FRESENIUS MEDICAL CARE



Akut-Therapie-Systeme

Ci-Ca® – regionale Citrat-Antikoagulation

Therapieprotokolle und praktische Anleitungen

Hinweis

Diese Broschüre dient ausschliesslich Informationszwecken und soll einen Überblick über die aktuellen wissenschaftlichen und medizinischen Informationen zur Antikoagulation mit Ci-Ca®-Protokollen geben. Sie soll medizinische Fachkräfte dabei unterstützen, ihre eigenen Schlussfolgerungen aus der Datenlage zu ziehen und ihre Entscheidungen zu treffen. Sie ist keine medizinische Empfehlung und ersetzt nicht das Urteilsvermögen oder die Erfahrung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte oder des Pflegepersonals. Die Behandlung von Patienten und die Entscheidungen über spezifische Behandlungen, einschliesslich des eventuellen Einsatzes von Ci-Ca®, obliegt alleine den behandelnden Ärzten bzw. medizinischem Personal. Die Medizin ist ständigem Wandel unterworfen. Die Erweiterung unseres Wissens durch neue Forschungsergebnisse und klinische Erfahrungen erfordert immer wieder Änderungen und Neubewertungen der eingesetzten Therapien. Um sicherzustellen, dass die hier bereitgestellten Informationen auf dem neuesten Stand sind und dem Wissen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung entsprechen, haben die Autoren Quellen verwendet, die als zuverlässig eingestuft werden können: Medizinische Leitlinien, Übersichtsarbeiten und ausgewählte klinische Studien. Trotz grösstmöglicher Sorgfalt kann nicht garantiert werden, dass diese Informationen fehlerfrei sind. Es kann daher keine Haftung für Folgen übernommen werden, die sich aus der Verwendung dieser Informationen ergeben. Leserinnen und Leser sollten sich daher nicht alleine auf Inhalte dieser Broschüre verlassen, sondern sich selbst einen umfassenden Überblick über den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand verschaffen. Dieses Dokument ersetzt nicht die sorgfältige Durchsicht der entsprechenden Gebrauchsanweisungen (Information for Use/IFU) und Fachinformationen der jeweils verwendeten Medizinprodukte und Arzneimittel. Darüber hinaus geltende Richtlinien und Vorschriften der örtlichen Behörden sowie die in Ihrem Land, Krankenhaus oder einer anderen Einrichtung geltenden Hygienerichtlinien sind stets zu beachten. Das Dokument zeigt einige Verfahrensweisen für spezifische Geräteversionen. Wenn Gerätebildschirme gezeigt werden, beachten Sie bitte, dass die Geräte mit einer spezifischen Softwareversion betrieben werden. Sofern ihr Gerät eine neuere oder ältere Software verwendet, können sich die beschriebenen Vorgehensweisen ändern oder nicht mehr anwendbar sein.



Verwendung von Abkürzungen für Produkte und Therapieoptionen

Die Lösungen Ci-Ca® Dialysat K2 5000 ml, Ci-Ca® Dialysat K4 5000 ml, Ci-Ca® Dialysat K2 Plus 5000 ml und Ci-Ca® Dialysat K4 Plus 5000 ml werden in dieser Broschüre als Ci-Ca® Dialysat, Ci-Ca® Dialysat K2/K4 oder Ci-Ca® Dialysat K2/K4 Plus bezeichnet.

Die Ci-Ca® EMiC® 2-Therapieoption steht für die Verwendung des Ultraflux® EMiC® 2 Hämofilters in der Ci-Ca® CVVHD Therapie.

Inhaltsverzeichnis

1 Regionale Citrat-Antikoagulation bei CKRT 4

2 Kurzübersicht: Ci-Ca® zur regionalen Antikoagulation 6

2.1 Wahl des Ci-Ca®-Verfahrens 6
2.2 Flussraten bei Therapiebeginn 7
2.3 Citratdosis und Dosisanpassung 8
2.4 Calciumdosis und Dosisanpassung 9
2.5 Überwachung des Serum-bicarbonats und Anpassungen der Systemeinstellungen 10
2.6 Überwachung und Anpassung 12
– Citratdosis und Post Filterionisiertes Calcium 12
– Calciumdosis und systemische ionisierte Calciumwerte 12
– Verhältnis Dialysat- zu Blutfluss und Serumbicarbonat 13

3 Ci-Ca®-Therapien – Extrakorporale Kreisläufe und Lösungen 14

3.1 Allgemeines 14
3.2 Citratlösung (Cifoban 136 mmol/l, Infusionslösung*) 16
3.3 Dialyselösungen (Ci-Ca-Dialysate) 17
3.4 Substitutionslösung (multi**Bic**®) 18
3.5 Calciumlösung (Calrecia®* 100 mmol/l, Lösung zur Infusion) 19

4 Auswahl der geeigneten Ci-Ca®-Therapieoption 20

5 Standardverfahren der multi**Filtrate**PRO **mit Ci-Ca®-Therapie 25**

5.1 Einstellung des Citrats für eine regionale Antikoagulation 25
5.2. Dialysedosis und Serum-bicarbonatkonzentration 27
– Metabolische Alkalose 28
– Metabolische Azidose 29
5.3 Ci-Ca® postCVVHDF: Anpassung des Substituatflusses 30
5.4 Calciumhaushalt und Calcium-management 31
5.5 Mögliche Auswirkungen auf andere Elektrolyte 33
– Phosphat 33
– Natrium 33
– Magnesium 33
– Kalium 33

6 Besondere Situationen bei der klinischen Anwendung von RCA 34

6.1 Clotting trotz regionaler Citrat-antikoagulation 34
– Wenn trotz ordnungsgemässer Citrat-Antikoagulation Gerinnung auftritt 34
6.2 Membranbelegung 36
– Wenn trotz ordnungsgemässer Citratantikoagulation Clogging auftritt 37
6.3 Citratakkumulation bei Patienten mit gestörtem Citratstoffwechsel 38
– Citrat-Stoffwechsel 38
– Beeinträchtigung des Citratstoffwechsels 38
– Diagnose der Citratakkumulation 40
– Im Falle einer Citrat-Akkumulation aufgrund eines gestörten Citrat-Stoffwechsels 42
– Mögliche Reaktionen auf eine Citratakkumulation 43

Zusammenfassung 44

Fachkurzinformation für 45

– Calrecia® 100 mmol/l 45
– Cifoban 136 mmol/l 45
– multi**Bic**® 46

Referenzen 47

1

Regionale Citrat-Antikoagulation bei CKRT

Mehr als die Hälfte aller Patienten auf der Intensivstation (ICU) entwickeln eine akute Nierenschädigung (AKI) gemäss der KDIGO-Klassifikation (Kidney Disease Improving Global Outcomes).[1] Bei fast einem Viertel dieser AKI-Patienten war ein Nierenersatzverfahren (CKRT) erforderlich.[1]

Die kontinuierliche Nierenersatztherapie (CKRT) ist häufig die bevorzugte Behandlungsmethode für kritisch kranke Patienten mit schwerer AKI. Sie ermöglicht eine zuverlässige Volumenkontrolle, stabilisiert Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt und unterstützt die hämodynamische Stabilisierung.[1,2] Bei hämodynamisch instabilen Patienten ist laut aktuellen KDIGO-Leitlinien die CKRT besser geeignet als eine intermittierende Dialyse.[3] Im Vergleich zur intermittierenden Dialyse war die CKRT mit einer ausgeprägteren Regeneration der Nierenfunktion assoziiert und hat daher das Potenzial, langfristig Kosten zu senken.[4,5] Für AKI-Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko oder beeinträchtigte Gerinnung empfiehlt die KDIGO eine CKRT mit Antikoagulation.[3]

Seit 2012 empfehlen die KDIGO-Leitlinien bei AKI-Patienten ohne entsprechende Kontraindikationen eine regionale Citratantikoagulation (RCA). Diese Empfehlung gilt für Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko, sofern sie nicht bereits eine systemische Antikoagulation erhalten, und für alle Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko.[3,6]

Die Rationale für den Einsatz der regionalen Citratantikoagulation basiert auf umfangreicher klinischer Evidenz:

- Geringeres Blutungsrisiko im Vergleich zur systemischen Antikoagulation mit Heparin.[7–10] Die jüngste Cochrane-Metaanalyse (2020) ergab ein Risiko von 22 schweren Blutungen pro 1.000 Patienten mit regionaler Citratantikoagulation und von 102 pro 1.000 Patienten mit unfraktioniertem Heparin.[11]
- Signifikant längere Filterstandzeit im Vergleich zu einer Heparin-Antikoagulation.[7,8,12] In einer Meta-Analyse betrug der mittlere Unterschied 15,7 Stunden.[7]
- Eine längere Filterstandzeit hat mehrere klinische Vorteile:
  - Geringere Ausfallzeiten[8]
  - Bessere Vorhersagbarkeit der Filterlaufzeit und damit geringere Arbeitsbelastung des Dialysepersonals[12,13,14]
  - Zuverlässigeres Erreichen der angestrebten Dialysedosis[14,15]

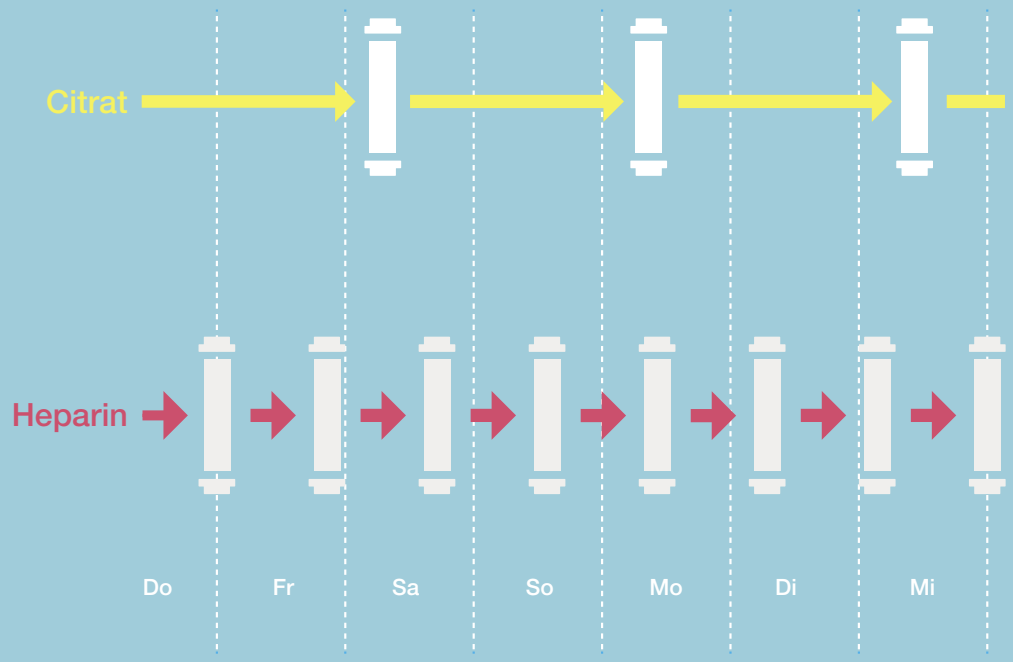


Abbildung 1: Regionale Citratantikoagulation ermöglicht im Vergleich zur Heparin-Antikoagulation längere Intervalle zwischen geplanten Filterwechseln (schematische Darstellung auf Basis von Literaturdaten).[12,15]

Obwohl die regionale Citratantikoagulation das Risiko für z. B. metabolische Alkalose und Hypocalzämie erhöhen kann, ist im Allgemeinen kein erweitertes Monitoring erforderlich, um drohende Elektrolyt- und Säure-Basen-Störungen zu erkennen und die therapeutischen Parameter entsprechend anzupassen.[2] Ein durchgeführter systematischer Review mit Metaanalyse bestätigte die Wirksamkeit und das spezifische Sicherheitsprofil der regionalen Citratantikoagulation auch bei Patienten mit AKI und mit Leberversagen.[16]

Das Dialysegerät multi**Filtrate**PRO verfügt über ein integriertes Therapieprotokoll für die regionale Citratantikoagulation, das Ci-Ca®-Protokoll.[17] Die Vorteile der regionalen Citratantikoagulation wurden auch in Studien mit dem Ci-Ca®-Protokoll nachgewiesen:

- Geringes Risiko für Blutungskomplikationen.[8,14,18]
- Die berichtete Filterstandzeit mit dem Ci-Ca®-Protokoll[12,15,18,19] war höher als bei vielen anderen RCA-Protokollen, die in einer einschlägigen Übersichtsarbeit und einer Metaanalyse zusammengefasst wurden.[7,9] Eine längere Filterstandzeit ermöglicht ein effizienteres Erreichen der verschriebenen Dialysedosis und verringert die Arbeitsbelastung.[8,14,15]
- Bei Bedarf können auch hohe Dialysedosen erzielt werden.[14,17]
- In einer Reihe von Studien hat das Ci-Ca®-Protokoll eine zuverlässige Kontrolle des Elektrolyt- und Säure-Basen-Status und die Möglichkeit rechtzeitiger Anpassungen im Falle kritischer Veränderungen ermöglicht.[18,20–22]
- In der klinischen Anwendung mit Ci-Ca® ist eine Citratakkumulation, die zu einem verringerten Plasmaspiegel von ionisiertem Calcium, erhöhtem Gesamtcalcium oder Störungen des Säure-Basen-Haushalts führt, ein seltenes Ereignis.[15,23,24]

Diese Eigenschaften haben zu einer allgemeinen Akzeptanz der Citrat-Antikoagulation bei der CKRT beigetragen.[16] Die Ci-Ca®-Therapie hat sich seit über 15 Jahren in mehr als 30 Ländern als wirksam und zuverlässig erwiesen.[25]

In den folgenden Kapiteln werden die medizinischen und technischen Grundlagen der regionalen Ci-Ca®-Antikoagulation für Ci-Ca® CVVHD, Ci-Ca® postCVVHDF und Ci-Ca® EMiC® 2 beschrieben, um eine praktische Anleitung und Hintergrundinformationen für die erfolgreiche Anwendung in der klinischen Praxis zu liefern.

2

Kurzübersicht: Ci-Ca® zur regionalen Antikoagulation

2.1 Wahl des Ci-Ca®-Verfahrens

Das Ci-Ca®-Protokoll hat in einer Reihe von Studien seine Wirksamkeit und praktische Relevanz belegt.[18–20]

Die multi**Filtrate**PRO bietet drei Optionen zur regionalen Citratantikoagulation: Ci-Ca® CVVHD, Ci-Ca® postCVVHDF, und Ci-Ca® EMiC® 2.

Jede Option arbeitet mit einem halbautomatischen Protokoll, das die Notwendigkeit manueller Eingaben verringert.

Regionale Citratantikoagulation mit der multi**Filtrate**PRO wird am häufigsten als CVVHD mit dem Ultraflux® AV 1000 S Hämofilter durchgeführt.[25] Sie ist eine effiziente Nierenersatztherapie mit einfachem Geräte-Setup und langen Standzeiten der Dialysefilter (Abbildung 1, Seite 5).[12,15]

Als Therapieoption mit grösserer konvektiver Hämofiltrations-Clearance erhöht Ci-Ca® postCVVHDF die maximale CKRT-Gesamtdosis um 50 %, ohne die Citratbelastung der Patienten signifikant zu steigern.[17] Allerdings erfordert diese Therapieoption zusätzliche Substitutionslösungen, die den Handhabungsaufwand erhöhen.

Wenn eine höhere Clearance der Mittelmoleküle erforderlich ist, ist der Ultraflux® EMiC® 2-Filter eine therapeutische Option.[26–28] Eine höhere Mittelmolekül-Clearance kann erwünscht sein z. B. bei Sepsis-Patienten mit erhöhten Cytokinspiegeln oder bei erhöhten Myoglobinspiegeln.[26–28] Das Therapieprotokoll mit dem Ci-Ca® EMiC® 2 unterscheidet sich nicht von dem für Ci-Ca® CVVHD mit einem Standard-Hämodialysefilter, da beide Filter eine vergleichbare Clearance von niedermolekularen Substanzen erreichen.[27]

Um die Protokolle für Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2 und Ci-Ca® postCVVHDF eindeutig zu unterscheiden, wird in dieser Broschüre eine einheitliche Farbkodierung verwendet: Grauer Hintergrund für Ci-Ca® CVVHD/ Ci-Ca® EMiC® 2 und hellblauer Hintergrund für Ci-Ca® postCVVHDF.

2.2 Flussraten bei Therapiebeginn

Ci-Ca®-Therapien können patientenindividuell der erwünschte Dosis der CKRT angepasst werden.[20] Dies ermöglicht die Anpassung an die klinische Situation. Tabelle 1 zeigt typische Einstellungen der multi**Filtrate**PRO zu Beginn der Therapie für drei unterschiedliche Dosierungen mit Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2 oder Ci-Ca® postCVVHDF.[17]

Die vorgeschlagenen Einstellungen beim Start der Ci-Ca® postCVVHDF unterscheiden sich von denen der beiden anderen Ci-Ca®-Optionen.

Als Standardeinstellung für alle Protokolle wird der Dialysatfluss auf 33 % des Blutflusses eingestellt.[17,20] Die jeweiligen Flussraten werden auf der Benutzeroberfläche des multi**Filtrate**PRO angezeigt. Sie lassen sich einfach merken, da das numerische Verhältnis von Dialysat- zu Blutfluss 20:1 ist, weil der Dialysatfluss in ml/h und der Blutfluss in ml/min angegeben wird (z. B. entspricht ein Blutfluss von 100 ml/min einem Dialysatfluss von 2000 ml/h).

Bei **Ci-Ca® postCVVHDF** sollte der Substituatfluss im Allgemeinen konstant auf 17 % des Blutflusses eingestellt werden.[17] Dies entspricht einem numerischen Verhältnis des Substituatflusses zum Blutfluss von 10:1, da der Substituatfluss in ml/h und der Blutfluss in ml/min angegeben wird.[17] Die Dialysedosis entspricht der Summe aus Dialysat- und Substituatfluss, die als Surrogat für den Gesamteffluentenfluss und die CKRT-Effizienz verwendet werden kann, wenn keine signifikante Prädilution vorliegt.[29] In der Gebrauchsanweisung für den multi**Filtrate**PRO wird meist der Begriff „Effluent" verwendet. Aus historischen Gründen wird gelegentlich der Begriff „Filtrat" anstelle von „Effluent" verwendet.

Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2

	Kombination 1	Kombination 2	Kombination 3
Blutfluss	80 ml/min	100 ml/min	120 ml/min
Citratdosis* (z. B. mit Cifoban 136 mmol/l***)	4,0 mmol/l	4,0 mmol/l	4,0 mmol/l
Dialysatfluss	1.600 ml/h	2.000 ml/h	2.400 ml/h
Substituatfluss	—	—	—
Calciumdosis* (z. B. mit Calrecia® 100 mmol/l***)	1,7 mmol/l	1,7 mmol/l	1,7 mmol/l
Vereinfachte CKRT-Effluentdosis**	1.600 ml/h	2.000 ml/h	2.400 ml/h

Ci-Ca® postCVVHDF

	Kombination 1	Kombination 2	Kombination 3
Blutfluss	80 ml/min	100 ml/min	120 ml/min
Citratdosis* (z. B. mit Cifoban 136 mmol/l***)	5,0 mmol/l	5,0 mmol/l	5,0 mmol/l
Dialysatfluss	1.600 ml/h	2.000 ml/h	2.400 ml/h
Substituatfluss (z. B. mit multi**Bic®*****)	800 ml/h	1.000 ml/h	1.200 ml/h
Calciumdosis* (z. B. mit Calrecia® 100 mmol/l***)	1,7 mmol/l	1,7 mmol/l	1,7 mmol/l
Vereinfachte CKRT-Effluentdosis**	2.400 ml/h	3.000 ml/h	3.600 ml/h

* Auf dem Monitor der multi**Filtrate**PRO steht „Citrat/Blut" für die Citratdosis und „Calcium/Filtrat" für die Calciumdosis.

** Unberücksichtigt bleiben die Effekte moderater Citrat- und Calciuminfusionen sowie eine möglicherweise eingestellte Netto-UF.

*** Die gekürzte Verschreibungsinformation befindet sich am Ende dieser Broschüre.

Tabelle 1: Beispielhafte Systemeinstellungen für regionale Antikoagulation mit Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2 und Ci-Ca® postCVHDF. Als Standardeinstellung für beide Protokolle ist der Dialysatfluss auf 33 % des Blutflusses eingestellt.

2.3 Citratdosis und Dosisanpassung

Die Citratdosis wird an die Post-Filter-Konzentration des ionisierten Calciums angepasst.[15,17,19] Die Abbildungen 2A und 2B geben Anhaltspunkte für die Anpassung der Citratdosis im Verhältnis zu den Post-Filter-Werten des ionisierten Calciums. Zur einfacheren Handhabung können diese und weitere Abbildungen mit zentralen Informationen (Abbildung 2A – 4B) auch über den Monitor der multi**Filtrate**PRO aufgerufen werden.[17]

Mit **Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2** liegt der Zielbereich für Post-Filter ionisiertes Calcium bei 0,25 bis 0,34 mmol/l.[17,20] Basierend auf den durchschnittlichen systemischen Konzentrationen des ionisierten Calciums liegt der Startwert zur Erreichung des Zielbereichs für Post-Filter ionisiertes Calcium bei 4 mmol Citrat pro Liter behandeltes Blut (Anfangsdosis).[15,17,20,30]

Bei **Ci-Ca® postCVVHDF** liegt der Zielbereich für Post-Filter ionisiertes Calcium bei 0,20 bis 0,29 mmol/l.[17] Mit dem Ci-Ca® postCVVHDF-Protokoll wird auch mit der multiBic®*-Lösung Calcium dem extrakorporalen Kreislauf zugeführt, was eine höhere Citratdosis erfordert. Daher ist der Zielbereich für Post-Filter ionisiertes Calcium niedriger, was der empfohlenen höheren Citratdosis entspricht.[17] Basierend auf der durchschnittlichen systemischen Konzentration des ionisierten Calciums liegt die übliche Dosis für das Erreichen des Zielbereichs Post-Filter bei 5 mmol Citrat pro Liter behandeltem Blut (Anfangsdosis).[17]

Die multi**Filtrate**PRO passt die Citratsubstitution automatisch an den Blutfluss an, um die gewählte Dosis nach Änderungen zu gewährleisten. Anwender sollten darauf achten, dass einige Geräte zur Point-of-Care Blutgasanalyse möglicherweise nicht für die Messung von sehr niedrigen Spiegeln des ionisierten Calciums geeignet sind.[9] Da es derzeit keine einheitliche Kalibrierungsmethode gibt, können die gemessenen Absolutwerte je nach verwendetem Gerät variieren.[31]

Wenn die Messwerte für Post-Filter ionisiertes Calcium unter 0,20 mmol/l oder über 0,40 mmol/l für CVVHD und 0,35 mmol/l für CVVHDF liegen, sollten die verwendeten Lösungen und Einstellungen sorgfältig überprüft werden.[17] Wenn die Werte für ionisiertes Calcium während der Ci-Ca® postCVVHDF unter 0,20 mmol/l fallen, kann die Citratdosis in Schritten von 0,1 mmol/l gesenkt werden, gefolgt von erneuten Post-Filter-Messungen, bis der Messwert wieder im klinisch etablierten Zielbereich liegt. Der Spiegel des ionisierten Calciums sollte nach 5 bis 10 Minuten erneut überprüft werden, da in dieser Zeit ein vollständiger Austausch des Blutes im extrakorporalen Kreislauf erfolgt.[17]

Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2

Post-Filter ionisiertes Calcium [mmol/l]	Änderung der Citrat-Dosierung (Infusion pro Liter Blut)
>0,40	**Erhöhung um 0,2 mmol/l in Rücksprache mit Ärztin/Arzt**
0,35–0,40	Erhöhung um 0,1 mmol/l
0,25–0,34	**Keine Veränderung (Zielbereich)**
0,20–0,24	Senkung um 0,1 mmol/l
<0,20	**Senkung um 0,2 mmol/l und Ärztin/Arzt hinzuziehen**

Abbildung 2A: Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2: Schema für die Anpassung der Citratdosis (je nach lokaler Expertise kann es sinnvoll sein, andere Werte für das Hinzuziehen einer Ärztin/eines Arztes zu definieren). Geändert nach [22]

Ci-Ca® postCVVHDF

Post-Filter ionisiertes Calcium [mmol/l]	Änderung der Citrat-Dosierung (Infusion pro Liter Blut)
>0,35	**Erhöhung um 0,2 mmol/l in Rücksprache mit Ärztin/Arzt**
0,30–0,35	Erhöhung um 0,1 mmol/l
0,20–0,29	**Keine Veränderung (Zielbereich)**
<0,20	Senkung um 0,1 mmol/l und Ärztin/Arzt hinzuziehen

Abbildung 2B: Ci-Ca® postCVVHDF: Anpassung der Citratdosis (je nach lokaler Expertise kann es sinnvoll sein, andere Werte für das Hinzuziehen einer Ärztin/eines Arztes zu definieren). Geändert nach [22]

* Gekürzte Verschreibungsinformation am Ende dieser Broschüre

2.4 Calciumdosis und Dosisanpassung

Die Dosierung der Calcium-Substitution richtet sich nach dem Plasmaspiegel des systemischen ionisierten Calciums eines Patienten.[17] Um eine Fehlinterpretation der Calciumwerte zu vermeiden, muss sichergestellt werden, dass die Werte für systemisches ionisiertes Calcium und Post-Filter ionisiertes Calcium nicht verwechselt werden.[17]

Die vorgeschlagenen Standardeinstellungen für die Calcium-Substitution sind dieselben für Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2 und Ci-Ca® postCVVHDF. Der vorgeschlagene Zielbereich entspricht den physiologischen Serum-Calciumspiegeln.[17]

Die Calciumsubstitution wird durch die multi**Filtrate**PRO automatisch an den Effluentfluss angepasst, um den Calciumverlust durch das Effluent auszugleichen. Wenn der Effluentfluss stoppt, wird auch die Calciumsubstitution unterbrochen.[17]

Liegt der Serumspiegel des ionisierten Calciums zu Beginn der Therapie innerhalb des Normbereichs und werden die in Tabelle 1 (Seite 7) dargestellten Flusskombinationen gewählt, beträgt die typische Substitutionsrate 1,7 mmol Calcium pro Liter Filtratfluss.[17,19] Die Abbildungen 3A und 3B geben Empfehlungen für Dosisanpassungen des Post-Filter ionisierten Calciums. Verordnet die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt jedoch einen anderen Zielbereich, so müssen die angegebenen Bereiche in der Tabelle entsprechend verschoben werden (siehe auch Kapitel 5.4).

Wenn die gemessenen Werte des systemischen ionisierten Calciums unter 1,00 mmol/l oder über 1,35 mmol/l liegen, sollten die Substitutionslösungen und die Einstellungen sorgfältig überprüft werden.[17] Ausserdem muss bei der Interpretation von ungewöhnlichen Werten des systemischen ionisierten Calciums der klinische Zustand des Patienten berücksichtigt werden.[17]

Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2

Systemisches ionisiertes Calcium [mmol/l]	Änderung der Calciumdosierung (Ca-Infusion pro Liter Effluent)
>1,35	**Senkung um 0,4 mmol/l in Rücksprache mit Ärztin/Arzt**
1,21–1,35	Senkung um 0,2 mmol/l
1,12–1,20	**Keine Veränderung (Zielbereich)**
1,00–1,11	Erhöhung um 0,2 mmol/l
<1,00	**Erhöhung um 0,4 mmol/l und Ärztin/Arzt hinzuziehen**

Abbildung 3A: Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2: Anpassung der Calciumdosis (je nach lokaler Expertise kann es sinnvoll sein, andere Werte für das Hinzuziehen einer Ärztin/eines Arztes zu definieren). Geändert nach [22,32]

Ci-Ca® postCVVHDF

Systemisches ionisiertes Calcium [mmol/l]	Änderung der Calciumdosierung (Ca-Infusion pro Liter Effluent)
>1,35	**Senkung um 0,4 mmol/l in Rücksprache mit Ärztin/Arzt**
1,21–1,35	Senkung um 0,2 mmol/l
1,12–1,20	**Keine Veränderung (Zielbereich)**
1,00–1,11	Erhöhung um 0,2 mmol/l
<1,00	**Erhöhung um 0,4 mmol/l und Ärztin/Arzt hinzuziehen**

Abbildung 3B: Ci-Ca® nach CVVHDF: Anpassung der Calciumdosis (je nach lokaler Expertise kann es sinnvoll sein, andere Werte für das Hinzuziehen einer Ärztin/eines Arztes zu definieren). Geändert nach [22,32]

2.5 Überwachung des Serumbicarbonats und Anpassungen der Systemeinstellungen

Die Anfangseinstellungen der multi**Filtrate**PRO Ci-Ca®-Therapie mit den vorgeschlagenen Dialysat-/Substituat- und Blutflüssen (Tabelle 1, Seite 7) haben sich in der klinischen Praxis bewährt, um bei der Mehrzahl der CFRT-Patienten einen physiologischen Säure-Basen-Status zu erzielen.[14,18,20] Bei Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer Azidose oder einer Alkalose können Anpassungen der üblichen Starteinstellungen in Betracht gezogen werden. Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten, das Serumbicarbonat des Patienten mit der multi**Filtrate**PRO zu beeinflussen.[20]

Die **erste Option** ist die Anpassung der systemischen Citratgabe. Citrat, das in den systemischen Kreislauf infundiert wird, wird zu Energie und Bicarbonat verstoffwechselt, wobei letzteres der metabolischen Azidose entgegenwirkt. Citrat ist also eine indirekte Pufferbase, die in die basische Puffersubstanz Bicarbonat umgewandelt wird.[2] Wenn die Infusion von Citrat reduziert wird, wird weniger Bicarbonat gebildet. So wird einer metabolischen Alkalose entgegengewirkt.

Da das eingestellte Verhältnis von Citrat zu Blut die Antikoagulation im externen Kreislauf gewährleistet (Kapitel 2.3), sollte die Citratsubstitution möglichst nicht verändert werden.[17] Stattdessen wird im Ci-Ca®-Protokoll empfohlen, den Blutfluss anzupassen, um den Fluss der Citratlösung zu ändern, während das Citrat/Blut-Verhältnis konstant bleibt.[20]

Bei Patienten mit metabolischer Azidose kann eine Erhöhung des Blutflusses genutzt werden, eine höhere Bicarbonatsynthese aus Citrat zu ermöglichen. Bei Patienten mit metabolischer Alkalose führt eine Verringerung des Blutflusses zu einer Verringerung der Citratzufuhr und damit der Bicarbonatbildung.

Die **zweite Option,** das Serumbicarbonat des Patienten zu beeinflussen, besteht darin, den Fluss des Ci-Ca-Dialysats zu regulieren.[20] Das Ci-Ca-Dialysat hat einen Bicarbonatgehalt von 20 mmol/l, der unter dem physiologischen Blutspiegel von etwa 24 mmol/l liegt.[33] Daher wird eine Erhöhung des Ci-Ca-Dialysatflusses ohne Anpassung des Blutflusses, die Eliminierung von Pufferbasen aus dem Blut erhöhen, während eine Verringerung des Flusses die Eliminierung von Pufferbasen verringert.[17]

Aufgrund der oben beschriebenen Effekte kann die Anpassung des Verhältnisses von Dialysat- zu Blutfluss dazu genutzt werden, die Wirkung der Ci-Ca®-Therapie auf den Säure-Basen-Status bedarfsgerecht anzupassen.

Anpassung bei metabolischer Alkalose – höheres Verhältnis von Dialysat- zu Blutfluss (Abbildung 9A, Seite 30):

- **Verringerung des Blutflusses** (und damit des Citrateintrags) wirkt einer metabolischen Alkalose entgegen.
- **Erhöhung des Ci-Ca-Dialysatflusses** (und damit der Bicarbonatelimination) wirkt der metabolischen Alkalose entgegen.

Anpassung bei metabolischer Azidose – niedrigeres Verhältnis von Dialysat- zu Blutfluss (Abbildung 9B, Seite 30):

- **Erhöhung des Blutflusses** (und damit des Citrateintrags) wirkt einer metabolischen Azidose entgegen.
- **Verringerung des Ci-Ca-Dialysatflusses** (und damit der Bicarbonatelimination) wirkt einer metabolischen Azidose entgegen.

Bei **Ci-Ca® postCVVHDF** ist der Effluentfluss durch die höhere Clearance aufgrund der kombinierten diffusiven und konvektiven Blutreinigung höher. Hierdurch werden mehr Citrat und Bicarbonat mit dem Effluent entfernt.[17] Dieser Effekt wird kompensiert durch eine geringfügig höhere Citratdosis in Kombination mit einem Substituat (z. B. multi**Bic**®)* mit höherer Bicarbonatkonzentration gegenüber dem Ci-Ca-Dialysat.[17] Es wird empfohlen, das Verhältnis von Substituatfluss zu Blutfluss im üblichen Bereich zu halten, d. h. er sollte bei Ci-Ca® postCVVHDF proportional zu Änderungen des Blutflusses angepasst werden.[17]

* Gekürzte Verschreibungsinformationen am Ende dieser Broschüre

Die **Abbildungen 4A und 4B** zeigen den erwarteten Serum-Bicarbonatspiegel für unterschiedliche Kombinationen von Dialysat- und Blutfluss bei Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2 bzw. Ci-Ca® postCVVHDF.

Bei **Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2** führt eine Anpassung des Verhältnisses von Dialysat- zu Blutfluss um 20 % rechnerisch zu einer Änderung der Serumbicarbonatkonzentration von ca. 4 mmol/l.[17] Aufgrund klinischer Erfahrung ist eine schrittweise Anpassung meist das sinnvollste Vorgehen.[17] Hierzu werden Dialysatfluss oder Blutfluss um 20 % erhöht oder verringert und der Effekt über mehrere Stunden beobachtet.[20] Bei Bedarf kann dann eine weitere Anpassung vorgenommen werden.

Bei **Ci-Ca® postCVVHDF** führt eine Anpassung des Verhältnisses von Dialysat- zu Blutfluss um 30 % rechnerisch zu einer Änderung der Serumbicarbonatkonzentration von ca. 4 mmol/l.[17] Aufgrund klinischer Erfahrung ist eine schrittweise Anpassung meist das sinnvollste Vorgehen.[17] Hierzu werden Dialysatfluss oder Blutfluss um 30 % erhöht oder verringert und der Effekt über mehrere Stunden beobachtet.[20] Bei Bedarf kann dann eine weitere Anpassung vorgenommen werden.

Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2

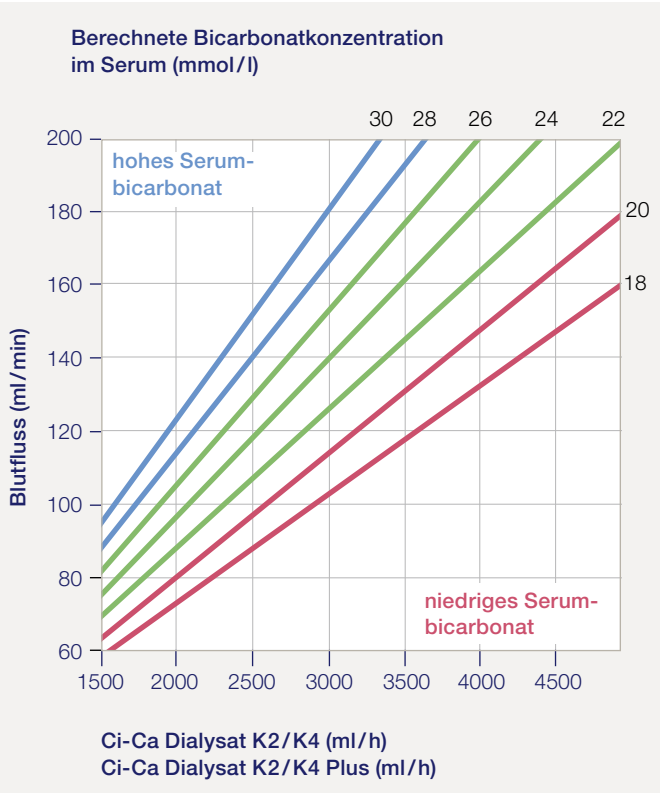


Abbildung 4A: Berechnete Serumbicarbonatkonzentration mit Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2 in Abhängigkeit von Blut- und Dialysatfluss*

* Die Modellrechnung wurde mit folgenden konstanten Behandlungsparametern durchgeführt: Citratdosis 4,0 mmol/l, Calciumdosis 1,7 mmol/l, Netto-Ultrafiltration 100 ml/h, Substituatfluss = 17 % des Blutflusses (basierend auf einem numerischen Modell37 – nur zur Information)

Ci-Ca® postCVVHDF

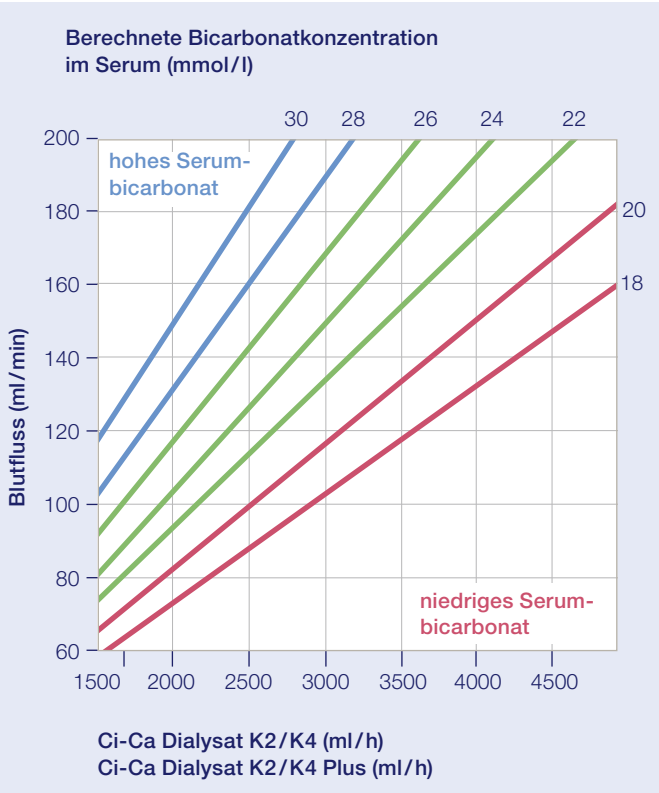


Abbildung 4B: Berechnete Serumbicarbonatkonzentration mit Ci-Ca® postCVVHDF in Abhängigkeit von Blut- und Dialysatfluss*

