

Akut-Therapie-Systeme

Ultraflux EMI[®]2

Erhöhte Mittelmolekül Clearance



 multi**Intense**Care



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**



Inhalt

Kontinuierliche Nierenersatztherapie	4
Erhöhte Mittelmolekül Clearance	5
Entfernung von Myoglobin	6
Entfernung von Zytokinen	7
Multiples Myelom	8
Erhöhte Mittelmolekül Clearance	10
Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse	11
Lieferübersicht Ultraflux EMiC®2	13
Literatur	14

Kontinuierliche Nierenersatztherapie

Therapeutische Optionen für schwerkranke Patienten mit akutem Nierenversagen

Die weltweite Inzidenz von AKI (Acute Kidney Injury = Akuter Nierenschädigung) bei schwerkranken Patienten liegt bei ungefähr 20 %, wovon etwa 23 % potenziell eine Nierenersatztherapie benötigen.^{1,2} Die AKI-bedingte Mortalität kann je nach geographischer Lage, nationalen wirtschaftlichen Faktoren und Gesundheitsausgaben variieren.¹ CRRT (continuous renal replacement therapy = Kontinuierliche Nierenersatztherapie) ist eine Behandlungsoption, zur Behandlung dieser schwerkranken Patienten auf der Intensivstation. Durch eine unterstützende kontinuierliche Nierenersatztherapie können bei Verwendung einer Membran mit großen Poren und durch die Nutzung des diffusiven Transportes neben der effektiven Entfernung von diversen urämischen Toxinen auch mittelgroße Moleküle eliminiert werden.^{3,4}

CRRT gemäß KDIGO Clinical Practice Guideline für AKI⁵

Betrachtet man intermittierende und kontinuierliche Therapiemodi als komplementär, empfiehlt die KDIGO Guideline für AKI den Einsatz von CRRT bei zwei Patientengruppen:⁵

- Hämodynamisch instabile Patienten (Sepsis, septischer Schock, MOV, etc.)
- Patienten mit einem erhöhten Risiko eines Hirnödems, als Folge osmotischer Schwankungen

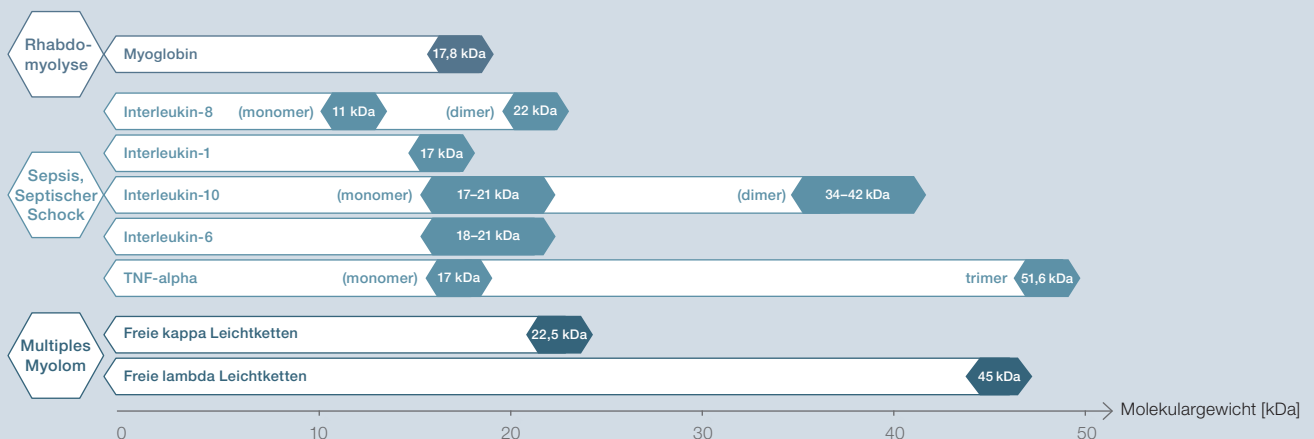
Verglichen mit der intermittierenden HD fördert die CRRT, die Wiederherstellung der Nierenfunktion durch erhöhte hämodynamische Stabilität. Außerdem kann das Risiko einer langfristigen Dialyse von Patienten reduziert werden, welche die akute Nierenschädigung überleben.⁶

Hochpermeable Filter für CRRT

Es gibt Hämofilter die für bis zu 72 Stunden Therapiedauer entwickelt wurden und in Bezug auf die Größe der Poren variieren: Membranen mit normalen oder großen Poren.

