsfertige Lösung.

## Lösungszusammensetzung: 1000 mL gebrauchsfertige Lösung enthalten:

multiBic®	Art.-Nr.	Na <sup>+</sup> mmol/L	K <sup>+</sup> mmol/L	Ca <sup>++</sup> mmol/L	Mg <sup>++</sup> mmol/L	Cl <sup>-</sup> mmol/L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> mmol/L	Glucose mmol/L	Theor. Osmolar. [mosm/L]
kaliumfrei	967 820 1	140	–	1,5	0,50	109	35	5,55	292
2 mmol/L Kalium	967 920 1	140	2,0	1,5	0,50	111	35	5,55	296
3 mmol/L Kalium	967 220 1	140	3,0	1,5	0,50	112	35	5,55	298
4 mmol/L Kalium	967 320 1	140	4,0	1,5	0,50	113	35	5,55	300

**Anwendungsgebiete:** Zur Anwendung bei Patienten mit akutem Nierenversagen, das eine kontinuierliche Hämofiltrationsbehandlung erforderlich macht. **Gegenanzeigen:** Lösungsbedingte Gegenanzeigen: multiBic® kaliumfrei/2/3 mmol/L Kalium: Hypokaliämie, metabolische Alkalose. multiBic® 4 mmol/L Kalium: Hyperkaliämie, metabolische Alkalose. Hämofiltrationsbedingte Gegenanzeigen aufgrund des technischen Verfahrens selbst: Nierenversagen mit erhöhtem Hyperkatabolismus in Fällen, in denen urämische Symptome nicht mehr durch Hämofiltration gelindert werden können. Inadäquater Blutfluss vom vaskulären Zugang. Zustände mit erhöhtem Blutungsrisiko aufgrund systemischer Antikoagulation. **Nebenwirkungen:** Unerwünschte Reaktionen, z. B. Schwindel, Erbrechen, Muskelkrämpfe, Blutdruckabfall und Bluthochdruck, können Folge der Behandlungsart sein oder durch die verwendete Substitutionslösung hervorgerufen werden. Im Allgemeinen ist die Verträglichkeit von bicarbonatgepufferten Hämofiltrationslösungen gut. An potentiellen Nebenwirkungen sind jedoch denkbar:

Hyper- oder Hypohydratation, Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie), Hypophosphatämie, Hyperglykämie und metabolische Alkalose. **Warnhinweise:** Keine beschädigten Beutel oder Beutel mit trübem Inhalt verwenden. Nicht anwenden, bevor die beiden Lösungen gemischt sind. Die anwendungsfertige Lösung soll sofort verwendet, nicht über +25 °C gelagert werden und muss innerhalb von maximal 48 Stunden nach dem Mischen verbraucht sein. Jeder nicht verwendete Rest der Lösung ist zu verwerfen. Nicht unter +4 °C lagern. Stand der Information: April 2012; Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, 61346 Bad Homburg v. d. H.

Lösungszusammensetzung: 1000 mL der gebrauchsfertigen Lösung enthalten: multiBic® kaliumfrei: 6,136 g Natriumchlorid, 2,940 g Natriumhydrogencarbonat, 0,2205 g Calciumchlorid-Dihydrat, 0,1017 g Magnesiumchlorid-Hexahydrat und 1,100 g Glucose-Monohydrat (entsprechend 1,000 g wasserfreier Glucose). multiBic® 2 mmol/L Kalium: 6,136 g Natriumchlorid, 0,1491 g Kaliumchlorid, 2,940 g Natriumhydrogencarbonat, 0,2205 g Calciumchlorid-Dihydrat, 0,1017 g Magnesiumchlorid-Hexahydrat und 1,100 g Glucose-Monohydrat (entsprechend 1,000 g wasserfreier Glucose). multiBic® 3 mmol/L Kalium: 6,136 g Natriumchlorid, 0,2237 g Kaliumchlorid, 2,940 g Natriumhydrogencarbonat, 0,2205 g Calciumchlorid-Dihydrat, 0,1017 g Magnesiumchlorid-Hexahydrat und 1,100 g Glucose-Monohydrat (entsprechend 1,000 g wasserfreier Glucose). multiBic® 4 mmol/L Kalium: 6,136 g Natriumchlorid, 0,2982 g Kaliumchlorid, 2,940 g Natriumhydrogencarbonat, 0,2205 g Calciumchlorid-Dihydrat, 0,1017 g Magnesiumchlorid-Hexahydrat und 1,100 g Glucose-Monohydrat (entsprechend 1,000 g wasserfreier Glucose). Sonstige Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure 25%, Kohlendioxid. pH ≈ 7.2.





## **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](mailto: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](mailto: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](mailto:info.ch@fmc-ag.com)

[www.fmc-deutschland.com](http://www.fmc-deutschland.com) · [www.fmc-austria.at](http://www.fmc-austria.at) · [www.fresenius.ch](http://www.fresenius.ch)