* Die Modellrechnung wurde mit den folgenden konstanten Behandlungsparametern durchgeführt: Citratdosis 5,0 mmol/l, Calciumdosis 1,7 mmol/l, Netto-Ultrafiltration 100 ml/h, Substituatfluss = 17 % des Blutflusses (basierend auf einem numerischen Modell37 – nur zur Information)

2.6 Überwachung und Anpassung

Citratdosis und Post Filterionisiertes Calcium

Die erste Messung sollte direkt nach Beginn der Ci-Ca®-Therapie erfolgen (zu den empfohlenen Einstellungen siehe Abbildung 2A für Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2 und Abbildung 2B für Ci-Ca® postCVVHDF auf Seite 8).[17] Die Anpassung der Citratdosis ändert innerhalb weniger Minuten auch die Konzentration des ionisierten Calciums im extrakorporalen Kreislauf.[17] Das Post-Filter-ionisierte Calcium sollte fünf Minuten nach Beginn der Behandlung sowie nach jeder Änderung der Citratdosis überprüft werden.[17] Unter stabilen Therapiebedingungen sollte das Post-Filterionisierte Calcium alle 8 bis 12 Stunden kontrolliert werden (Tabelle 2).[17] Bei dem multi**Filtrate**PRO-Blutschlauchsystem kann der blaue Zugang zur Probenentnahme (Abbildung 7, Seite 26) verwendet werden, um Blutproben für die Messung zu entnehmen.[17]

Calciumdosis und systemische ionisierte Calciumwerte

Unter stabilen Therapiebedingungen sollte das systemische ionisierte Calcium des Patienten alle sechs bis acht Stunden kontrolliert werden. In der Regel sind Anpassungen vor allem in den ersten Stunden nach Dialysebeginn erforderlich.[14,17] Häufigere Messungen sind nach Behandlungsbeginn üblich (z. B. alle 2–3 Stunden) und angeraten bei Verdacht auf eine systemische ionisierte Calciumkonzentration ausserhalb des Normbereichs.[17] Es wird jedoch nicht empfohlen, die Calciumdosis allzu häufig zu ändern (siehe auch Kapitel 5.4). Die systemische ionisierte Calciumkonzentration des Patienten benötigt mehrere Stunden, um nach einer Anpassung der Calciumdosis ein neues Gleichgewicht zu erreichen.[22] Daher sollte generell nach Dosisanpassungen bei moderaten Messwertabweichungen eine erneute Anpassung nicht bereits innerhalb der nächsten 6–8 Stunden erfolgen.[17,22]

Zur Überwachung sollte eine systemische Blutprobe verwendet werden, vorzugsweise über einen verfügbaren arteriellen Zugang. Steht kein arterieller Zugang zur Verfügung, kann eine zentral- oder peripher-venöse Entnahme durchgeführt werden. **Der rote Zugang zur Probenentnahme an der Zugangsleitung des multiFiltratePRO Schlauchsystems sollte möglichst nicht für die systemische Blutentnahme verwendet werden, da eine Rezirkulation an der Katheterspitze zu falsch niedrigen systemischen ionisierten Calciumwerten führen kann.** Wird aufgrund einer solchen fehlerhaften Messung die Calciumdosis erhöht, kann der systemische Calciumspiegel eines Patienten übermässig ansteigen. Wenn der rote Zugang zur Probeentnahme verwendet werden muss, ist daher Vorsicht geboten, und unerwartet niedrige Messwerte für ionisiertes Calcium sollten überprüft werden, z. B. durch Probeentnahme über eine periphere Venenpunktion.[17]

Verhältnis Dialysat- zu Blutfluss und Serumbicarbonat

Unter stabilen Bedingungen und nach ärztlicher Massgabe sollte die Serumbicarbonatkonzentration des Patienten alle 6–8 Stunden überprüft werden.[17] Anpassungen des Ci-Ca-Dialysats oder des Blutflusses (an den der Citratfluss proportional gekoppelt ist) zur Korrektur des Serumbicarbonats wirken sich erst nach mehreren Stunden auf die Serumbicarbonatkonzentration aus.[21] Daher sollte generell nach Dosisanpassungen bei moderaten Messwertabweichungen eine erneute Anpassung nicht bereits innerhalb der nächsten 6–8 Stunden erfolgen.[21]

Überwachungsparameter	Zeitpunkt der Probenentnahme nach Ci-Ca®-Beginn		Überwachungs-intervalle	Probenentnahmestelle
	Start	5 Minuten		
Post-Filter ionisiertes Calcium	—	X	alle 8–12 Stunden	Probenahmestelle nach dem Filter (siehe Abbildung 7)
Systemisches ionisiertes Calcium	X	—	alle 6–8 Stunden	Systemische Blutprobe
Serumbicarbonatkonzentration	X	—	alle 6–8 Stunden	Systemische Blutprobe

Tabelle 2: Vorgeschlagene Überwachungsintervalle unter stabilen Therapiebedingungen und nach Rücksprache mit der Ärztin/dem Arzt

3

Ci-Ca®-Therapien – Extrakorporale Kreisläufe und Lösungen

3.1 Allgemeines

Cifoban 136 mmol/l, Infusionslösung* (entspricht 4 % Citrat) wird in die Zugangsleitung nahe des zentralen Venenkatheters infundiert, um eine Aktivierung der Gerinnungskaskade zu verhindern.[34] Das antikoagulierte Blut wird dann mit Ci-Ca-Dialysat oder Ci-Ca-Dialysat Plus dialysiert, und es entsteht das Effluent.[34]

Das Ci-Ca® postCVVHDF-Protokoll erfordert eine Substitutionslösung, die dem externen Blutkreislauf zugeführt wird, nachdem er den Hämodialysefilter passiert hat. Die empfohlene Lösung für Ci-Ca® postCVVHDF mit der multi**Filtrate**PRO ist multi**Bic®***. Schliesslich wird der Serum- Calciumspiegel durch die kontinuierliche Infusion von Calcium in die Rücklaufleitung wiederhergestellt.[17]

Für das Ci-Ca® postCVVHDF-Protokoll sind High-Flux-Hämofilter mit einer grossen effektiven Oberfläche wie der Ultraflux® AV 1000 S zwingend erforderlich. Hämofilter mit einer grossen effektiven Oberfläche sind auch für diffusive Ci-Ca® -Therapien wie Ci-Ca® CVVHD oder Ci-Ca® EMiC® 2 zu bevorzugen, da sie nachweislich die Diffusion durch die Membran und damit die Dialyseeffizienz erhöhen.[17,35]

Proteine und andere Blutbestandteile können sich auf der Membran ablagern und so die Membrandurchlässigkeit während der Therapie verringern, was als Membranbelegung (Clogging) bezeichnet wird.[36] Einzelheiten zum Nachweis und zur empfohlenen Handhabung im Falle einer Membranbelegung finden Sie in Kapitel 6.2.

Alle RCA-Therapien können die Elektrolytzusammensetzung des behandelten Blutes erheblich beeinflussen.[34] Daher sind die verwendeten Lösungen so konzipiert, dass mögliche Stoffwechselstörungen gering gehalten werden.[20,37]

* Gekürzte Verschreibungsinformationen am Ende dieser Broschüre

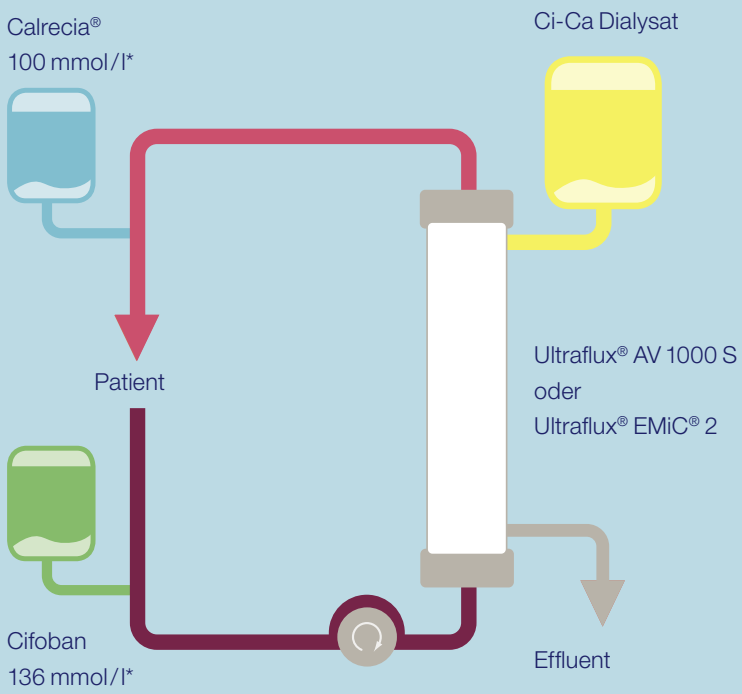


Abbildung 5A: Ci-Ca® CVVHD/ Ci-Ca® EMiC® 2: extrakorporaler Kreislauf mit Citrat-Antikoagulation

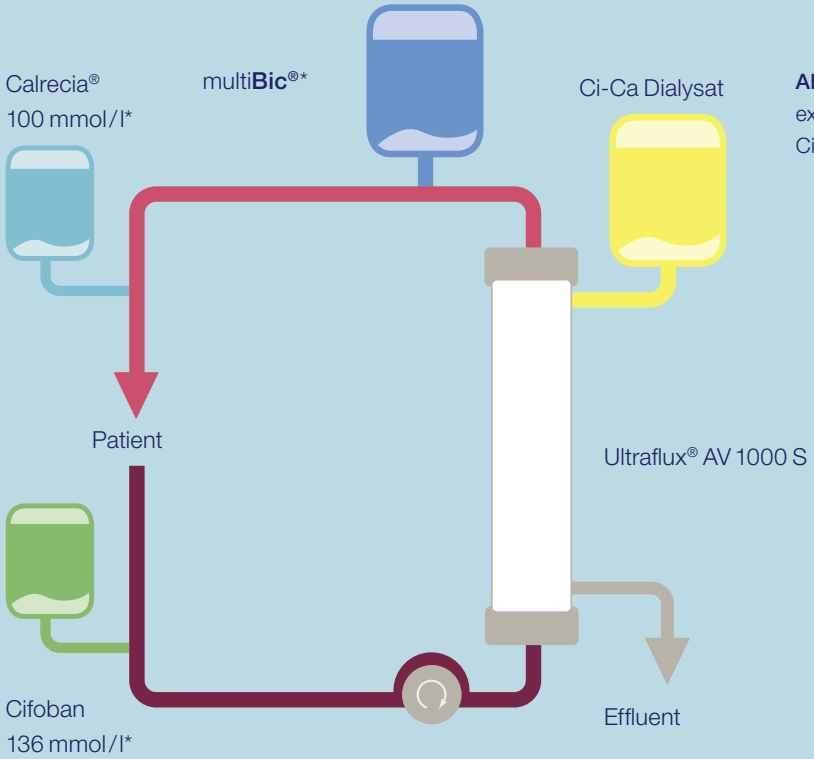


Abbildung 5B: Ci-Ca® postCVVHDF: extrakorporaler Kreislauf mit Citrat-Antikoagulation

Abbildungen 5: Flussdiagramme der extrakorporalen Kreisläufe für Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2 (Abbildung 5A) und Ci-Ca® postCVVHDF (Abbildung 5B).

3.2 Citratlösung (Cifoban 136 mmol/l, Infusionslösung*)

Cifoban 136 mmol/l, Infusionslösung* hat in der Ci-Ca®-Therapie zwei Funktionen:

Zum einen wirken Citrat-Ionen als Antikoagulans, da sie Calcium-Ionen binden (chelatisieren). So wird die Konzentration an ionisiertem Calcium gesenkt und die Gerinnungskaskade gezielt im extrakorporalen Kreislauf gehemmt.[2,36,38] Obwohl ein wesentlicher Teil der Citrat-Calcium-Komplexe direkt mit dem Effluent entfernt wird, wird auch eine erhebliche Menge an Citrat in den systemischen Kreislauf infundiert.[2,36]

Zum anderen fungiert Citrat als indirekte Pufferbase.[36] Das in den systemischen Kreislauf infundierte Citrat wird hauptsächlich in der Leber, aber auch in der Skelettmuskulatur und den Nieren verstoffwechselt, wobei Energie und Bicarbonat erzeugt werden.[2,34,36,39]

Der Zufluss von Citrat ist in der multi**Filtrate**PRO an den Blutfluss gekoppelt, um die applizierte Citratdosis bei Änderungen des Blutflusses stabil zu halten. Der Anwender wählt die Citratdosis in mmol pro Liter behandeltem Blut, das durch den extrakorporalen Kreislauf fliesst.[17] Bei Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2 liegt die übliche Citratdosis bei 4 mmol pro Liter behandeltes Blut.[17] Bei Ci-Ca® postCVVHDF liegt die übliche Citratdosis hingegen bei 5 mmol pro Liter behandeltem Blut.[17] Diese Citratdosis ist aus zwei Gründen etwas höher: Erstens enthält die hinter dem Hämofilter infundierte multi**Bic®***-Lösung etwas Calcium. Die höhere Citratkonzentration dient dazu, dieses zusätzliche ionisierte Calcium zu binden und so das Risiko eines Clottings im Zusammenhang mit der multi**Bic®***-Infusion zu verringern.[38] Zweitens wird aufgrund der kombinierten diffusiven und konvektiven Blutreinigung bei Ci-Ca® postCVVHDF[40] mehr Citrat (indirekte Pufferbase) und Bicarbonat (direkte Pufferbase) mit dem Effluent entfernt. Die höhere Citratdosis in Kombination mit der bicarbonathaltigen multi**Bic®***-Lösung gleicht dies aus.



* Gekürzte Verschreibungsinformationen am Ende dieser Broschüre

3.3 Dialyselösungen (Ci-Ca-Dialysat)

Die Ci-Ca®-Protokolle können mit verschiedenen Dialyselösungen durchgeführt werden, deren Zusammensetzung auf die spezifischen Bedürfnisse der regionalen Citrat-Antikoagulation abgestimmt sind (Tabelle 3). Ihre Hauptmerkmale sind angepasste Natrium- und Bicarbonatkonzentrationen, um den mit der Natriumcitratlösung infundierten Überschuss Natriumionen und Pufferbasen auszugleichen. Dialyselösungen für die regionale Citratantikoagulation sind in der Regel calciumfrei, um die niedrige ionisierten Calciumkonzentration im Filter zu erhalten und um zu vermeiden, dass zum Erhalt der Antikoagulation eine erhöhte Citratgabe für die Komplexierung der Calciumionen notwendig wird.[2,20,38]

Da Citrat auch Magnesiumionen bindet, ist die Magnesiumkonzentration im Ci-Ca-Dialysat leicht erhöht, um das gegenüber Standard-Dialyselösungen erhöhte Risiko einer Hypomagnesiämie zu verringern.[38] Die CKRT entfernt auch effizient Phosphat aus dem Blut des Patienten, was das Risiko einer klinisch relevanten Hypophosphatämie erhöht.[41,42] Die Ci-Ca -Dialysat Plus-Lösung liefert Phosphat im Bereich der physiologischen Serumkonzentration.[43] Solche phosphathaltigen Lösungen sollen die Phosphatentfernung begrenzen, das Risiko einer Hypophosphatämie verringern und eine eventuell notwendige Phosphatsubstitution unnötig machen.[44] Ci-Ca-Dialysat K2 Plus und K4 Plus können als Dialyselösungen für alle Ci-Ca® Protokolle verwendet werden.[43]

Alle Ci-Ca-Dialysatlösungen (Produktabbildung siehe S. 2) enthalten Glukose in einer Konzentration, die dem Normalbereich im Blut entspricht.[43,45] Dialyselösungen mit einem solchen Glukosegehalt begrenzen Glukoseverluste.[46]

	Ci-Ca Dialysat K2	Ci-Ca Dialysat K4	Ci-Ca Dialysat K2 Plus	Ci-Ca Dialysat K4 Plus
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 mol/l	0,75 mol/l	1,0 mmol/l	1,0 mmol/l
Chlorid	116,5 mol/l	118,5 mol/l	115,75 mol/l	117,75 mol/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

Tabelle 3: Übersicht Ci-Ca-Dialysat K2/K4 und Ci-Ca-Dialysat K2/K4 Plus – Dialyselösungen für die Anforderungen der Ci-Ca®-Therapie



3.4 Substitutionslösung (multiBic®*)

Das Ci-Ca® postCVVHDF-Protokoll wurde für die Verwendung der bicarbonatgepufferten, calciumhaltigen multi**Bic**®*-Hämofiltrationslösungen konzipiert; die verfügbaren Zusammensetzungen sind Tabelle 4 zu entnehmen. Die multi**Bic**®*-Lösung wird in Postdilution nach dem Filter verabreicht, um eine zusätzliche konvektive Blutreinigung zu ermöglichen.

	multi**Bic**® **kaliumfrei**	multi**Bic**® **2 mmol/l mit Kalium**	multi**Bic**® **3 mmol/l mit Kalium**	multi**Bic**® **4 mmol/l mit 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 mol/l	0,50 mol/l	0,50 mol/l	0,50 mol/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

Tabelle 4: Übersicht über multi**Bic**®, bicarbonatgepufferte Lösung für Hämofiltration und Hämodialyse

* Gekürzte Verschreibungsinformationen am Ende dieser Broschüre

3.5 Calciumlösung (Calrecia®* 100 mmol/l, Lösung zur Infusion)

Bei der regionalen Citratantikoagulation wird Calcium sowohl in Form von ionisiertem Calcium als auch von Calcium-Citrat-Komplexen aus dem Effluent entfernt.[2] Zur Aufrechterhaltung einer neutralen Calciumbilanz bei der regionalen Citratantikoagulation muss Calcium im Allgemeinen substituiert werden.[17,20,38]

Die multi**Filtrate**PRO substituiert Calcium automatisch proportional zum Effluent. Der Benutzer stellt das Calcium/Effluent-Verhältnis in mmol Ca^{2+} pro Liter Effluent so ein, wie es für die angestrebte systemische ionisierte Calciumkonzentration erforderlich ist (siehe Kapitel 5.4).[17] Die Konzentration der verwendeten Calciumlösung muss zunächst in den internen Speicher der multi**Filtrate**PRO eingegeben werden. Es wird dringend empfohlen, immer die gleiche Calciumkonzentration zu verwenden, um Verwechslungen in der täglichen Routine zu vermeiden, die zu einer Über- oder Unterversorgung mit Calcium führen können.[17]

Calrecia®* 100 mmol/l Infusionslösung ist gebrauchsfertig und für die Verwendung zur regionalen Citratantikoagulation zugelassen.[47] Sie eignet sich gut für die Verwendung mit der multi**Filtrate**PRO. Im Allgemeinen verringern gebrauchsfertige Beutel auch den Arbeitsaufwand und das Kontaminationsrisiko bei der Zubereitung von Infusionslösungen vor Ort.[48] Der SecuNect®-Konnektor der Calrecia®*-Beutel passt nur auf das entsprechende Gegenstück und nicht auf Standardkonnektoren. Dadurch werden Verwechslungen und eine unbeabsichtigte Verabreichung dieser Calciumlösung verhindert.