Auf der Bewertung der klinischen Situation des Patienten basiert die Entscheidung hinsichtlich der Behandlungsparameter einer CRRT Verschreibung. Mittelgroße Moleküle sind in manchen Fällen die Ursache für die akute Nierenschädigung (z. B. Myoglobin bei der Rhabdomyolyse).⁷ Bei solchen Patienten kann der Einsatz eines hochpermeablen Filters eine Behandlungsoption zur Mittelmolekürentfernung darstellen.^{8,9,10}

Mittelmoleküle und Mediatoren, die in die Pathophysiologie bestimmter Formen der akuten Nierenschädigung involviert sind:^{11,12,13}



AKI = Akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury); (C)RRT = Kontinuierliche Nierenersatztherapie ((Continuous) Renal Replacement Therapy); KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes; MOV= Multi Organ Versagen; HD = Hämodialyse; TNF = Tumornekrosefaktor

Erhöhte Mittelmolekül Clearance

Der Einsatz des Ultraflux EMiC®2 bei AKI Patienten

Die Ziele der Therapie für Patienten mit akuter Nierenschädigung, die eine Dialysebehandlung erhalten, sind die Aufrechterhaltung der Homöostase sowie die Verhinderung von (lebensbedrohlichen) Komplikationen.^{14, 15, 16}

Der Hämofilter Ultraflux EMiC®2 steht für **Erhöhte Mittelmolekül Clearance** und wird für CVVHD Behandlungen eingesetzt, welche eine erhöhte Mittelmolekül Clearance erreichen sollen.

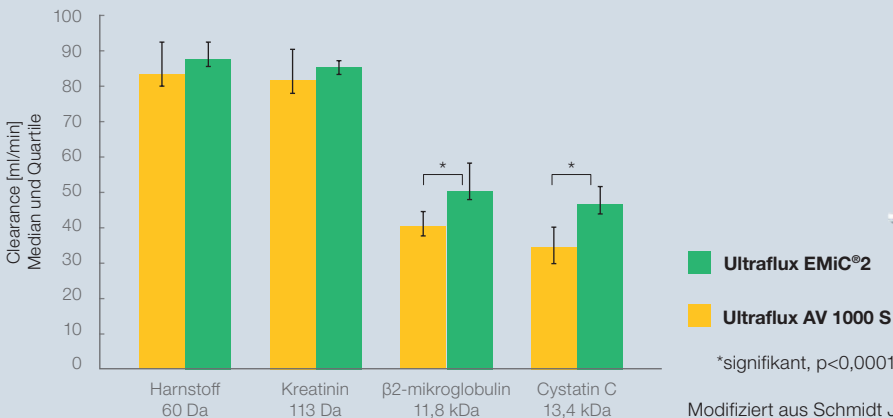
Kontrolle der urämischen Toxin-Akkumulation – geringere Mittelmolekülspiegel¹⁷

Mittelmoleküle überschreiten das Molekulargewicht von gemeinhin als klein bezeichneten urämischen Toxinen wie Harnstoff und Kreatinin. Der Hämofilter Ultraflux EMiC®2 kann die Elimination von diesen Molekülen verbessern und gleichzeitig Albumin zurückhalten.^{3, 10, 17}

Bei Nierenersatztherapien, bei denen der Ultraflux EMiC®2 Filter für eine lange Dialyse (extended dialysis) verwendet wurde, wurden folgende Ergebnisse beobachtet:

- **Verringerte Mittelmoleküllevel (β2-Mikroglobulin, Cystatin C):**
Das Serumlevel konnte durch die Verwendung des Ultraflux EMiC®2 Hämofilters signifikant und effektiver reduziert werden als bei Verwendung eines Filters mit regulärer Porengröße.¹⁷
- **Kontrolle urämischer Toxine (Urea, Kreatinin):**
Der Ultraflux EMiC®2 erreichte eine effiziente Clearance, die der eines konventionellen Hämofilters entspricht.¹⁷
- **Zurückhaltung von Albumin:**
Der Albuminverlust war während der Dialyse mit einem Ultraflux EMiC®2 Filter gering und klinisch nicht relevant.¹⁷

Kontrolle der Urämietoxin-Akkumulation und niedrigere Mittelmoleküllevel: Clearance von Ultraflux EMiC®2 versus Ultraflux AV 1000 S¹⁷



Q_B=150 ml/min, Q_D=150 ml/min, Behandlungsdauer: 10 Stunden (extended dialysis)



Ultraflux EMiC®2: Entfernt Mittelmoleküle – bewahrt Albumin

Entfernung von Myoglobin

Patienten mit Rhabdomyolyse auf der Intensivstation

Eine beträchtliche Anzahl der Patienten auf der Intensivstation weisen eine Rhabdomyolyse auf.¹¹ Bei diesen Patienten kommt es zu einer mechanischen oder nicht-mechanischen Schädigung der Skelettmuskulatur aufgrund von:

- Schwerwiegenden Traumata (z. B. Unfall, Trauma-Patienten)¹⁸
- Nebenwirkungen von Medikamenten oder Toxinen (z. B. durch Arzneimittel oder Drogen)¹⁹
- Sauerstoffmangel der Muskulatur (z. B. dauerhafte Kompression der Gliedmaßen während eines Komas)²⁰

Ein Muskelzellschaden führt zur Freisetzung von Myoglobin, Elektrolyten wie Kalium und Phosphat sowie Creatin-Kinase im Interstitium. Myoglobin spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese von rhabdomyolyse-bedingtem akutem Nierenversagen.⁷

Bei 5–15 % der Patienten mit AKI ist die Rhabdomyolyse die Hauptursache.^{11,19} Bei diesen Patienten mit akutem Nierenversagen ist das Mortalitätsrisiko erhöht (59 % versus 22 %).¹⁸ Nierenersatztherapie ist bei rhabdomyolyse-assoziiertem AKI in der Regel notwendig, wenn das AKI mit schwerwiegenden Abweichungen des Elektrolyt-haushalts, Hyperhydratation etc. einhergeht.^{7,22}

Nierenersatztherapie

Zunächst erfolgt in der Regel frühzeitiges Flüssigkeitsmanagement, die Kontrolle der Hyperkaliämie, Korrektur des Elektrolyt-, des Säure-Basen-Haushalts und des metabolischen Ungleichgewichts. Zusätzlich kann die extrakorporale Blutreinigung auch die Entfernung von Myoglobin (17,8 kDa) unterstützen.²³ Die Entfernung von Myoglobin durch Nierenersatztherapie kann weitere Ablagerung in den Nierentubuli verhindern und dadurch weitere Nierenschäden reduzieren.²³

Erhöhte Mittelmolekül Clearance: Myoglobin

Bei Patienten mit rhabdomyolyse-bedingtem AKI wird bei der Nierenersatztherapie im klinischen Alltag bereits ein großporiger Hämofilter verwendet.²² Zusätzlich zur endogenen Entfernung kann dies die Myoglobin Clearance verbessern.

Fallstudien mit dem Ultraflux EMiC®2 zeigen folgende Ergebnisse:

- Eine durchschnittliche Myoglobinentfernung von 22 ml/min bei der CVVHD mit dem Ultraflux EMiC®2²⁴
- Eine Reduktion der Myoglobinkonzentration um 82 % (im Bereich von 44 bis 90 %) nach Verwendung des Ultraflux EMiC®2 (mittlere Dauer von 54 h), wobei das Myoglobin hauptsächlich in den ersten 24 Stunden entfernt wurde⁸

Entfernung von Zytokinen

Patienten mit Sepsis oder septischem Schock auf der Intensivstation

Sepsis ist eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine fehlregulierte Immunantwort auf eine Infektion, beispielsweise bakteriellen Ursprungs, hervorgerufen wurde.²⁶ Eine unkontrollierte inflammatorische Reaktion führt oft zu:

- Schwerwiegender und lebensbedrohlicher hämodynamischer Instabilität
- Multiplem Organversagen mit höherer Letalität

Im Rahmen einer Sepsis entwickeln die Patienten häufig ein akutes Nierenversagen.¹² Es wurde als ein angemessener Ansatz angesehen, die Spitzen der Zytokinkonzentrationen mit kontinuierlicher Therapie wie CRRT zu reduzieren. Daraus wurde die "peak concentration" Hypothese abgeleitet.²⁸

Bei Patienten mit einer schwerwiegenden Sepsis mit septischem Schock ist dies bei 42 % der Patienten zu beobachten.²⁹ Beispielsweise war bei 20 % der Patienten mit schwerwiegender Sepsis eine Nierenersatztherapie notwendig.²⁹ In der Vanish Studie zeigte sich, dass 30 % der Patienten mit septischem Schock ein Nierenersatzverfahren benötigten.³⁰

Ein erhöhter Serumspiegel an pro-inflammatorischen (z. B. IL-6) und anti-inflammatorischen (z. B. IL-10) Zytokinen kann mit dem Risiko einer schweren Sepsis und erhöhter Mortalität assoziiert sein.²⁸ Eine erhöhte Zytokin-Clearance durch Hämofiltration könnte die Serumkonzentration von Zytokinen reduzieren.¹² Da eine kontinuierliche Nierenersatztherapie bei hämodynamisch instabilen Patienten empfohlen ist, findet eine solche Therapie auch häufig ihren Einsatz bei Patienten mit sepsisbedingtem Nierenversagen.¹²