* Gekürzte Verschreibungsinformationen am Ende dieser Broschüre

4

Auswahl der geeigneten Ci-Ca®-Therapieoption

In diesem Kapitel werden Informationen zu den drei verfügbaren Therapieoptionen – Ci-Ca® CVVHD, Ci-Ca® postCVVHDF und Ci-Ca® EMiC® 2 – vorgestellt, um für jeden Patienten die Auswahl der am besten geeigneten Therapie zu erleichtern. Bei der Wahl der Therapie sollte der Zustand des Patienten und die Komplexität der Behandlung berücksichtigt werden.

Die **Ci-Ca® CVVHD** ist die Standardmethode für die regionale Ci-Ca®-Antikoagulation unter Verwendung des Ultraflux® AV 1000 S Filters. Seit ihrer Einführung wurden umfangreiche klinische Erfahrungen mit der Ci-Ca® CVVHD veröffentlicht, und ihre Eignung für die Mehrzahl der Patienten, die eine CKRT benötigen, wurde belegt.[8,12,14,15,18–21,24]

Ci-Ca® CVVHD bietet die folgenden Vorteile:

- Die erforderliche Wirksamkeit der CKRT, laut KDIGO-Empfehlung für einen Effluent-Fluss von 20-25 ml/kg/h kann mit relativ niedrigen Blutflüssen erreicht werden (z. B. 100 ml/min Blutfluss in Kombination mit einem Dialysatfluss von 2.000 ml/h), was die Verwendung von vergleichsweise kleinlumigen Kathetern ermöglicht.[3,17]
- Der diffusive Transport von gelösten Stoffen, wie er bei der Ci-Ca® CVVHD angewandt wird, geht mit einer längeren Filterstandzeit einher, verglichen mit dem ausschliesslich konvektiven Transport von gelösten Stoffen oder einer Kombination aus beidem.[8,49] Somit trägt die Wahl der CVVHD als CKRT-Methode zu einer höheren Filterlebensdauer bei.
- Ein geringerer Blutfluss reduziert die Menge an Citrat, die für die regionale Antikoagulation erforderlich ist, und die damit verbundene metabolische Belastung, was insbesondere für Patienten mit gestörtem Citratstoffwechsel von Bedeutung ist.[17,27,28,34]
- Bei der Ci-Ca® CVVHD findet keine signifikante Prädilution statt, so dass die volle Effizienz der CKRT-Flüssigkeit erzielt werden kann.[35]
- Längere Filterstandzeit mit Ci-Ca® im Vergleich zu Heparin.[12,15]

Aufgrund der spezifischen klinischen und praktischen Eigenschaften von Ci-Ca® CVVHD ist sie für die meisten Patienten geeignet, die eine CKRT benötigen.



Die **Ci-Ca® EMiC® 2**-Therapieoption kombiniert die bewährte Ci-Ca® CVVHD-Therapie mit einer effektiven diffusiven Entfernung von Mittelmolekülen durch den Einsatz des Ultraflux® EMiC® 2 mit einer offeneren Filtermembran.[17,26–28]

In einem diffusiven Therapiemodus sind Filter mit grosser Oberfläche, Membranen mit hoher Permeabilität und Filter mit langen Kontaktzeiten des Dialysats mit einer höheren Clearance der Mittelmoleküle verbunden.[35,50,51] Alle drei Aspekte wurden bei der Entwicklung des Ultraflux® EMiC® 2 Hämofilters berücksichtigt und umgesetzt.[51] Anders als bei CKRT-Modi, die eine beträchtliche konvektive Clearance beinhalten, ist der Albuminverlust mit Ultraflux® EMiC® 2 klinisch vernachlässigbar.[26–28]

Ci-Ca® postCVVHDF nutzt die multi**Bic®***-Substitutionslösung und verwendet denselben Ultraflux® AV 1000 S-Hämofilter wie Ci-Ca® CVVHD.[17] Die zusätzliche multiBic®*-Infusion erhöht die Konvektion, was eine Hämokonzentration am Filterausgang von bis zu 20 % ermöglicht.[17] Dadurch erhöht sich die maximal wählbare CKRT-Dosis mit Ci-Ca® postCVVHDF um 50 % im Vergleich zu Ci-Ca® CVVHD.[17] Die erforderliche zusätzliche Substitutionslösung erfordert einen gewissen Mehraufwand bei der Handhabung im Vergleich zu Ci-Ca® CVVHD.[17]

Tabelle 5 (Seite 22) enthält einen Vergleich von Ci-Ca® CVVHD, Ci-Ca® EMiC® 2 und Ci-Ca® postCVVHDF mit einer kurzen Zusammenfassung der Therapieformen, der verwendeten Lösungen, des klinischen Nutzens und der Therapieziele.

Einige klinische Aspekte von Ci-Ca® CVVHD, Ci-Ca® postCVVHDF und Ci-Ca® EMiC® 2 wurden in klinischen Kopf-an-Kopf-Studien verglichen:

Ci-Ca® postCVVHDF erhöht die Standzeit der Dialysefilter im Vergleich zu HDF mit Heparin-Antikoagulation.[52] Dies könnte für Patienten, die eine sehr hohe CKRT-Dosis benötigen, von Vorteil sein.

Ci-Ca® EMiC® 2 verbessert im Vergleich zu Ci-Ca® CVVHD die Entfernung der Zytokine Interleukin 6, 8 und 10 sowie von Myoglobin, ohne den Verlust von Albumin zu erhöhen.[26,27] Auch für Myoglobin, ein potenziell toxisches Zwischenprodukt der Rhabdomyolyse, wurde eine effektivere Entfernung im Vergleich zu Ci-Ca® postCVVHDF nachgewiesen.[28]

* Gekürzte Verschreibungsinformationen am Ende dieser Broschüre

Wichtigste Eigenschaften von Ci-Ca® CVVHD, Ci-Ca® EMiC® 2 und Ci-Ca® postCVVHDF

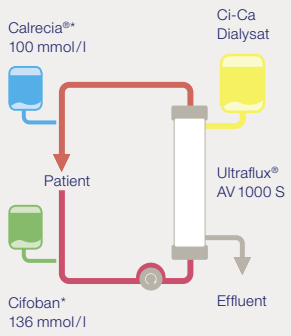
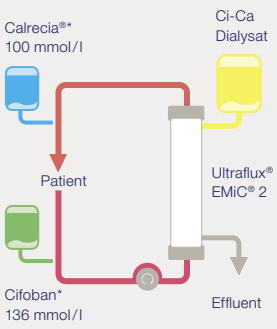
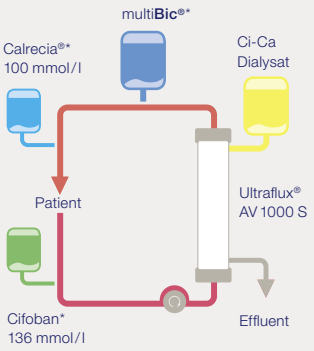
	Ci-Ca® CVVHD	Ci-Ca® EMiC® 2	Ci-Ca® postCVVHDF
Ziel der Therapie	In der Regel geeignet bei AKI (Akute Nierenschädigung)	Erhöhte Clearance von Mittelmolekülen	Zusätzliche Konvektion ermöglicht höhere CKRT-Dosis
Verwendeter Filter und Therapiemodus	Ultraflux® AV 1000 S im Ci-Ca® CVVHD-Modus	Ultraflux® EMiC® 2 im Ci-Ca® CVVHD-Modus	Ultraflux® AV 1000 S im Ci-Ca® postCVVHDF-Modus
Dialyselösungen	Ci-Ca-Dialysat K2/K4 oder Ci-Ca-Dialysat K2/K4 Plus		
Citratlösung	Cifoban 136 mmol/l, Lösung zur Infusion* (entspricht 4 % Natriumcitrat)		
Calciumlösung	Calrecia® 100 mmol/l, Lösung zur Infusion*		
Substitutions-lösung	nicht zutreffend		multi**Bic**®*
Generelle Vorteile	– Hohe Effizienz bei niedrigen Blutflüssen – Funktionalität mit geringen Blutflüssen ermöglicht die Verwendung kleinerer, weniger invasiver Katheter – Der Prädilutionsseffekt im Filter wird minimiert, was zu einer effizienten Nutzung der CKRT-Flüssigkeit führt		
Spezifische Vorteile	– Gut etabliertes Standard-protokoll	– Gut etabliertes Standard-protokoll – Kann klinisch sinnvoll sein, z. B. bei Sepsis oder Rhabdomyolyse	– 50 % höhere Gesamt-CKRT-Flüssigkeitsapplikation möglich, was eine höhere CKRT-Dosis ermöglicht – Kann klinisch sinnvoll sein, z. B. bei stark intoxikierten Patienten
			

Tabelle 5: Wichtigste Eigenschaften von Ci-Ca® CVVHD, Ci-Ca® EMiC® 2 und Ci-Ca® postCVVHDF

* Gekürzte Verschreibungsinformationen am Ende dieser Broschüre

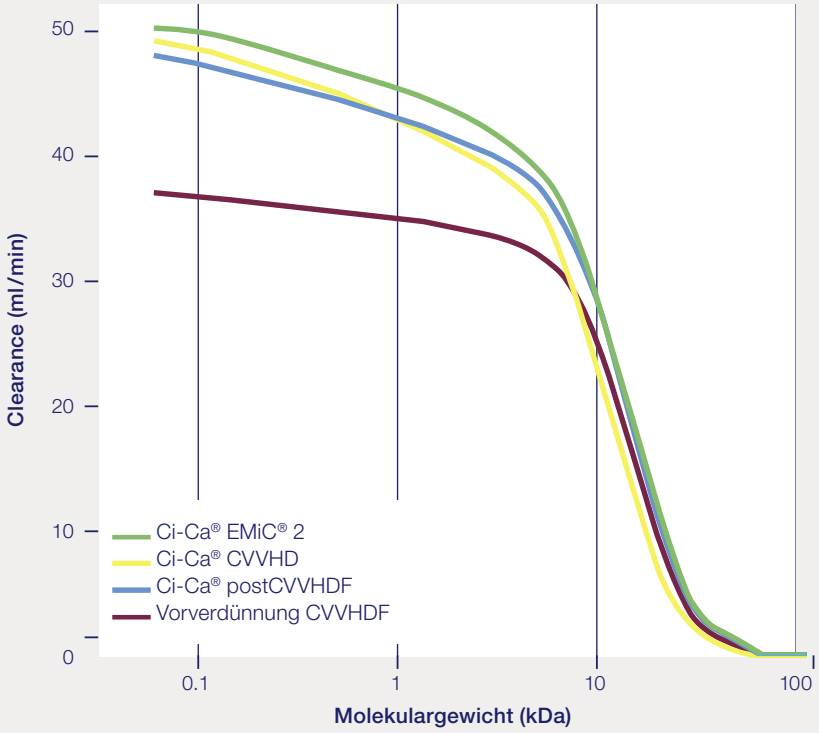


Abbildung 6: Schematische Wirkprofile verschiedener Behandlungsmodalitäten mit demselben Gesamtfluss der CKRT-Lösung (3 l/h): Ci-Ca® CVVHD, Ci-Ca® EMiC® 2, Ci-Ca® postCVVHDF und ein CVVHDF-Setup mit Prädilution zum Vergleich, das repräsentativ für die Verwendung einer citratgepufferten Hämofiltrationslösung ist. Die Kurven basieren auf *In-vitro*-Daten und wurden gemäss der Standardtheorie des Transports gelöster Stoffe durch semipermeable Membranen in der Dialyse und Hämofiltration modelliert.[53–56]

Abbildung 6 vergleicht die zu erwartende Wirksamkeit von Ci-Ca® CVVHD, Ci-Ca® EMiC® 2, Ci-Ca® postCVVHDF und einem CVVHDF-Setup mit Prädilution mit demselben Gesamt-Lösungsfluss der CKRT von 3 l/h, unterschiedlichen anteiligen Dialysat- und Substituatflüssen sowie Blutflüssen entsprechend den etablierten Protokollen. Die Prädilutions-CVVHDF wird mit citratgepufferter Hämofiltrationslösung durchgeführt (Dialysatfluss 1,5 l/h, Substituatfluss 1,5 l/h), der Blutfluss wird mit 120 ml/min angenommen, was einer angemessenen Citratdosis entspricht (z. B. 18 mmol/l Citratkonzentration entsprechend einer Citratdosis von 3,75 mmol/l).[57] Die Kurven basieren auf *In-vitro*-Daten und wurden in Übereinstimmung mit der Standardtheorie zum Transport gelöster Stoffe durch semipermeable Membranen in Dialyse und Hämofiltration modelliert.[53–56]

Die Ci-Ca® EMiC® 2-Therapie hat das höchste Clearance-Profil aller hier verglichenen Therapiesetups – kleine und Mittelmoleküle werden effizient eliminiert.[27,28] Die Entfernung von Mittelmolekülen ist bei Ci-Ca® EMiC® 2 etwas höher als bei Ci-Ca® postCVVHDF, wobei beide Therapien die Clearance der Mittelmoleküle durch Ci-Ca® CVVHD übertreffen (siehe Abbildung 6).

Bei konstantem Gesamtfluss der CKRT-Lösung liefert ein CVVHDF-Setup mit Prädilution erwartungsgemäss eine geringere Clearance und führt zu einer geringeren Wirksamkeit im Vergleich zu Setups, bei denen eine relevante Prädilution vermieden wird.[58–60] Eine erhebliche Prädilution verringert die erzielte Clearance und erfordert eine Kompensation, indem ein höherer Effluent-Fluss vorgegeben wird, um die beabsichtigte CKRT-Dosis zu erzielen. In der klinischen Praxis erfordert die Effluent-Dosierung bei CKRT-Modi mit einer bedeutenden Prädilution einen Korrekturfaktor, der diesen Effekt abdeckt.[60] So wurde in einer Studie, in der eine 18 mmol/l Citratlösung verwendet wurde, die vorgegebene CKRT-Dosis um 20 % erhöht, um den Prädilutionseffekt zu kompensieren.[59] Bei der Ci-Ca® CVVHD gibt es keine nennenswerten Prädilution, wodurch bei Verwendung von CVVHD als CKRT-Modus eine effiziente Applikation der CKRT-Flüssigkeit erfolgt.[35]


FRESENIUS MEDICAL CARE
FRESENIUS MEDICAL CARE
10 L
Filtrate bag
~Volume litres

5

Standardverfahren der multi**Filtrate**PRO mit Ci-Ca®-Therapie

Die regionale Citrat-Antikoagulation (RCA) wird in der AKI-Leitlinie für die Antikoagulation bei CKRT empfohlen.[3] Es ist wichtig, sowohl den Säure-Basen- als auch den Elektrolytstatus des Patienten genau zu überwachen und zu kontrollieren, um die Entwicklung von Entgleisungen zu verhindern.[2]

Dieser Ansatz erleichtert die frühzeitige Erkennung und rechtzeitige Korrektur von sich entwickelnden Stoffwechselstörungen oder Verschiebungen im Elektrolytstatus. Alle relevanten Flüsse sowie die Laborparameter sollten in einem Behandlungsprotokoll dokumentiert werden.

Die multi**Filtrate**PRO kann mit dem multi**Filtrate**PRO HL7-Connector ausgestattet werden, der die Gerätekommunikation mit einem Standard-HL7-Protokoll ermöglicht.[17] Dies vereinfacht die Integration in die IT-Infrastruktur auf der Intensivstation, wie z. B. Patientendatenmanagementsystemen (PDMS) oder elektronische Patientenakten (Electronic Medical Records/EMS). Für die Einbindung kann ein HL7-Treiber erforderlich sein. Die Integration von Behandlungsdaten in IT-Systeme kann die digitale Erfassung und Interpretation des angewandten Therapieprotokolls erleichtern.[61]

Wirksame Behandlungsstrategien bei gestörtem Säure-Basen- und Elektrolytstatus werden in diesem und dem folgenden Kapitel erörtert.

5.1 Einstellung des Citrats für eine regionale Antikoagulation

Im Ci-Ca®-System wird die Citratinfusion, die zur regionalen Antikoagulation benötigt wird, durch Wahl der Citratdosis eingestellt. Die Citratdosis ist die Menge Citrat in mmol, die pro Liter behandeltem Blut, das durch den extrakorporalen Kreislauf fliesst, infundiert wird.[17] Auf diese Weise entspricht die Citratdosis mit der multi**Filtrate**PRO direkt dem gewünschten Effekt, d. h. der Antikoagulation des Blutes im extrakorporalen Kreislauf.[17,38] Bei einer Änderung des Blutflusses hält das Ci-Ca®-System die Citratdosis durch automatische Anpassung des Zuflusses der Citratlösung konstant; ändert der Anwender die Citratdosis, wird der Zufluss der Citratlösung angepasst, während der Blutfluss konstant gehalten wird.[17]

Die Sicherheitsfunktionen der multi**Filtrate**PRO schützen vor Über- und Unterdosierung von Citrat: Die Citratpumpe hält automatisch an, wenn die Blutpumpe stoppt, z. B. aufgrund von Katheterproblemen oder Druckalarmen.[17] Andererseits arbeitet die Citratpumpe bei Bilanzierungsalarmen und Beutelwechseln, wenn es sich nicht um Citratbeutel handelt, noch etwa zehn Minuten lang weiter, um die Antikoagulation im extrakorporalen Kreislauf aufrecht zu halten.[17] Um ineffektive oder ungeeignete Einstellungen mit einer unerwünscht hohen systemischen Citratbelastung zu vermeiden, verfügt die multi**Filtrate**PRO ausserdem über voreingestellte Sicherheitsgrenzen (max. Blutfluss 200 ml/min, Citratdosis 2,0 – 6,0 mmol/l).[17]

Die empfohlene Anfangseinstellung für Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2 ist eine Citratdosis von 4,0 mmol pro Liter behandeltes Blut und für Ci-Ca® postCVVHDF 5,0 mmol pro Liter behandeltes Blut.[17] Wenn der systemische ionisierte Calciumspiegel des Patienten im Normbereich liegt, wird der Zielbereich für Post-Filter-ionisiertes Calcium (für Ci-Ca® CVVHD\/Ci-Ca® EMiC® 2: 0,25 – 0,34 mmol/l, für Ci-Ca® postCVVHDF: 0,20 – 0,29 mmol/l) häufig bereits mit den vorgeschlagenen Standardeinstellungen für Citrat oder nach einer geringfügigen Anpassung während der ersten Behandlungsphase erreicht.[17,22,30]

Zur Überwachung des ionisierten Calciums im extrakorporalen Kreislauf kann die Post-Filter-Probenahmestelle in der Rückgabeleitung verwendet werden.[17] Sie befindet sich stromabwärts des Hämofilters und stromaufwärts der Infusionsleitungen für die Calcium- und Substitutionslösungen (Abbildung 7).

Eine erste Kontrolle des Post-Filter-ionisierten Calciums sollte wenige Minuten nach Beginn der Behandlung durchgeführt werden, um eine angemessene Antikoagulation sicherzustellen und die korrekte Einstellung zu bestätigen.[17] Anwender sollten sich bewusst sein, dass die gemessenen Absolutwerte des Post-Filter-ionisierten Calciums vom verwendeten Testsystem abhängen.[31] Veränderungen des ionisierten Calciums im Laufe der Zeit sind für die klinische Situation aussagekräftiger als die Absolutwerte. Weitere Kontrollen des Post-Filter-ionisierten Calciums sollten routinemässig alle sechs bis acht Stunden und je nach klinischer Notwendigkeit durchgeführt werden.[17] Unter stabilen Bedingungen sind Kontrollen alle 8 bis 12 Stunden ausreichend.[17]

Nach Anpassung der Citratdosis sollten die Werte des Post-Filter-ionisierten Calciums innerhalb weniger Minuten überprüft werden, da fünf Minuten im Allgemeinen für einen kompletten Austausch des Blutes im extrakorporalen Kreislauf ausreichen.[17] Die Abbildungen 2A und 2B (Seite 8) zeigen eine etablierte klinische Routine, die auf mehr als 15 Jahren klinischer Erfahrung beruht.[22]



Abbildung 7: multi**Filtrate**PRO mit hervorgehobener Post-Filter-Probeentnahmestelle im Rücklauf zur Überprüfung der korrekten Citratdosis anhand ihres Effektes auf das ionisierte Calcium

5.2. Dialysedosis und Serumbicarbonatkonzentration

Die aktuellen AKI-Leitlinien empfehlen die Verschreibung der Nierenersatztherapie auf Grundlage des Körpergewichts eines Patienten, was bedeutet, dass bei einem höheren Körpergewicht eine höhere Dialysedosis erforderlich ist.[3,6] Diese Entscheidung sollte in jedem Fall auf der Grundlage des klinischen Bildes getroffen werden.[6]

Tabelle 1 (Seite 7) zeigt Beispiele für Behandlungseinstellungen mit unterschiedlichen Dialysedosierungen. Höhere Blut- und Dialysatflüsse sind innerhalb eines sinnvollen Bereichs möglich, solange die Proportionalität aller Flüsse berücksichtigt wird.[14,20]

Die Abbildungen 4A und 4B (Seite 11) zeigen die theoretisch erwartbaren Serumbicarbonatkonzentrationen für verschiedene Kombinationen von Dialysat und Blutfluss in Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2 oder Ci-Ca® postCVVHDF, die mit den vorgeschlagenen Anfangseinstellungen in Tabelle 1 übereinstimmen.

Bei der Verschreibung einer Ci-Ca®-Therapie sollte zunächst der Dialysatfluss definiert werden (Abbildung 8A Schritt 1) – er hat einen grossen Einfluss auf die Effektivität. Danach sollte die angestrebte Serumbicarbonatkonzentration (Abbildung 8A Schritt 2) ausgewählt werden, die mit dem entsprechenden Blutfluss korreliert (Abbildung 8A Schritt 3).[17]

Falls ein festgelegter Blutfluss erzielt werden soll (Abbildung 8B Schritt 1), entspricht die angestrebte Serumbicarbonatkonzentration (Abbildung 8B Schritt 2) dem jeweiligen Dialysatfluss (Abbildung 8B Schritt 3).[17] Die in Tabelle 1 (Seite 7) vorgeschlagenen Kombinationen sind Beispiele mit einer angestrebten Bicarbonatkonzentration von ca. 24 mmol/l. **Anwender sollten sich darüber im Klaren sein, dass ein falsches Verhältnis von Dialysat- zu Blutfluss (Abbildung 8C Flusseinstellungen 1 und 2) zur Entwicklung einer Alkalose (Abbildung 8C Schritt 3) oder Azidose führen kann.**[17] Die Serumbicarbonatkonzentration kann durch Änderung des Dialysat- oder des Blutflusses angepasst werden (Abbildungen 9A und 9B).[21]

Die Serumbicarbonatkonzentration des Patienten muss regelmässig kontrolliert werden. Da die Veränderungen des Säure-Basen-Stoffwechsels langsam vonstatten gehen, reicht es bei stabilen Patienten in der Regel aus, das Serumbicarbonat alle sechs bis acht Stunden zu messen.[17] Da die mit der CKRT zugeführten Mengen an Citrat und Bicarbonat im Verhältnis zum effektiven Verteilungsvolumen des Bicarbonats im Patienten gering sind, dauert es mehrere Stunden, bis die Auswirkung eines veränderten Verhältnisses von Dialysat- zu Blutfluss vollständig sichtbar wird.[17,21]

Metabolische Alkalose

Säure-Basen-Störungen sind bei kritisch kranken Patienten häufig, und die Akkumulation von Citrat zählt dazu.[62] Ein Netto-Citratüberschuss und eine unzureichende Trinatriumcitrat-Gabe sind weitere mögliche Ursachen für Säure-Basen-Störungen während der regionalen Citratantikoagulation und sollten in Betracht gezogen werden, bevor die regionale Citratantikoagulation wegen einer vermuteten Citratakkumulation unterbrochen wird.[34]

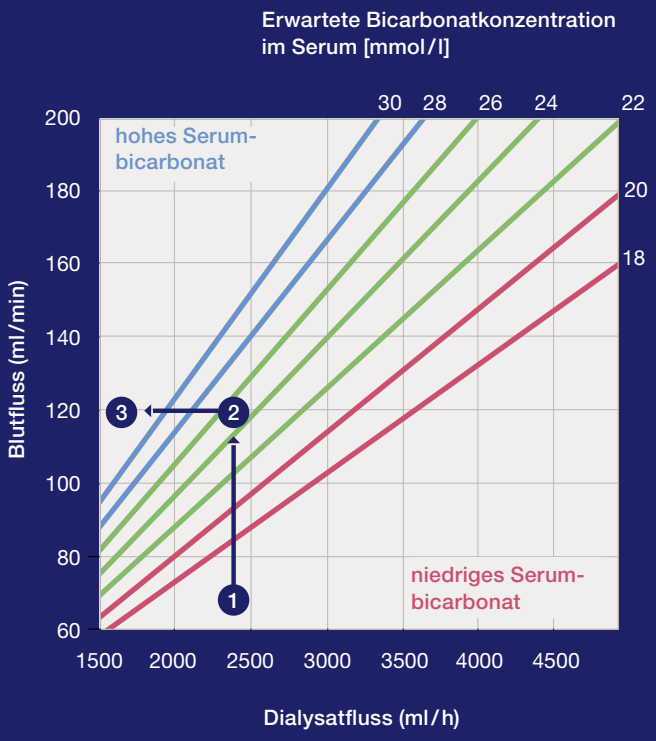
Obwohl ein grosser Teil des infundierten Citrats direkt über das Effluent entfernt wird, gelangt Citrat in beträchtlichen Mengen in den systemischen Kreislauf.[2] Daher kann eine metabolische Alkalose aus einer unzulässig hohen Infusion von Citrat resultieren, das als Pufferbase wirkt.[34,39]

Insgesamt ergibt die Verstoffwechselung jedes den systemischen Kreislauf infundierten, dreifach negativ geladenen Citrat-Ions, drei einfach negativ geladene Bicarbonat-Ionen.[39] Diese aus dem Citrat-Stoffwechsel generierte Bicarbonatmenge wird in allen Ci-Ca®-Protokollen berücksichtigt. Dies ist insbesondere der Grund, warum Ci-Ca Dialysat K2/K4 und Ci-Ca Dialysat K2/K4 Plus im Vergleich zu Standard-CKRT-Lösungen eine geringere Bicarbonatkonzentration aufweisen.[44]

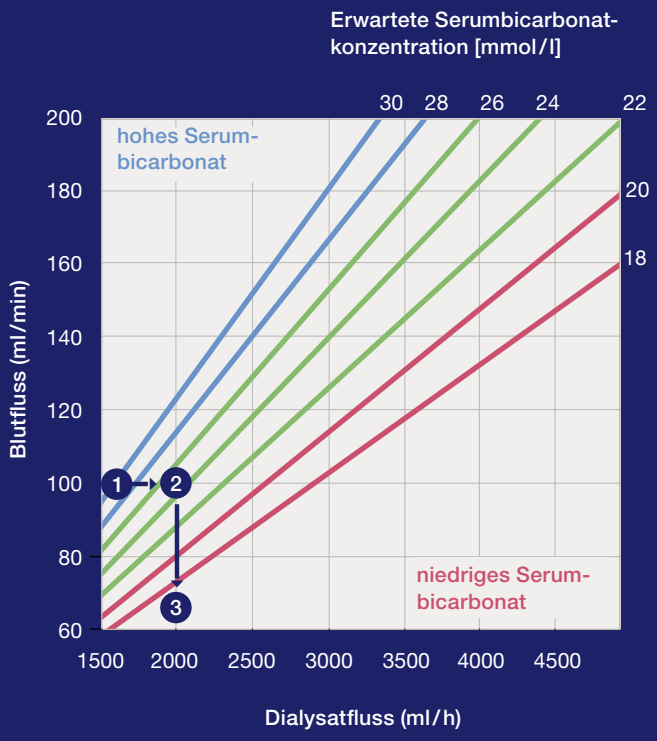
Dennoch können einige Patienten während der CKRT eine metabolische Alkalose entwickeln. Das Auftreten einer metabolischen Alkalose in Kombination mit einer Hypercalcämie oder einem niedrigen Calcium-Substitutionsbedarf (z. B. Calciumdosis unter 1,3 mmol/l) und einer erhöhten Natriumkonzentration im Serum könnte auf eine Membranbelegung der inneren Oberfläche der Hohlfasern im Hämofilter hindeuten; Einzelheiten siehe Kapitel 6.2.[17,63] Im Falle einer Membranbelegung wird ein Filterwechsel empfohlen.[39]

Tritt eine metabolische Alkalose ohne die im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Elektrolytverschiebun-

A



B



gen auf, kann eine Neuanpassung des Verhältnisses von Dialysat- zu Blutfluss in Betracht gezogen werden.[14] Einer isolierten metabolischen Alkalose während der regionalen Citratantikoagulation kann durch eine Erhöhung des Dialysatflusses bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung des Blutflusses oder alternativ durch eine Reduzierung des Blutflusses bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung des Dialysatflusses entgegengewirkt werden (Abbildung 9A, Seite 30).[14] Wenn der Blutfluss verringert wird, reduziert die multi**Filtrate**PRO automatisch die infundierte Citratmenge, so dass weniger Citrat in den systemischen Kreislauf gelangt und zu Bicarbonat metabolisiert wird.[17] Ein Blutfluss unter 80 ml/min sollte jedoch generell vermieden werden.[17]

Es ist wichtig, den Säure-Basen-Status genau zu überwachen, wenn Anwender Säure-Basen-Störungen korrigieren wollen, bei denen das Verhältnis von Dialysat- zu Blutfluss wesentlich von 33 % abweicht (oder „20:1“, wenn man die Zahlenwerte von Dialysat- und Blutfluss betrachtet).[21] Wenn sich der Säure-Basen-Status zu normalisieren beginnt, sollte erwogen werden, das Verhältnis von Dialysat- zu Blutfluss wieder auf den Standardwert von 33 % zu ändern.

Häufige Unterbrechungen der Dialyse aufgrund von Alarmen und das Umschalten in den „Pflegemodus“ können zu einer ungewollt hohen Citratbelastung führen.[17]

Die behandelnde Ärztin bzw. der behandelnde Arzt sollte sich auch darüber im Klaren sein, dass Säure-Basen-Störungen bei Intensivpatienten zahlreiche nicht renale Ursachen haben können.[64] Tatsächlich sind die meisten Säure-Basen-Veränderungen im Zusammenhang mit der regionalen Citratantikoagulation unerhebliche Ereignisse.[15]

Wenn bei der Ci-Ca® postCVVHDF-Modalität der Blutfluss zur Korrektur der metabolischen Alkalose reduziert wird, muss der Substituatfluss kontrolliert werden, um eine Überschreitung der empfohlenen maximalen Hämokonzentration von 20 % zu vermeiden.[17] Alternativ kann der Dialysatfluss zur Korrektur der metabolischen Alkalose erhöht werden.[17] Die Erhöhung des Dialysatflusses führt zu einer erhöhten Clearance von Bicarbonat und Citrat aus dem Blut über den Hämofilter.[9]

Kurze Zusammenfassung:

Eine isolierte metabolische Alkalose kann durch Verringerung des Blutflusses oder Erhöhung des Dialysatflusses korrigiert werden.

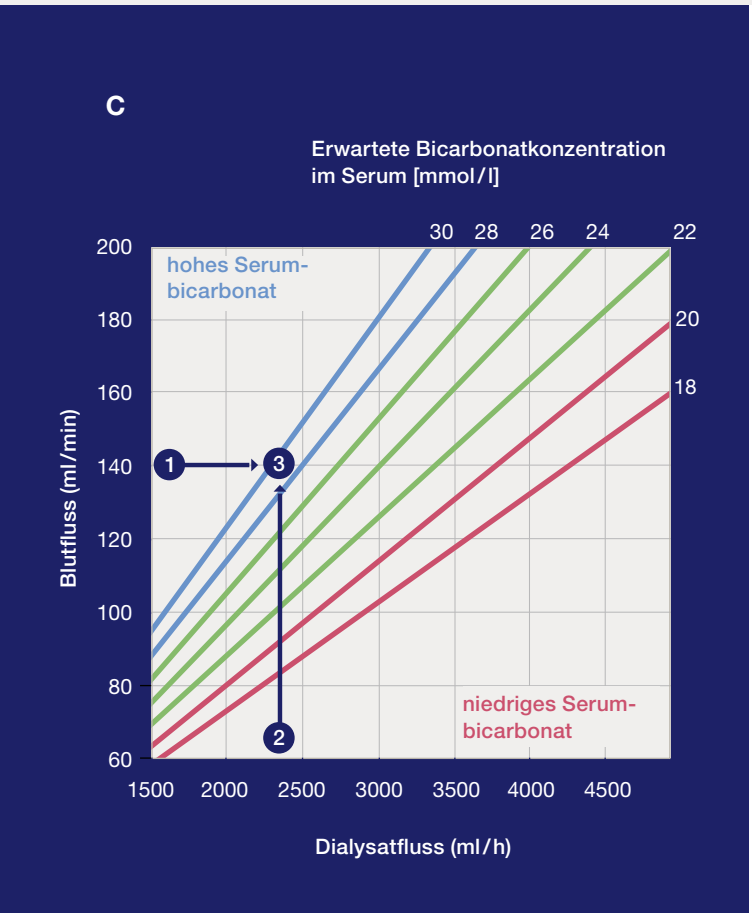


Abbildung 8: Visualisierung der Abhängigkeit von Blut- und Dialysatfluss bei der Ci-Ca® CVVHD- bzw. Ci-Ca® EMiC® 2 und dem Säure-Basen-Status und Möglichkeiten der Anpassung bzw. des Ausgleichs. Die Basisgrafik entspricht der Abbildung 4A, weitere Erläuterungen siehe dort. Für Ci-Ca® postCVVHDF-Anwendungen gelten die Erläuterungen analog, hier ist das spezielle Diagramm in Abbildung 4B zu beachten. Eine ausführliche Erläuterung der einzelnen Diagramme findet sich im Text.

Metabolische Azidose

Eine metabolische Azidose während der regionalen Citratantikoagulation kann auftreten, wenn zu viele Pufferbasen in das Effluent filtriert werden.[21] Da die Bicarbonatkonzentration in Ci-Ca Dialysat K2/K4 und Ci-Ca Dialysat K2/K4 Plus 20 mmol/l beträgt und damit unter dem physiologischen Wert von 24 ± 2 mmol/l liegt, entfernt die Dialyse gegen diese Lösungen effektiv Pufferbasen, hauptsächlich Citrat, aber auch Bicarbonat, aus dem Blut.

Eine metabolische Azidose kann auch als Folge einer Citratakkumulation auftreten.[9] Da eine metabolische Azidose verschiedene Ursachen haben kann und die Citratkonzentration keine Standard-Labormessung ist, kann eine Citratakkumulation einfacher anhand von Störungen der Calciumhomöostase beurteilt werden. Einzelheiten zum Nachweis von und zur Reaktion auf eine Citratakkumulation siehe Kapitel 6.3.[65]

Um die Auswirkungen auf die Serumbicarbonatkonzentration zu Beginn der Ci-Ca® -Therapie zu reduzieren, sollten Blut- und Dialysatfluss normalerweise gemäss Tabelle 1 (Seite 7) oder in komplexen Situationen von der Ärztin bzw. dem Arzt anhand der Diagramme in den Abbildungen 4A und 4B (Seite 11) ausgewählt werden.

Wenn Patienten während der regionalen Citratantikoagulation eine metabolische Azidose entwickeln und eine Citratakkumulation ausgeschlossen werden kann, ermöglicht das Ci-Ca®-Flüssigkeitsmanagement die Korrektur der Säure-Basen-Störung durch Anpassung nur eines Flussparameters. Eine Möglichkeit ist die Senkung des Dialysatflusses, wie in Abbildung 9B (Seite 30) dargestellt. Eine Verringerung des Dialysatflusses verringert die Clearance von Bicarbonat und Citrat aus dem Blut über den Hämofilter und erhöht so die dem Patienten reinfundierten Pufferbasen. Alternativ kann die metabolische Azidose durch eine Erhöhung des Blutflusses und damit auch der Citratbeladung kompensiert werden, was zu einer höheren metabolischen Bildung von Bicarbonat führt (Abbildung 9B, Seite 30).[34,38]

Kurze Zusammenfassung:

Wenn die metabolische Azidose nicht durch eine Citratanreicherung verursacht wird, kann sie durch Erhöhung des Blutflusses oder Verringerung des Dialysatflusses korrigiert werden.

5.3 Ci-Ca® postCVVHDF: Anpassung des Substituatflusses

Um Clogging zu vermeiden, sollte die Hämokonzentration am Ausgang des Hämofilters in der Regel 20 % nicht überschreiten.[17] Solange diese Grenze von 20 % Hämokonzentration nicht überschritten wird, sollte der Substituatfluss mit 17 % (1/6 des Blutflusses) proportional zum Blutfluss sein.[17] Da bei der multi**Filtrate**PRO unterschiedliche Einheiten für Substituatfluss (ml/h) und Blutfluss (ml/min) verwendet werden, entspricht dies einem Zahlenverhältnis von 10:1.[17]

Wird der Grenzwert von 20 % für die Hämokonzentration am Filterausgang (UF/BF-Verhältnis) überschritten (z. B. aufgrund einer hohen Netto-Ultrafiltrationseinstellung), wird empfohlen, den Substituatfluss entsprechend zu reduzieren.[17] Steigt das UF/BF-Verhältnis über 20 %, wird dies auf dem Bildschirm der multi**Filtrate**PRO angezeigt.