Nierenersatztherapie

Es wird ein integriertes Konzept aus verschiedenen therapeutischen Ansätzen benötigt, um Sepsis und septischen Schock zu kontrollieren.³⁰ Nierenersatztherapie kann für die Behandlung von sepsisinduziertem akutem Nierenversagen in Betracht gezogen werden:³⁰

- Nierenersatztherapie wird empfohlen, wenn der Flüssigkeitsüberschuss zu groß ist und nicht durch Diuretika kontrolliert werden kann.⁹
- CRRT wird empfohlen, um das Management der Flüssigkeitsbalance bei hämodynamisch instabilen septischen Patienten zu erleichtern.³¹

Erhöhte Mittelmolekül Clearance: Zytokine

Zusätzlich zu den konventionellen Zielen von CRRT, wie zum Beispiel die Kontrolle des Flüssigkeitshaushalts und die Korrektur von Elektrolytabweichungen, konnte die Entfernung von Zytokinen durch Verwendung einer hochpermeablen Membran gezeigt werden.^{4,32}

Im Vergleich zu konventionellen Dialysefiltern wurden während der CRRT über 72 Stunden mit dem großporigen Ultraflux EMiC®2 Hämofilter eine höhere Zytokin-clearance, z. B. im Bezug auf IL-6, erreicht.^{32,33}

Patienten mit multiplem Myelom und CAST Nephropathie

Das multiple Myelom ist eine maligne Erkrankung aus dem Bereich der Hämatologie. Dabei werden übermäßig viele Knochenmark- und Plasmazellenklone gebildet, die monoklonales Immunglobulin produzieren.³⁴ Dies kann zu Knochenläsionen, Hyperkalzämie und Infektionen führen.^{35,36} Durch Myelom-Zellen werden ungewöhnliche Konzentrationen von monoklonalen Immunglobulinketten, z. B. freien Leichtketten (FLC) produziert. CAST Nephropathie ist mit hoher Wahrscheinlichkeit das Ergebnis der Präzipitation der freien Leichtketten in den Nierentubuli, welche mit progressiver Verschlechterung der Nierenfunktion einhergeht.¹³ Die Ablagerung der FLC im Gewebe (Leichtkettenamyloidose) beeinträchtigt überwiegend das Herz und die Nieren.³⁷ Die Beteiligung der Nieren ruft meist ein nephrotisches Syndrom mit progressiver Reduktion der Nierenfunktion hervor und führt zu einer fortlaufenden Verschlechterung der allgemeinen Prognose für den Patienten.¹³

Ungefähr 10–20 % der multiple Myelom Patienten entwickeln ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen.^{38,39} Die Mehrheit der Patienten mit CAST-Nephropathie bleibt dialysepflichtig und hat ein höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko.³⁸

Nierenersatztherapie

Nierenersatztherapie bei Patienten mit multiplem Myelom und CAST Nephropathie sollte in Betracht gezogen werden, wenn das AKI mit schwerwiegendem Elektrolytungleichgewicht, Hyperhydratation, etc. in Verbindung steht.^{40,41}

Trotz effektiver Chemotherapie kann sich bei Patienten mit multiplem Myelom und CAST Nephropathie ein AKI entwickeln. Serum-FLC Konzentrationen (Typ K, 22kD und Typ λ, 45kD) werden durch unterstützende Dialyse zusätzlich zur Chemotherapie reduziert:^{40,41}

- Hämodialyse, um FLC Serum Level zu reduzieren⁴⁰
- Effektive Chemotherapie, um die Produktion von Freien Leichtketten zu verringern³⁶