Bei Ci-Ca® postCVVHDF sollte der Säure-Basen-Status des Patienten vorzugsweise durch Änderung des Verhältnisses von Dialysat zu Blutfluss eingestellt werden (siehe Kapitel 5.2).[17] Es ist zu beachten, dass der Substituatfluss mit multi**Bic**®* (das 35 mmol/l Bicarbonat enthält, was nahe an der theoretisch zu erwartenden Gesamtpufferbasenkonzentration im Effluent liegt) nicht geeignet ist, die Serumbicarbonatkonzentration gezielt zu ändern, und daher nicht für diesen Zweck verwendet werden sollte.[17] Daher sollte der Substituatfluss innerhalb des festgelegten Verhältnisses zum Blutfluss gehalten werden, was bedeutet, dass er in der Regel proportional zu jeder Änderung des Blutflusses verändert wird.

* Gekürzte Verschreibungsinformationen am Ende dieser Broschüre

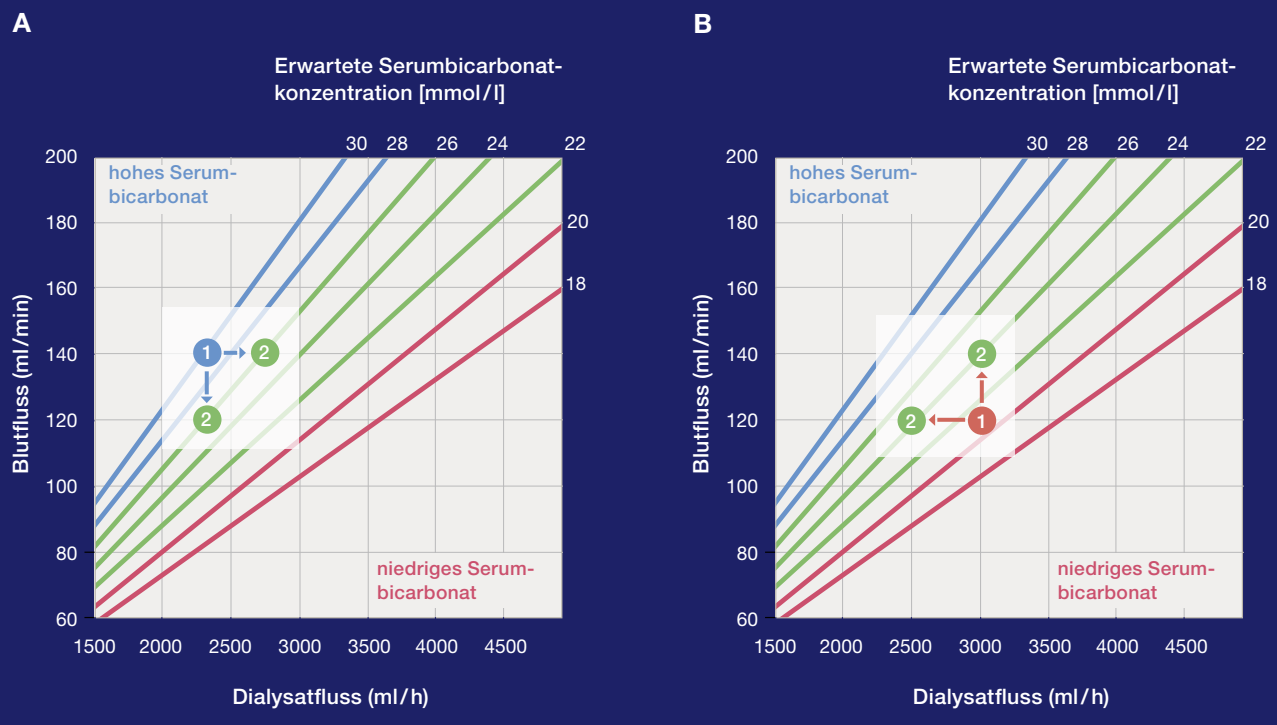


Abbildung 9: Visualisierung der Möglichkeiten bei Ci-Ca® CVVHD- oder Ci-Ca® EMiC® 2, eine isolierte metabolische Alkalose (A) oder eine nicht durch Citratakkumulation verursachte metabolische Azidose (B) durch Dialysat- oder Blutflussanpassungen zu korrigieren. Die Ausführungen gelten analog für Ci-Ca® postCVVHDF, wobei das spezielle Diagramm in Abbildung 4B zu beachten ist.

5.4 Calciumhaushalt und Calciummanagement

Der Serumspiegel des ionisierten Calciums bei der Erstaufnahme ist möglicherweise ein unabhängiger Marker für den klinischen Verlauf bei kritisch kranken Patienten.[66] Daten weisen auch darauf hin, dass erhebliche Veränderungen des Calciumspiegels mit der Sterblichkeit im Krankenhaus assoziiert sind. Dieser Zusammenhang ist U-förmig.[67] Es ist jedoch unklar, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Beobachtungen und dem klinischen Ergebnis besteht.[66,68,69]

Während der regionalen Citratantikoagulation wird eine erhebliche Menge an Calcium über den Hämofilter entfernt, hauptsächlich in Form von Calcium-Citrat-Komplexen.[2]

Ci-Ca Dialysat K2/K4 und Ci-Ca Dialysat K2/K4 Plus enthalten kein Calcium.[33] Daher muss der kontinuierliche Calciumverlust über den Hämofilter durch eine entsprechende Calciuminfusion ausgeglichen werden. Eine fehlende oder unzureichende Calciumsubstitution würde zu einer negativen Calciumbilanz des Patienten führen, und mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer klinisch relevanten Hypocalcämie.[17] Daher ist in der Regel eine Calciumsubstitution erforderlich, um die systemische ionisierte Calciumkonzentration innerhalb des Normbereichs zu stabilisieren.[2,39]

Wenn der Anwender einen Serumspiegel des ionisierten Calciums (iCa) zwischen 0,8 und 1,1 mmol/l anstrebt, kann dies zu einer negativen Calciumbilanz führen, und es ist mit einem Anstieg der Parathormonspiegel (PTH) zu rechnen.[9,70] Wenn der iCa-Serumspiegel innerhalb des physiologischen Bereichs von 1,12–1,20 mmol/l gehalten wird, hat dies im Allgemeinen keinen Einfluss auf den PTH-Spiegel.[68]

Die multi**Filtrate**PRO geht davon aus, dass der Calciumverlust in etwa proportional zum Effluentfluss ist, siehe die Gleichungen in Abbildung 10. Der Anwender stellt die Calciumdosis in mmol Calcium ein, das pro Liter erzeugten Effluents substituiert werden soll. Eine Erhöhung des Dialysatflusses bei gleichbleibender Calciumdosis führt also zu einer entsprechenden Erhöhung des Calciumflusses. Diese Funktion der multi**Filtrate**PRO kompensiert automatisch die erhöhte Calciumentfernung durch den erhöhten Dialysatfluss. Um das Risiko einer unbeabsichtigten Über- oder Unterinfusion von Calcium zu verringern, sind Dialysat- und Calciumpumpe aufeinander abgestimmt: Wenn der Dialysatfluss stoppt, stoppt die Calciumpumpe automatisch, und umgekehrt.[17]

Die empfohlene Anfangsdosis für Calcium beträgt bei allen Ci-Ca®-Protokollen 1,7 mmol/l, was in etwa dem theoretisch zu erwartenden Calciumverlust im Effluent unter Standardbehandlungsbedingungen entspricht.[22] Die Abbildungen 3A und 3B (Seite 9) zeigen Dosierungsschemata für Ci-Ca®-Therapien, um die Calciumsubstitution anzupassen. Anpassungen sind vor allem in der Anfangsphase der Behandlung erforderlich, um eine ausgewogene Calciumsubstitution und eine stabile systemische ionisierte Calciumkonzentration innerhalb des Zielbereichs zu erreichen.[14,30]

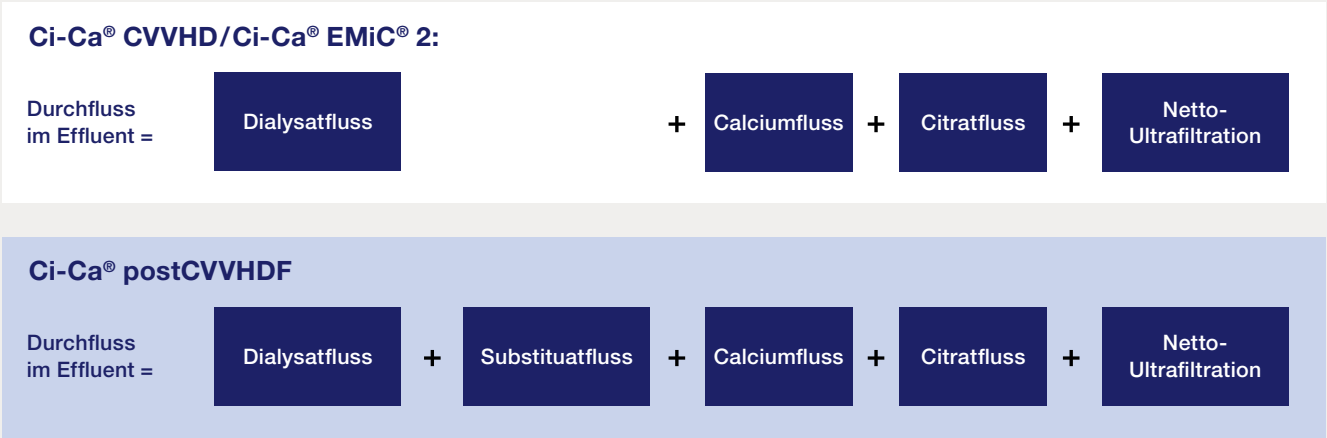


Abbildung 10: Bestandteile des Effluentflusses für Ci-Ca® CVVHD/EMiC®2 und Ci-Ca® postCVVHDF

In der Regel reicht es aus, den systemischen Gehalt an ionisiertem Calcium alle 6 bis 8 Stunden zu überprüfen. Je nach klinischer Situation können häufigere Kontrollen erforderlich sein, z. B. eine zusätzliche frühe Kontrolle zwei bis drei Stunden nach Beginn der Behandlung.[2] Weitere Kontrollen sind bei unerwarteten Änderungen des Patientenstatus erforderlich, wenn diese mit einer Hypo- oder Hypercalcämie einhergehen könnten, oder nach Änderungen der Medikation, die den Serumcalciumspiegel beeinflussen können.

Bei der Beurteilung des Calciumspiegels nach einer Änderung der Dosierung ist zu berücksichtigen, dass sich die Veränderungen der systemischen ionisierten Calciumkonzentration sehr langsam entwickeln.[17,22] Auch wenn erste Veränderungen bereits nach vier Stunden beobachtet werden können, ist dies nur ein Hinweis auf die Geschwindigkeit und Richtung der nachfolgenden Entwicklung. Es kann bis zu 12 Stunden dauern, bis sich eine Änderung der Calciumdosis vollständig auf die systemische ionisierte Calciumkonzentration auswirkt und sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hat.[22] Eine mehrfache Änderung der Calciumdosis innerhalb eines kurzen Zeitraums wird im Allgemeinen nicht empfohlen, da dies zu einer übermässigen Beeinflussung der systemischen ionisierten Calciumkonzentration führen könnte.[17]

Zu beachten ist, dass in den ersten Stunden nach Beginn der regionalen Citratantikoagulation häufig ein leichter Abfall der systemischen ionisierten Calciumkonzentration zu beobachten ist, der sich in der Regel zügig wieder ausgleicht.[17] Dieser anfängliche Rückgang kann als Ergebnis des neuen Gleichgewichts zwischen der systemischen Infusion von Citrat und seiner Metabolisierung interpretiert werden, was zu einem leichten Anstieg der systemischen Citratkonzentration führen sollte.[37] Dieses Citrat wiederum bindet ionisiertes Calcium, was den leichten Rückgang der systemischen Konzentration an ionisiertem Calcium erklärt.[14] Aus diesem Grund sollte eine bestehende Hypocalcämie vor Beginn der regionalen Citratantikoagulation korrigiert werden.[22]

Bei Ci-Ca® postCVVHDF wird Calcium sowohl durch die multi**Bic**®*-Lösung als auch durch die Calciumlösung ersetzt. Um die beiden Calciumquellen zu berücksichtigen, berechnet multi**Filtrate**PRO die erforderliche Gesamtcalciumsubstitution auf der Grundlage des gesamten Effluentflusses, zieht dann die mit der multi**Bic**®*-Lösung zugeführte Menge ab und infundiert die verbleibende Menge mit der Calciumlösung.[17] Daher ist eine Null-Calcium-Substitution mit Ci-Ca® postCVVHDF nicht möglich. Bei Ci-Ca® postCVVHDF können jedoch sehr niedrige Calciumdosen eingestellt werden, um eine negative Calciumbilanz zu erreichen.[17]

Eine systemische ionisierte Hypocalcämie könnte auch auf eine Citratakkumulation hinweisen, siehe Kapitel 6.3, ebenso wie eine systemische Hypercalcämie auf ein Clogging der Filtermembran hinweisen könnte, siehe Kapitel 6.2.

Kurze Zusammenfassung:

Zur Normalisierung von Hyper- und Hypocalcämie ist eine Anpassung der Calciumdosis, wie in den Schemata in Abbildung 3A und 3B vorgeschlagen, eine Option. Dennoch müssen neben der regionalen Citratantikoagulation auch andere mögliche Ursachen in Betracht gezogen werden.

* Gekürzte Verschreibungsinformationen am Ende dieser Broschüre

5.5 Mögliche Auswirkungen auf andere Elektrolyte

Phosphat

Hyper- und Hypophosphatämie sind häufige Elektrolytstörungen bei Intensivpatienten (siehe Kapitel 3.3), doch ist unklar, ob die Hypophosphatämie ein Marker für den Schweregrad der Erkrankung oder ein unabhängiger Risikofaktor ist.[71,72] Ein Rückgang der Serumphosphatwerte kann jedoch eine Citratakkumulation verdecken.[65]

Für Patienten mit dem Risiko, eine Hypophosphatämie zu entwickeln, wurden die phosphathaltige Ci-Ca-Dialysatlösungen K2 Plus und K4 Plus entwickelt.[17]

Natrium

Die Antikoagulation mit dem Ci-Ca®-Protokoll basiert auf der Anwendung von Cifoban* 136 mmol/l. Die vergleichsweise geringen Flüssigkeitsvolumina von Cifoban* 136 mmol/l – mit seiner Natriumkonzentration von 408 mmol/l –, zur Erreichung der erforderlichen Citratdosis für eine zuverlässige Antikoagulation, werden in Kombination mit den natriumarmen Ci-Ca-Dialysaten verabreicht, um die Natriumbelastung auszugleichen und das Risiko einer Hypernatriämie zu verringern.[34] Alle Ci-Ca-Dialysatlösungen haben eine Natriumkonzentration von 133 mmol/l, was nahe am unteren Ende des physiologischen Serumbereichs liegt.[33]

Das Ci-Ca®-Protokoll hat gezeigt, dass das Risiko einer Hypernatriämie in der klinischen Routine gering ist.[24,37] Ein Anstieg der Serumnatriumkonzentration kann auf Clogging hinweisen, die die Entfernung von Cifoban* 136 mmol/l in das Effluent beeinträchtigen kann; siehe Kapitel 6.2. Bei Patienten mit vorbestehender schwerer Hyponatriämie kann das Ci-Ca®-Protokoll zu einer unbeabsichtigt schnellen Korrektur des Serumnatriumspiegels führen.[73] In einer Fallserie wurde dies durch eine Verringerung der Natriumkonzentration im Dialysat und die Infusion von natriumfreien Lösungen wie Dextrose 5 % ausgeglichen.[74]

Magnesium

Des Weiteren kann Citrat proteingebundenes Magnesium in membrandurchlässige Magnesium-Citrat-Komplexe umwandeln.[17] Um das theoretische Risiko einer systemischen Magnesiumdepletion und Hypomagnesiämie zu verringern, enthalten die Ci-Ca-Dialysate K2 und K4 eine erhöhte Magnesiumkonzentration von 0,75 mmol/l und das Ci-Ca-Dialysat K2/K4 Plus eine Magnesiumkonzentration von 1,0 mmol/l.[43,45] Eine Hypomagnesiämie während der regionalen Citratantikoagulation ist jedoch ein seltenes Ereignis.[39]

Kalium

Obwohl Hyperkaliämie eine häufige Indikation für die Akutdialyse ist, kann die Behandlung mit der CKRT die Patienten einer Hypokaliämie aussetzen, die ebenfalls mit einem erhöhten Risiko kardialer Ereignisse verbunden ist.[75] Alle Ci-Ca-Dialysate enthalten mindestens 2 mmol/l Kalium, um das Risiko einer Hypokaliämie zu reduzieren.[43,45] Diese Konzentration steht im Einklang mit den aktuellen klinischen Erkenntnissen zum Umgang mit Hyperkaliämien.[75] Weitere Ci-Ca-Dialysate mit 4 mmol/l Kalium sind verfügbar.

* Gekürzte Verschreibungsinformationen am Ende dieser Broschüre

6

Besondere Situationen bei der klinischen Anwendung einer regionalen Citratantikoagulation

Bei Ci-Ca®-Behandlungen wurden drei Arten von Sondersituationen festgestellt: Clotting trotz regionaler Citratantikoagulation, Clogging und systemische Citratakkumulation. Obwohl sie in der täglichen Routine nur selten auftreten, sollte sich jeder Anwender der Risikofaktoren, Indikatoren und des richtigen Umgangs mit diesen Situationen bewusst sein.