Clearance von freien Leichtketten, stabile Albuminwerte

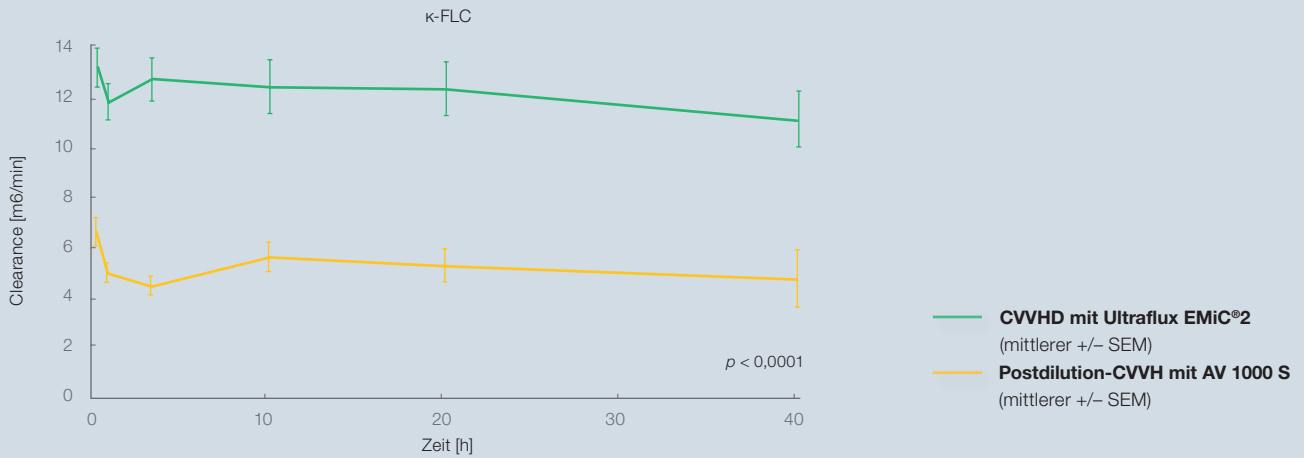
Die Clearance von Mittelmolekülen bei CVVHD Behandlungen mit dem Ultraflux EMiC®2 ist im Vergleich zu einer CVVH mit konventionellen Dialysmembranen höher:¹⁰

- Clearance von K-FLC war bei Verwendung des Ultraflux EMiC®2 höher
- Albuminverlust war in beiden Gruppen begrenzt

Eine individuelle Fallstudie mit dem Ultraflux EMiC®2 weist darauf hin, dass die schnelle Eliminierung großer Mengen von FLC zur Wiederherstellung der Nierenfunktion beitragen könnte.³⁶ In einem individuellen Fallbeispiel wurde gezeigt, dass eine Eliminierung von FLC mit dem Dialysat erreicht wurde. Dies könnte zur Reduktion der Plasmalevel beigetragen haben.³⁶



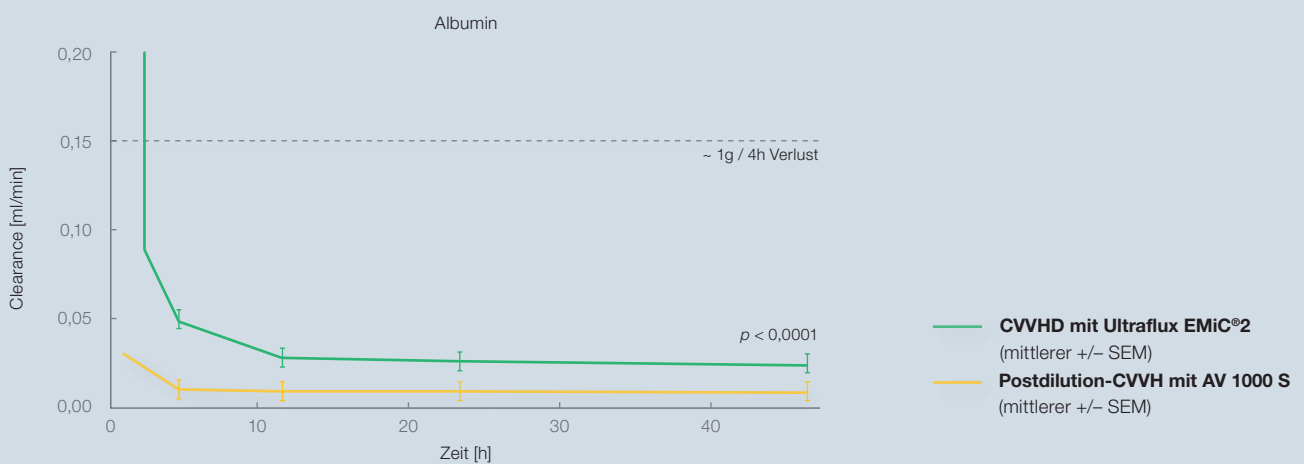
Höhere Clearance von κ -FLC unter Verwendung von Ultraflux EMiC®2 in CVVHD versus eines konventionellen Hämofilters in CVVH¹⁰



Dialysatfluss bei CVVHD und Ultrafiltration bei CVVH wurden analog verschrieben (40 ml/h/kg)

Adaptiert nach Rimmelé T et al. Crit Care. 2012¹⁰

Niedrige Albuminclearance in beiden Gruppen¹⁰



Dialysatfluss bei CVVHD und Ultrafiltration bei CVVH wurden analog verschrieben (40 ml/h/kg)