6.1 Clotting trotz regionaler Citratantikoagulation

Bei einigen Patienten wurde trotz korrekt durchgeführter Ci-Ca®-Therapie Clotting beobachtet. Bestimmte klinische Situationen wurden mit Clotting trotz Citrat-Antikoagulation in Verbindung gebracht:

- Patienten mit unerkannter HIT Typ II (Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II), die mit einer systemischen Thrombinfreisetzung einhergeht.[76,78]
- Obwohl der Einfluss klinischer Parameter auf die Filterdurchgängigkeit in einer systematischen Übersichtsarbeit nur schwach ausgeprägt war, wurden in einzelnen Studien signifikante Zusammenhänge berichtet, z. B. für mechanische Beatmung, höheren SOFA-Score, höheren LOD*-Score, höheren systemischen ionisierten Calciumspiegel und erhöhtes Fibrinogen.[77]

Das Grundprinzip der Antikoagulation mit Citrat ist die Komplexierung von ionisiertem Calcium, das für mehrere Aktivierungsschritte in der Gerinnungskaskade erforderlich ist.[9,78] Die gerinnungshemmende Wirkung von Citrat hängt von dem Spiegel des ionisierten Calciums ab.[79] Bei Werten über 0,56 mmol/l hat es nahezu keine Wirkung mehr. Die Wirkung nimmt bei abnehmenden Spiegeln rasch zu und erreicht im Bereich unter 0,33 mmol/l eine vollständige Hemmung der Gerinnung.[79]

Die Wirkung von Citrat bei regionaler Citratantikoagulation ist in erster Linie darauf ausgerichtet, den intrinsischen Weg der Gerinnungskaskade zu hemmen, der aktiviert wird, wenn Blut mit künstlichen Oberflächen wie Dialysefiltern in Berührung kommt.[80]

Es ist wichtig zu bedenken, dass Citrat nicht die gesamte Gerinnungskaskade hemmt. Der Faktor XII, der am Anfang der Kontaktaktivierung steht, wirkt nämlich unabhängig von Calcium.[80] Auch die Thrombinaktivität wird durch die Bindung von Calcium an Citrat nicht wesentlich beeinflusst.[78]

Eine Clotting des extrakorporalen Kreislaufs kann nicht nur die Filterstandzeit beeinträchtigen, sondern erfordert auch zusätzlichen Aufwand für den Austausch des Schlauchsystems und zu einem Blutverlust in Höhe einer Transfusionseinheit roter Blutkörperchen führen.[9]

Wenn trotz ordnungsgemässer Citrat-Antikoagulation Gerinnung auftritt:

- Überprüfen Sie, ob das Post-Filter ionisierte Calcium im gewünschten Bereich liegt und ob die eingesetzte Citratdosis nicht ungewöhnlich niedrig ist.
- Überprüfen Sie den Patienten auf eine nicht erkannte HIT Typ II.[76,78]
- Erwägen Sie, einen systemischen direkten Thrombininhibitor wie Argatroban zu verabreichen.[9,78,81]

*LOD = Logistic Organ Dysfunction Score

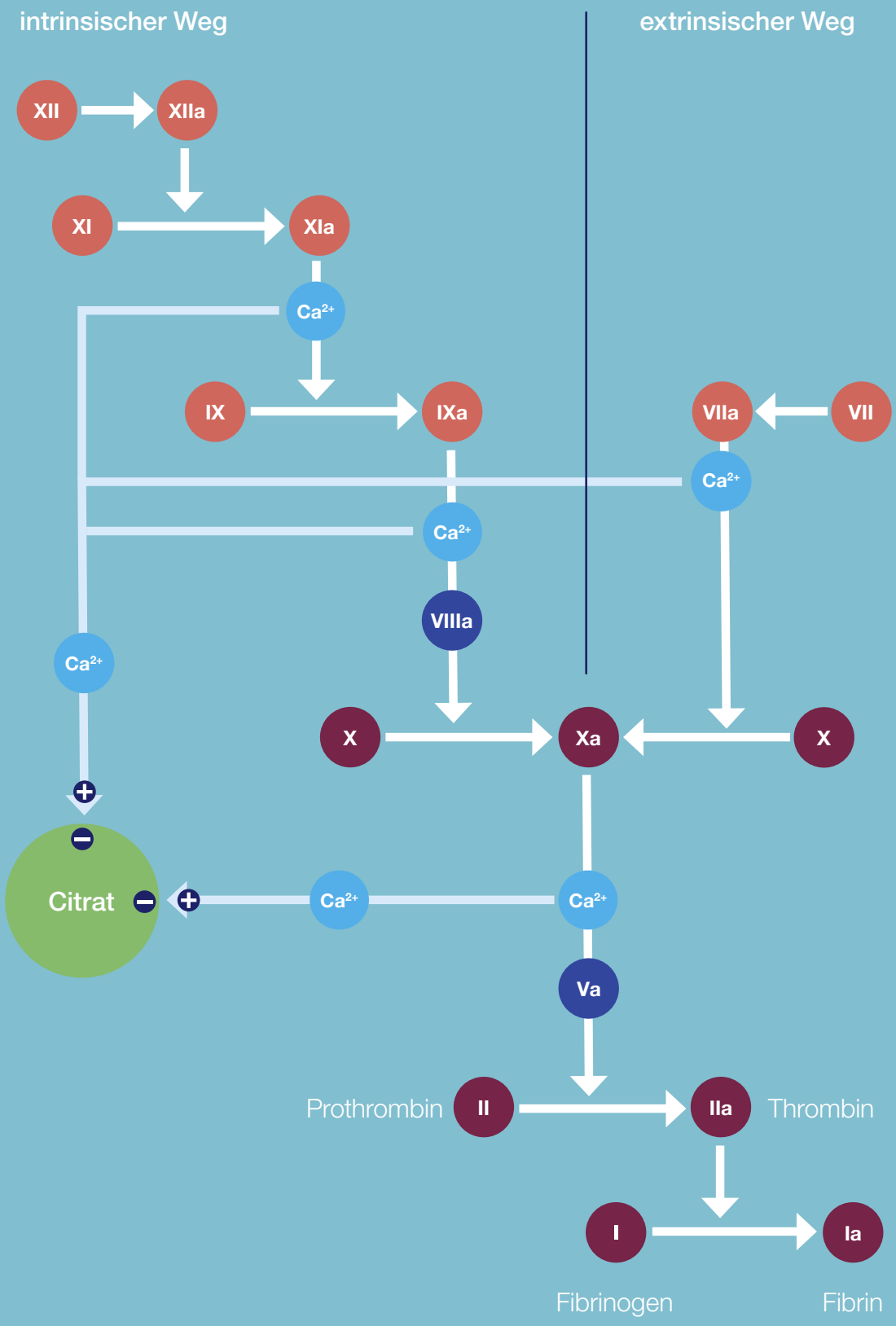


Abbildung 11: Citrat hemmt die Gerinnungskaskade an mehreren Stellen durch die Bildung von Calcium-Citrat-Komplexen. Die Rolle von Calcium (Ca) wird auf der Grundlage der GLA-Domäne von Vitamin K in Abhängigkeit von den am jeweiligen Schritt beteiligten Gerinnungsfaktoren hervorgehoben. Hierbei wird davon ausgegangen, dass bei Post-Filter-Konzentrationen von ionisiertem Calcium, wie sie bei einer regionalen Citratantikoagulation angewandt werden, eine Konformationsänderung der GLA-Domäne erfolgt[78,82–85]

6.2 Membranbelegung

Clotting (Gerinnung) und Clogging (Membranbelegung) sind zwei verschiedene Formen einer beeinträchtigten Funktion der Hohlfasermembran (Abbildung 12).[17] Clotting in der Hohlfaser behindert den Blutfluss durch Thrombenbildung, was zu einem erhöhten Vorfilterdruck und weiteren Druckänderungen im extrakorporalen Kreislauf führt.[86,87] Wenn der Blutfluss blockiert oder erheblich beeinträchtigt ist, wird der Transfer von gelösten Stoffen aus dem Blut auf die Effluentseite der Membran gestoppt und kein oder nur wenig frisches Blut gelangt in die Hohlfaser.[88]

Clogging der Filtermembran deutet auf eine Ablagerung von Blutbestandteilen auf der Membran hin, die die Membranporen und damit den Fluss der gelösten Stoffe durch die Membran blockieren.[17,87,89] Die diffusive und konvektive Permeabilität der Hämofiltermembran wird beeinträchtigt.[39] Der Blutfluss entlang der Hohlfaser wird nicht wesentlich eingeschränkt, und wirkt sich daher kaum auf die Druckwerte im extrakorporalen Blutkreislauf aus.[17]

Regionale Citratantikoagulation hat das Potenzial, Clogging zu verringern.[39] Dies kann zu einer höheren Filtereffizienz in Bezug auf das Verhältnis von Harnstoff-Stickstoff im Effluent zu Harnstoff-Stickstoff im Blut (BUN) führen.[90]

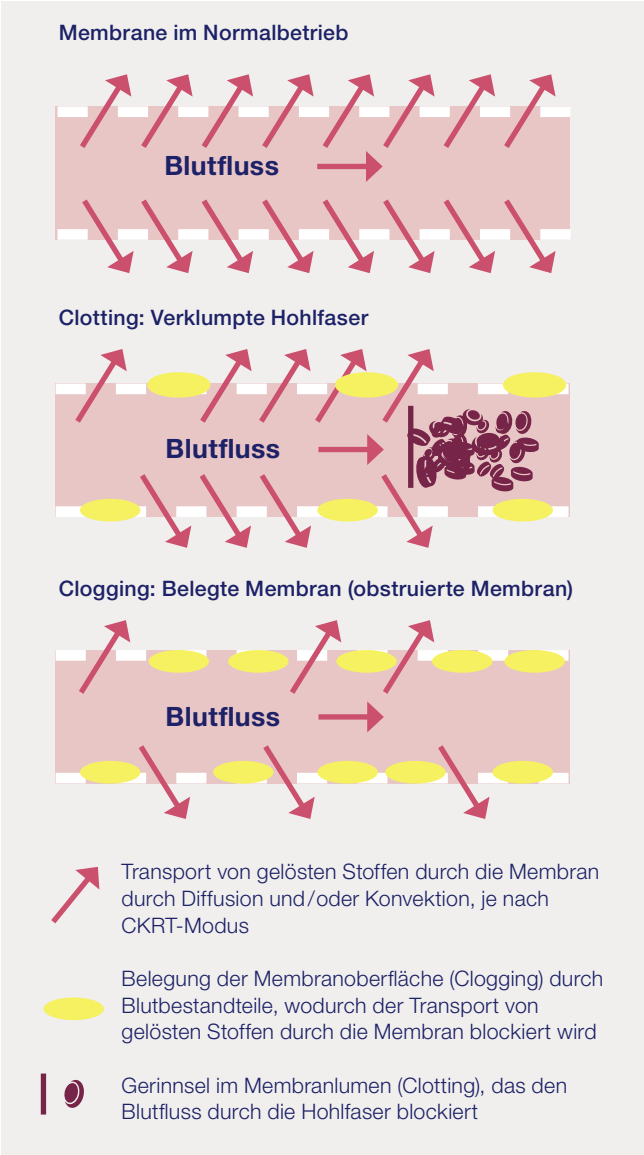


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Filtermembran im Normalbetrieb, mit Clotting und mit Clogging.

Dennoch kann es bei der regionalen Citratantikoagulation zu einer Belegung der Membran kommen (Clogging). Der beeinträchtigte Transport von gelösten Stoffen durch die Membran kann durch eine Kombination aus folgenden Faktoren angezeigt werden:[17,63]

- Hypercalzämie und/oder zunehmender Bedarf an Calciumsubstitution aufgrund einer unzureichenden Entfernung von Calcium-Citrat-Komplexen
- Alkalose, bedingt durch einen verminderten Abbau von Calcium-Citrat-Komplexen und die vermehrte Umwandlung von Citrat in Bicarbonat
- Verminderte Entfernung urämischer Toxine (Harnstoff, Kreatinin), was zu einer erschwerten Kontrolle der Serumspiegel führen kann
- Hypernatriämie aufgrund einer verminderten Entfernung von Natrium

Wenn die Calciumdosis unter 1,3 mmol/l gesenkt wird, zeigt das Ci-Ca® System auf dem Bildschirm einen Hinweis auf eine mögliche Membranbelegung an (Abbildung 13).[17] Wenn Patienten eine Alkalose bei niedrig eingestellter Calciumdosis aufweisen (wahrscheinlich aufgrund eines hohen systemischen Calciumspiegels) und es keine andere plausible Erklärung ausser einem Clogging gibt, wird ein sofortiger Filterwechsel empfohlen.[17]

Wenn trotz ordnungsgemässer Citratantikoagulation Clogging auftritt

Das Auftreten von Clogging scheint patientenabhängig zu sein, wobei die Wahrscheinlichkeit nach längerer Filterlaufzeit höher ist.[17,87] Wenn Clogging frühzeitig auftritt, sollte ein vorbeugender Filterwechsel in bestimmten Abständen, z. B. alle 24 Stunden, in Betracht gezogen werden.[17] Dadurch können weitere Episoden von verminderter Clearance, Alkalose und Hypercalzämie vermieden bzw. die Zeit bis zum Eintreten verlängert werden.[17]

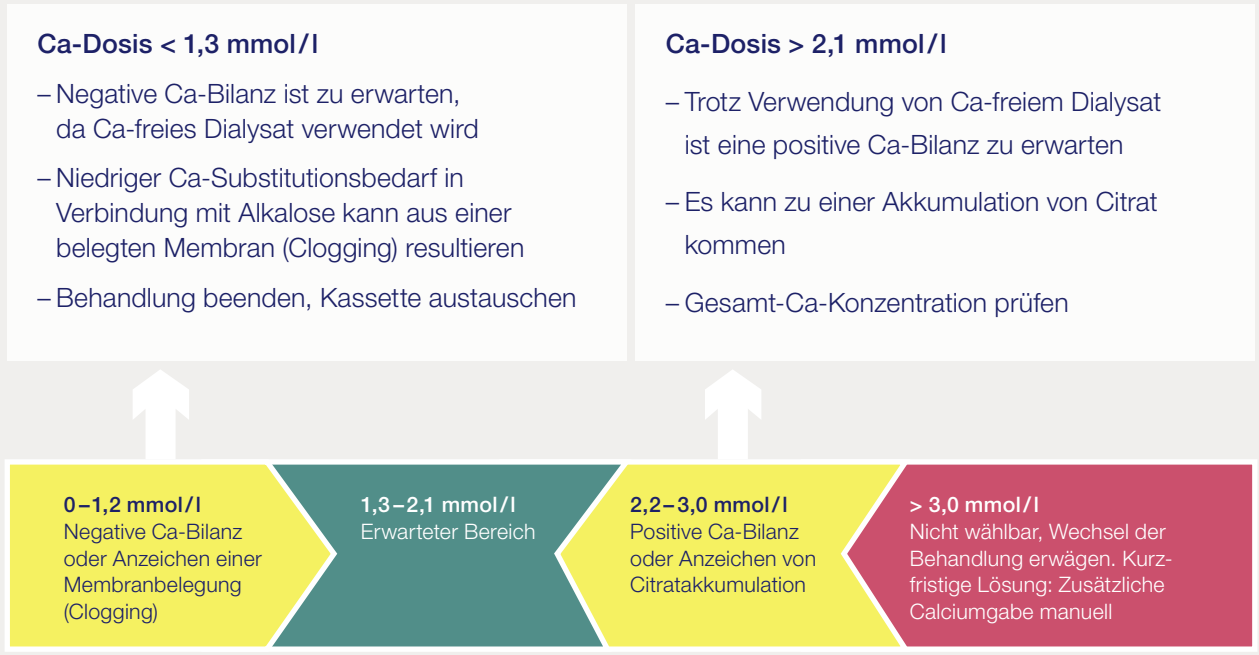


Abbildung 13: Calciumdosierung mit dem Ci-Ca®-Protokoll und multi**Filtrate**PRO und die damit verbundenen physiologischen und klinischen Konsequenzen. Die multi**Filtrate**PRO unterstützt die Erkennung von Clogging durch einen Hinweis auf dem Display, wenn eine Calciumdosis ausserhalb des erwarteten Bereichs gewählt wird.

6.3 Citratakkumulation bei Patienten mit gestörtem Citratstoffwechsel

Die Vorteile der regionalen Citratantikoagulation, wie z. B. die bessere Durchgängigkeit des Filters und das geringere Blutungsrisiko, können nur dann in vollem Umfang genutzt werden, wenn infundiertes Citrat, das in den systemischen Kreislauf gelangt, ausreichend verstoffwechselt wird.[38]

Citrat-Stoffwechsel

Die Citrat-Serumkonzentration liegt bei gesunden Menschen bei etwa 0,1 mmol/l.[91] Citrat ist ein Metabolit des Zitronensäurezyklus und kann daher von den meisten Zellen erzeugt und verstoffwechselt werden.[91] Die Leber ist für den Citrat-Stoffwechsel wichtig, aber auch andere Organe wie die Nieren und die Muskeln verstoffwechseln es effizient.[34] Der Zitronensäurezyklus ist ein elementarer Stoffwechselprozess der aeroben Zellen zur Erzeugung von Energie und Zwischenprodukten für essentielle Biosynthesen.[91]

Beeinträchtigung des Citratstoffwechsels

Bei Patienten mit normaler Leberfunktion ist es sehr unwahrscheinlich, dass eine Citrat-Infusion die Kapazität der Leber zur Verstoffwechselung von Citrat erschöpft.[92] Zu den Patienten mit beeinträchtigtem Citrat-Stoffwechsel gehören solche mit Intoxikationen, z. B. schweren Paracetamol-Vergiftungen und Metformin-induzierter Laktatazidose (MALA), die die Zellatmung blockiert.[34] Ein beeinträchtigter Citrat-Stoffwechsel wurde auch mit schwerer Hypoxämie und schwerem Schock in Verbindung gebracht.[23,93] Erhöhtes Serumlaktat als Indikator für intrazelluläre Hypoxämie kann ebenfalls auf einen gestörten Citratstoffwechsel hinweisen.[19,24,34,94]

Häufig wird ein gestörter Citrat-Stoffwechsel als Folge einer unzureichenden Leberfunktion gesehen.[2] Eine Meta-Analyse von 10 Beobachtungsstudien bei 1.411 Patienten mit unterschiedlichem Grad der Leberschädigung ergab jedoch, dass davon 12 % eine Citrat-Akkumulation entwickelten.[16] Im Gegensatz zu der weit verbreiteten Auffassung, dass eine Leberinsuffizienz die regionale Citratantikoagulation beeinträchtigt, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die regionale Citratantikoagulation auch für Patienten mit Leberversagen eine sinnvolle Option zu sein scheint. Ergänzend empfehlen sie eine enge Überwachung des Säure-Basen-Gleichgewichts und des Elektrolytstatus.[16]

Eine retrospektive Analyse von 1.070 CVVHD-Patienten ohne Leberschädigung, die mit regionaler Citratantikoagulation behandelt wurden, berichtete eine geringe Inzidenz von 3 % für einen gestörten Citrat-Stoffwechsel und eine Citrat-Akkumulation.[23] Alle Patienten, die Anzeichen einer Citrat-Akkumulation entwickelten, befanden sich in einem schweren Schock mit multiplem Organversagen und schwerer Laktatazidose.[23] Die meisten dieser Patienten (87,5 %) hatten auch Blutprodukte erhalten, die neben regionaler Citratantikoagulation eine weitere Quelle für Citrat darstellen.[23]

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die relevante Stoffwechselstörung, die das Risiko einer Citratakkumulation erhöht, eine stark reduzierte mitochondriale Atmung sein könnte.[23,38] Insgesamt scheint eine Leberfunktionsstörung alleine keine absolute Kontraindikation für die regionale Citratantikoagulation zu sein.[19,23,24] Theoretische Überlegungen deuten nicht darauf hin, und es gibt auch keine gegensätzlichen Hinweise in der Literatur, dass es klinisch relevante Unterschiede zwischen Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC®2 und Ci-Ca® postCVVHDF hinsichtlich des Risikos einer Citratakkumulation und der vorgeschlagenen Handhabung gibt.