Initial höhere Albuminclearance bis sich die Proteinschicht auf der Membran gebildet hat

Adaptiert nach Rimmelé T et al. Crit Care. 2012¹⁰

CVVHD = Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (Continuous Venovenous Haemodialysis); FLC = Freie Leichtkette (Free Light-Chain); CVVH = Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (Continuous Venovenous Haemofiltration)

Erhöhte Mittelmolekül Clearance

Ultraflux EMiC[®]2 für die Entfernung von Mittelmolekülen

Wie auf Seite 3 beschrieben kommt der Behandlung von kritisch kranken Patienten mit renaler Dysfunktion auf der Intensivstation große Bedeutung zu. Mittelmoleküle überschreiten das Molekulargewicht von typischerweise als klein bezeichneten urämischen Toxinen wie Harnstoff und Kreatinin.

Akkumulation urämischer Toxine kontrollieren – geringere Mittelmolekül-Spiegel¹⁷

Der Hämofilter Ultraflux EMiC[®]2 kann die Entfernung von Mittelmolekülen verbessern und hierbei Albumin zurück halten.^{3,10,17}



Mittelmoleküle und Mediatoren, die in die Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung involviert sind:^{11,12,13}

Rhabdomyolyse	Myoglobin	17,8 kDa
Sepsis, Septischer Schock	Hohe Zytokinlevel, z.B.: <ul style="list-style-type: none">• IL-1• IL-6• IL-8 monomer (dimer)• IL-10 monomer (dimer*)• TNF-α monomer (trimer)	17 kDa 18–21 kDa 11 kDa (22 kDa) 17–21 kDa (34–42 kDa) 17 kDa (51,6 kDa)
Multiples Myelom	Freie Leichtketten (typ κ) Freie Leichtketten (typ λ)	22,5 kDa 45 kDa

*Primäre Natur, überwiegend

Ultraflux EMiC[®]2 : Für erhöhte Mittelmolekül Clearance

CVVHD = Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (Continuous Venovenous Haemodialysis); (C)RRT = Kontinuierliche Nierenersatztherapie ((Continuous) Renal Replacement Therapy); AKI = Akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury); IL = Interleukin; TNF = Tumornekrosefaktor

Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse


Diffusive Elimination mittels CVVHD

Geräte für kontinuierliche Dialysebehandlung sind oft mit den üblichen Antikoagulationsverfahren (Ci-Ca®, Heparin etc.) kompatibel. Diffusiver Stofftransport ist mit einer geringeren Aktivierung der Blutgerinnung verbunden als rein konvektiver Transport oder die Kombination von Diffusion und Konvektion.⁵⁵ Die Wahl von CVVHD als Standardbehandlung trägt zum Erreichen einer langen Filterlaufzeit bei.⁵⁶

CVVHD reduziert die Hämokonzentration, was zu einem geringeren Clottingrisiko führt:⁵⁷

- CVVHD ermöglicht längere CRRT Behandlungen im Vergleich zu konvektiven Therapieoptionen.^{56,57}
- CVVHD und CVVH sind hinsichtlich der Entfernung von kleinen und mittleren Molekülen vergleichbar.^{56,57}
- Durch den geringeren Blutfluss kann die Verwendung von kleineren, weniger invasiven Kathetern möglich sein



 **CVVHD: Diffusion urämischer Toxine und geringeres Clottingrisiko**

CVVHD = Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (Continuous Venovenous Haemodialysis); (C)RRT = Kontinuierliche Nierenersatztherapie ((Continuous) Renal Replacement Therapy); CVVH = Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (Continuous Venovenous Haemofiltration)

Kontinuierliche Nierenersatzverfahren mit dem Ultraflux EMIc®2

Leistungsdaten⁵⁴

Siebkoeffizient*	
Inulin	1
β2-Microglobulin	0,9
Myoglobin	0,8
Albumin	0,01



Clearance*	Clearance	
	Q _B =100 ml/min; Q _D =30 ml/min	Q _B =125 ml/min; Q _D =125 ml/min
Harnstoff	30 ml/min	105 ml/min
Kreatinin	30 ml/min	103 ml/min
Vitamin B12	29 ml/min	84 ml/min
Inulin	28 ml/min	60 ml/min

Technische Daten⁵⁴

Ultraflux EMIc®2	
Effektive Oberfläche	1,8 m ²
Membranmaterial/Wandstärke/Innendurchmesser	Fresenius Polysulfon®/35 µm/220 µm
Blutfüllvolumen	130 ml
Art der Sterilisation	INLINE Dampf
Blutflussbereich	100–350 ml/min
Dialysatfluss (max.)	1000 ml/min
Filtratfluss (max.)	10 % des Blutflusses
Gesamtmenge an generiertem Ultrafiltrat in 24 h, inkl. Antikoagulation (max.)	max. 12000 ml
Einsatzzeit (max.)	72 Stunden
Gehäuse- /Vergussmaterial	Polycarbonat / Polyurethan
Blut- und Dialysatkonnectoren	Entsprechend ISO 8637

**In vitro Daten können in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Patientenblutes und der klinischen Parameter von den in vivo Daten abweichen.*

Lieferübersicht Ultraflux EMiC®2

multiFiltratePRO

multiFiltratePRO-Kit Ci-Ca® HD EMiC®2 – Art.-Nr. F0000462

Artikel	Beschreibung
Ultraflux EMiC®2	Dampfsterilisiert, 1,8 m ² Oberfläche, Fresenius Polysulfon® Membran
multiFiltratePRO Ci-Ca® HD	Vorkonfigurierte multiFiltratePRO Kassette mit arteriellem und venösem Blutschlauchsystem, Filtratschlauchsystem sowie Dialysatschlauchsystem und integrierter Citrat- und Calciumleitung

Blutfüllvolumen des Behandlungskits beträgt 245 ml

multiFiltrate

multiFiltrate Kit Ci-Ca® CVVHD EMiC®2 – Art.-Nr. F00001172

Artikel	Beschreibung
Ultraflux EMiC®2	Dampfsterilisiert, 1,8 m ² Oberfläche, Fresenius Polysulfon® Membran
multiFiltrate Ci-Ca® Cassette	multiFiltrate Kassette mit arteriellem und venösem Blutschlauchsystem sowie Filtratschlauchsystem und integrierter Citrat- und Calciumleitung
Ci-Ca® Dialysate System multiFiltrate	multiFiltrate Dialysatsystem mit integriertem Heizsystem

Blutfüllvolumen des Behandlungskits beträgt 276 ml

multiFiltrate Kit CVVHD EMiC®2 – Art.-Nr. F00001173

Artikel	Beschreibung
Ultraflux EMiC®2	Dampfsterilisiert, 1,8 m ² Oberfläche, Fresenius Polysulfon® Membran
multiFiltrate Cassette	multiFiltrate Kassette mit arteriellem und venösem Blutschlauchsystem sowie Filtratschlauchsystem
Dialysate System multiFiltrate	multiFiltrate Dialysatsystem mit integriertem Heizsystem

Blutfüllvolumen des Behandlungskits beträgt 276 ml

01 Susantitaphong P et al. World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(9):1482-1493. **02** Hoste et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-1423. **03** Siebeck M et al. Super high-flux CVVHD using regional citrate anticoagulation: long-term stability of middle molecule clearance. *Crit Care.* 2015;19(Suppl 1):P301. **04** Morgera S et al. Renal Replacement Therapy With High-Cutoff Hemofilters: Impact of Convection and Diffusion on Cytokine Clearances and Protein Status. *AJKD.* 2004;43(3):444-453. **05** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138. **06** Wald R et al. The Association Between Renal Replacement Therapy Modality and Long-Term Outcomes Among Critically Ill Adults With Acute Kidney Injury: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care.* 2014;42(4):868-877. **07** Vanholder R et al. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1553-1561. **08** Fabbri P et al. Myoglobin removal of small-protein leakage membrane (EMIC2) in patients in the ICU: a case series. *Crit Care.* 2014;18(Suppl 1):P398. **09** Honoré PM et al. Prevention and treatment of sepsis-induced acute kidney injury: an update. *Ann Intensive Care.* 2015;5(51):1-10. **10** Rimmelé T et al. Super high-flux continuous hemodialysis: an efficient compromise for blood purification in sepsis. *Crit Care.* 2012;16(Suppl 1):P377. **11** Chatzizisis YS et al. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med.* 2008;19(8):568-574. **12** Bellomo R et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):816-828. **13** Sancharawala V. Light-Chain (AL) Amyloidosis: Diagnosis and Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1331-1341. **14** Bellomo R et al. Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Crit Care and Resuscitation.* 1999;1:13-24. **15** Bellomo R et al. Nomenclature for continuous renal replacement therapies. *AJKD.* 1996;28(5):S1-S7. **16** Honoré, et al. The big bang of hemofiltration: The beginning of a new era in the third millenium for extra-corporeal blood purification. *Int J Artif Organs.* 2006;29(7):649-659. **17** Schmidt JJ et al. New high-cut-off dialyzer allows improved middle molecule clearance without an increase in albumin loss: a clinical crossover comparison in extended dialysis. *Blood Purif.* 2012;34:246-252. **18** Kuzmanovska B et al. Rhabdomyolysis in critically ill surgical patients. *Med Arch.* 2016;70(4):308-310. **19** Guzman N et al. Myoglobin removal using high-volume high-flux hemofiltration in patients with oliguric acute kidney injury. *Blood Purif.* 2013;36:107-111. **20** Bosch et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009;361:62-72. **21** De Meijer AR et al. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive Care Med.* 2003;29:1121-1125. **22** Petejova N et al. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care* 2014;18:224. **23** Sorrentino SA et al. High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis. *Crit Care Med.* 2011;39(1):184-186. **24** Leppänen I et al. Dialyzer clearance of myoglobin with middle molecule filter and low blood flow CVVHD in patients with rhabdomyolysis-associated acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17(Suppl 2):P432. **25** Cantaluppi V et al. Protective effect of high molecular flow membranes on inflammatory and myoglobin-associated acute kidney injury in patients with rhabdomyolysis after major cardiac surgery. *NDT.* 2015;30(Suppl 3):iii133-iii134. **26** Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. **27** Kellum JA et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis. *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1655-1663. **28** Ronco C et al. Interpreting the Mechanisms of Continuous Renal Replacement Therapy in Sepsis: The Peak Concentration Hypothesis. *Artificial Organs.* 2003;27(9):792-801. **29** Engel et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007;33(4):606-618. **30** Gordon AC et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(5):509-518. **31** Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. **32** Eichhorn T et al. Clearance of selected plasma cytokines with continuous venovenous hemodialysis using Ultraflux EMIC2 versus Ultraflux AV1000S. *Blood Purif.* 2017;44:260-266. **33** Kalb R et al. Regional citrate anticoagulation for high volume continuous venovenous hemodialysis in surgical patients with high bleeding risk. *Ther Apher Dial.* 2013;17(2):202-212. **34** Anderson KC et al. NCCN Guidelines Insights. Multiple Myeloma. Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(4):389-400. **35** Singhal S et al. Multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1322-1330. **36** Hanf W et al. Prolonged hemodialysis for acute kidney injury in myeloma patients. *Clin Nephrol.* 2009;74(4):319-322. **37** Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation.* 2005;116(20):2047-2060. **38** Knudsen LM et al. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *European J Haem.* 2000;65(3):175-181. **39** Bladé J et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med.* 1998;158(17):1889-1893. **40** Zannetti BA et al. Bortezomib-based therapy combined with high cut-off hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment. *Am J Hematol.* 2015;90(7):647-652. **41** Hutchison CA et al. Efficient Removal of Immunoglobulin Free Light Chains by Hemodialysis for Multiple Myeloma: In Vitro and In Vivo Studies. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):886-895. **42** Morgera S et al. A Safe Citrate Anticoagulation Protocol with Variable Treatment Efficacy and Excellent Control of the Acid-Base Status; *Crit Care Med.* 2009;37(6):2018-2024. **43** Morgera S et al. Metabolic Complications during Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Venovenous Hemodialysis: Single-Center Experience. *Nephron Clin Pract.* 2004;97:c131-c136. **44** Link A et al. Total-to-ionized calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients. *Crit Care.* 2012;16:R97. **45** Schultheiss C et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Crit Care.* 2012;16:R162. **46** Raimundo M et al. Maintaining normal levels of ionised calcium during citrate-based renal replacement therapy is associated with stable parathyroid hormone levels. *Nephron Clin Pract.* 2013;124:124-131. **47** Khadzhynov D et al. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *J Crit Care.* 2014;29(2):265-271. **48** Tovey L et al. Beyond the randomised clinical trial: citrate for continuous renal replacement therapy in clinical practice. *Nephron Clin Pract.* 2013;124:119-123. **49** Oudemans-van Straaten HM et al. Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in the Critically Ill. *Blood Purif.* 2010;29:191-196. **50** Wu MY et al. Regional Citrate Versus Heparin Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(6):810-818. **51** Bai M et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive Care Med.* 2015;41:2098-2110. **52** Liao YJ et al. Citrate versus unfractionated heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Chin Med J.* 2013;126(7):1344-1349. **53** Liu C et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016;20:144. **54** Instruction for Use, Ultraflux EMIC2, 08/2017. **55** Klingel R et al. 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.* 2004;19(1):164-170. **56** Friedrich JO et al. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systemic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16:R146. **57** Ricci Z et al. Solute Removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion. *Crit Care.* 2006;10(2):R67.





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.FreseniusMedicalCare.de · www.fmc-austria.at · www.freseniusmedicalcare.ch