Mechanismen, diagnostische Marker und klinische Bewertung der Citratakkumulation und alternative Diagnosen

	Citratakkumulation	Citrat-Netto-Überschuss	Unzureichende Verabreichung von Trinatriumcitrat
Mechanismus	Unvollständiger Citrat-Stoffwechsel: Persistierende zirkulierende Citrat-Calcium-Komplexe im Blut	Übermässige Citratsubstitution im Verhältnis zum Pufferbedarf	Unzureichende alkalische Substitution für den Patienten, um die mit einer AKI assoziierte Azidose angemessen zu puffern
Diagnose			
Säure-Basen-Verhältnis	Metabolische Azidose	Metabolische Alkalose	Metabolische Azidose
tCa / iCa-Verhältnis	Erhöht (> 2,5*)	Normal (< 2,5*)	Normal (< 2,5*)
Andere	Erhöhter Bedarf für Calciumsubstitution Tendenz zu einem verminderten ionisierten Calciumspiegel	Keine	Keine
Bewertung	Möglicherweise tödlich (durch schwere Hypocalzämie)	Meist einfach zu korrigieren	Meist einfach zu beheben
Inzidenz	Selten	Häufig	Selten
Management	Reduktion des Blutflusses oder Erhöhung des Dialysatflusses (bei leichter Azidose) Alternative Antikoagulationsstrategie erwägen Siehe auch Abbildung 15 (Seite 43)	Reduktion des Blutflusses oder Erhöhung des Dialysatflusses	Erhöhung des Blutflusses oder Verringerung des Dialysatflusses

Tabelle 6: Mechanismen, diagnostische Marker und klinische Bewertung der Citratakkumulation sowie alternative Diagnosen. Modifiziert nach Schneider et al.[34]

* Der Grenzwert für das tCa / iCa-Verhältnis von 2,5 ist ein Indikator für eine signifikante Citratakkumulation, und ein Trend hin zu diesem Wert ist ein deutlicher Hinweis auf eine zunehmende Akkumulation. Um die Sensitivität für die Erkennung einer Citratakkumulation in der klinischen Praxis zu erhöhen, wird in dieser Broschüre sowie in der Dokumentation der entsprechenden Produkte ein Cut-off-Wert von 2,25 für dieses Verhältnis angegeben, bei dessen Erreichen eine Arzt verständigt werden sollte.[17,43,45,47]

Diagnose der Citratakkumulation

Eine Citratakkumulation kann klinisch nicht direkt überwacht werden, da der Citratspiegel in der klinischen Routine nicht gemessen wird.[65] Eine (vermutete) Citratakkumulation wird klinisch aufgrund des Musters der damit verbundenen Elektrolyt- und Säure-Basen-Störungen diagnostiziert, wie in Abbildung 14 dargestellt. Die Citratakkumulation muss von der Citratüberladung unterschieden werden, die durch eine Überinfusion von Citratpuffer verursacht wird und mit einem anderen Muster von Elektrolyt- und Säure-Basen-Störungen verbunden ist (Tabelle 6).[34]

Die Citratakkumulation manifestiert sich in der Regel durch eine Reihe klinischer Marker:[23]

- Niedrige Spiegel an ionisiertem Calcium (Hypocalcämie)
- erhöhter Bedarf an Calciumsubstitution zur Stabilisierung des systemischen ionisierten Calciums
- anschliessender Anstieg des Gesamtcalciumspiegels
- Anstieg des Verhältnisses von Gesamtcalcium (tCa) zu ionisiertem Calcium (iCa)
- metabolische Azidose mit oder ohne erhöhte Anionenlücke

Patienten mit manifester Citratakkumulation weisen häufig eine stark beeinträchtigte Zellatmung oder einen schweren Schock auf.[23,39]

Darüber hinaus kann die Beobachtung des Laktatspiegels und insbesondere der Laktatkinetik dazu beitragen, Patienten mit hohem Risiko für eine Citratakkumulation zu identifizieren.[24,94]

Bei Patienten mit gestörtem Citrat-Stoffwechsel reichern sich Citrat und Calcium-Citrat-Komplexe im Blut an.[34] Citrat im Serum bindet Calciumionen, was zu einem Absinken der systemischen, „freien“ ionisierten Calciumkonzentration führt.[38,92]

Diese Hypocalzämie (ionisiertes Calcium) führt in der Regel zu einer Erhöhung der Calcium-Substitution durch den Anwender gemäss dem Citrat-Antikoagulationsprotokoll (vgl. Abbildungen 3A und 3B, Seite 9). Eine Erhöhung der Calciumdosis kann den systemischen Gehalt an ionisiertem Calcium stabilisieren und gleichzeitig zu einem Anstieg der Gesamtcalciumkonzentration führen.[9]

Durch die Berechnung des Verhältnisses von Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium werden sowohl der anfängliche Abfall der systemischen Konzentration an ionisiertem Calcium als auch der spätere Anstieg der Gesamtcalciumkonzentration berücksichtigt. Daher ist die Berechnung dieses Verhältnisses ein zuverlässiger Parameter für den Nachweis einer Citratakkumulation.[2,34] Ein Verhältnis von Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium von mehr als 2,25 wird als sensitiver Indikator für eine Citratakkumulation vorgeschlagen.[23,38] Dieser Wert spiegelt die Tatsache wider, dass bereits Werte unter dem häufig genannten Grenzwert von 2,5 klinisch relevant sind[34,65] und dass ein Verhältnis von Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium von deutlich unter 2,5 bereits eine prognostische Bedeutung hat.[18]

Eine unzureichende Verstoffwechselung von Citrat führt auch zu einer Verringerung der Serumbicarbonatkonzentration, da weniger Substrat zu Bicarbonat verstoffwechselt wird.[9] Daher kann eine Citratakkumulation vermutet werden, wenn sich unter regionalen Citratantikoagulation eine metabolische Azidose ohne andere offensichtliche Ursachen entwickelt.[9]

Die oben genannten Stoffwechselstörungen sind keine eindeutigen Diagnosekriterien, sondern Warnzeichen für eine mögliche Citratakkumulation aufgrund eines gestörten Citratzyklus.[34]

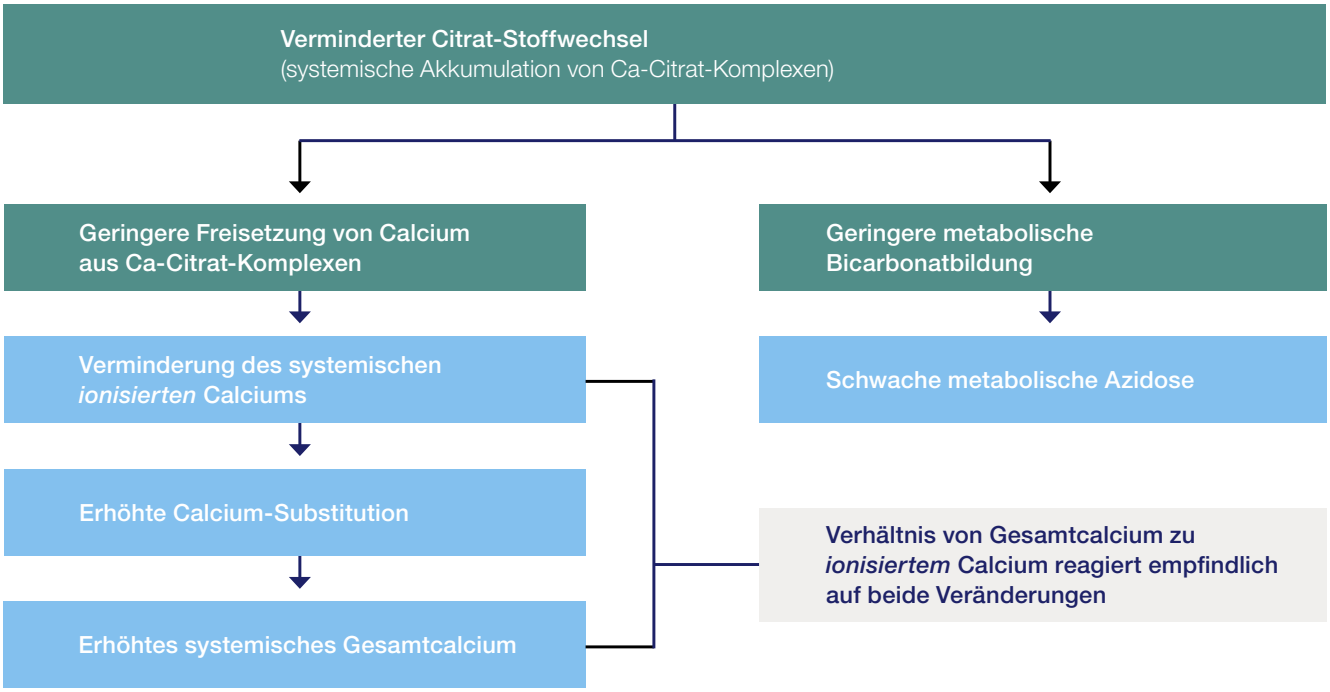


Abbildung 14: Auswirkungen eines eingeschränkten Citratstoffwechsels, klinisch diagnostizierbare Parameter sind blau markiert [34,65]

In der Praxis ist eine Erhöhung der Calciumdosis über 2,1 mmol/l oft der erste klinische Indikator für einen gestörten Citrat-Stoffwechsel und sollte die Aufmerksamkeit für begleitende Anzeichen einer Citrat-Akkumulation wecken. Die multi**Filtrate**PRO informiert den Benutzer entsprechend, wenn er eine Calciumdosis über diesem Grenzwert eingibt (siehe Abbildung 13, Seite 37).[17]

Wenn das tCa/iCa-Verhältnis über 2,25 ansteigt, sollte nach Möglichkeiten gesucht werden, es zu senken.[34,39] Bei weniger schwer betroffenen Patienten kann die Citratdosis angepasst werden, um die systemische Citratbelastung zu verringern und eine kontinuierliche regionale Citratantikoagulation zu ermöglichen (siehe Abbildung 15, Seite 43).[34,39] Alternativ kann der Dialysatfluss erhöht werden, um mehr Citrat zu extrahieren und die Citratbelastung des Patienten zu senken.[34,39]

Wenn die höchste wählbare Calciumdosis von 3 mmol Calcium pro Liter Effluent nicht ausreicht, um das systemische ionisierte Calcium zu stabilisieren, sollte die Ci-Ca® Behandlung normalerweise beendet werden.[17] Als kurzfristige Antwort kann das systemische ionisierte Calcium durch eine separate intravenöse Calciumverabreichung auf ein sicheres Niveau angehoben werden.[17]

Für die klinische Praxis kann die folgende Schlussfolgerung gezogen werden: Wenn ein Patient, unter regionaler Citratantikoagulation, trotz adäquater Calciumsubstitution eine ionisierte Hypocalcämie entwickelt, sollte eine Beeinträchtigung des Citratstoffwechsels in Betracht gezogen, und der Patient sollte engmaschig überwacht werden.

Im Falle einer Citrat-Akkumulation aufgrund eines gestörten Citrat-Stoffwechsels

Für diese Patienten kann der Zielwert für ionisiertes Calcium im extrakorporalen Kreislauf im Bereich von 0,30 – 0,35 mmol/l eingestellt werden, was zu einer geringeren erforderlichen Citratdosis führt.[34] Dieser Bereich liegt noch in der oberen Hälfte des vorgeschlagenen Zielbereichs. Wenn die Beeinträchtigung des Citrat-Stoffwechsels nicht zu schwerwiegend ist, kann diese Verringerung der Citrat-Dosis ausreichen, um einen weiteren Anstieg der Gesamt-Calcium-Konzentration zu verhindern.[92]

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz und eingeschränkter Fähigkeit, Citrat zu verstoffwechseln, kann eine weitere Verringerung der Citrat-Dosis die Fortführung der Behandlung ermöglichen.[39] Übersteigt das Post-Filter-ionisierte Calcium 0,35 mmol/l, wird die gerinnungshemmende Wirkung jedoch erwartungsgemäss reduziert sein.[79]

Bei Patienten mit reduzierter Citratinfusion kann es zu einer metabolischen Azidose kommen, da die infundierte Citratmenge möglicherweise nicht ausreicht, um die Serumbicarbonatkonzentration aufrechtzuerhalten.[34] In diesen Fällen kann zum Ausgleich eine separate Bicarbonatinfusion verabreicht werden.

Bei Patienten, die nicht systemisch antikoaguliert werden können und eine fortgesetzte regionale Citratantikoagulation benötigen, kann ein moderater Anstieg des Gesamtcalciumspiegels bis zu 3 mmol/l toleriert werden, solange die systemische ionisierte Calciumkonzentration im Normbereich gehalten werden kann. Sollte die Gesamtcalciumkonzentration über diesen Grenzwert steigen, wird empfohlen, die regionale Citratantikoagulation zu beenden. Bei diesen Patienten kann eine CKRT-Behandlung mit einer anderen oder sogar ohne jegliche Antikoagulation durchgeführt werden.[34,39]

Mögliche Reaktionen auf eine Citratakkumulation

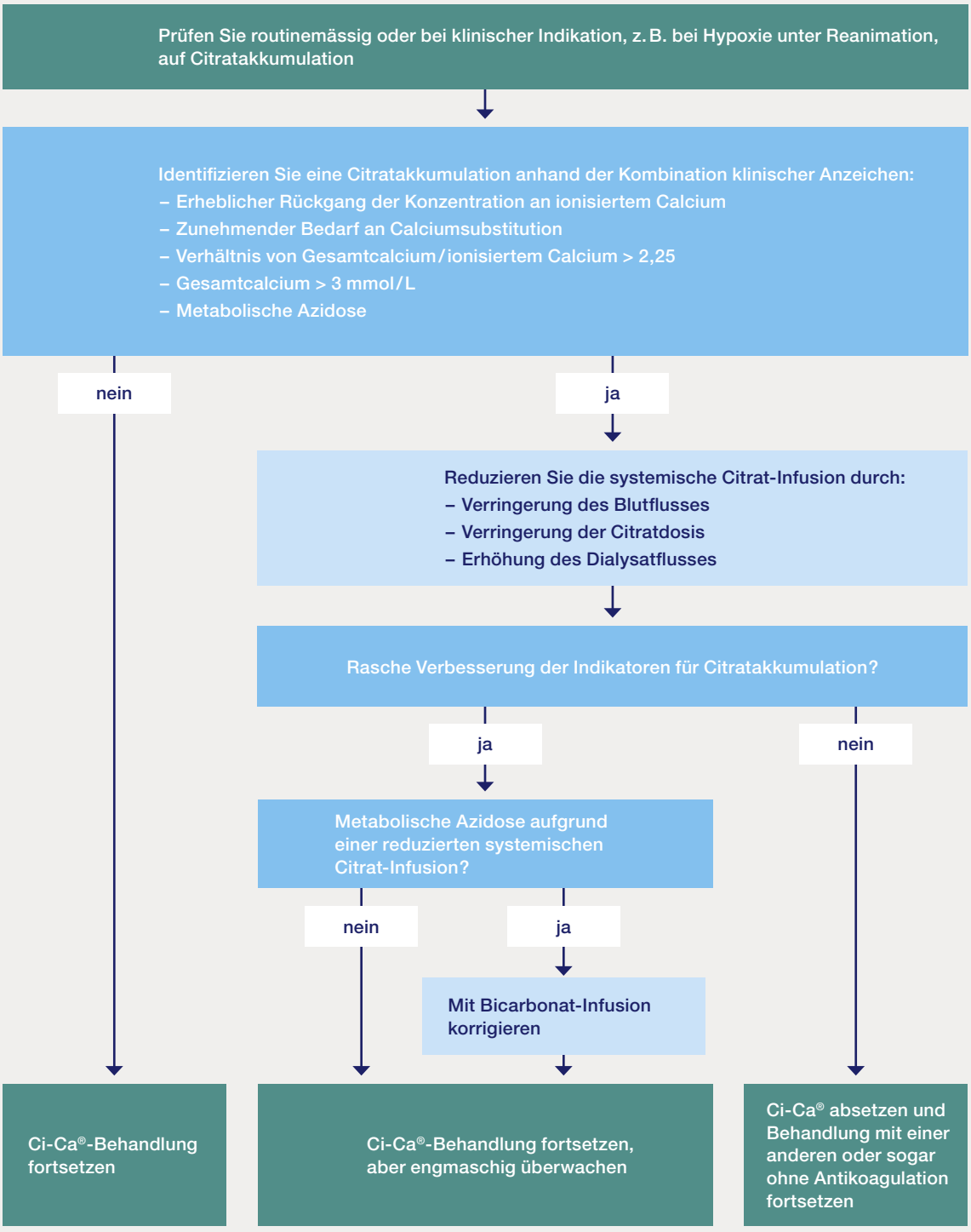


Abbildung 15: Mögliche Reaktionen auf einen gestörten Citratstoffwechsel während Ci-Ca® CVVHD/Ci-Ca® EMiC® 2 und Ci-Ca® postCVHDF bei kritisch kranken Patienten, basierend auf Schneider et al.[34]

Zusammenfassung

– Ci-Ca® mit der multi**Filtrate** und der multi**Filtrate**PRO hat sich **seit 2006 in der klinischen Praxis bewährt** und wird in mehr als 30 Ländern weltweit eingesetzt

– Vorgeschlagene Anfangseinstellungen für Ci-Ca® mit der multi**Filtrate**PRO sind **für die Mehrheit der Patienten mit AKI,** die eine CKRT benötigen, geeignet

– Bewährte klinische Algorithmen unterstützen die **zuverlässige Handhabung** in der klinischen Praxis

– Die multi**Filtrate**PRO bietet verschiedene Optionen mit regionaler Citrat-Antikoagulation, um **unterschiedliche Clearance-Profile zu ermöglichen**

– Längere Filterdurchgängigkeit mit Citrat im Vergleich zur Heparin-Antikoagulation ermöglicht ein **effizientes Erzielen der Dialysedosis** und reduziert die Arbeitsbelastung bei der Betreuung

– Bei der Mehrzahl der Patienten kann der **Elektrolyt- und Säure-Basen-Status mit Ci-Ca® zuverlässig kontrolliert werden**

– Ein **Portfolio** einander ergänzender Lösungen für die Ci-Ca®-Behandlungen **unterstützt die Handhabung der Geräte durch das Pflegepersonal**

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an Ihre lokale Fresenius Medical Care Vertretung.

Fachkurzinformationen für:

Calrecia 100 mmol/l, Infusionslösung

Zulassungsnummer: 68896

Wirkstoff: Calciumchlorid-Dihydrat

Zusammensetzung:
1000 ml Lösung enthalten:
Calciumchlorid-Dihydrat, 14,7 g

Hilfsstoffe: Wasser für Injektionszwecke

Gegenanzeigen: Hypercalzämie, Hyperchlorämie

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten: Calrecia wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern zur Calciumsubstitution bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie (CRRT), langsamer verlängerter (täglicher) Dialyse (SLEDD) und therapeutischem Plasmaaustausch (TPE) mit Citratantikoagulation.

Kontraindikationen: Hyperkalzämie, Hyperchlorämie

Unerwünschte Wirkungen:
Im Zusammenhang mit der Lösung: Falsche Anwendung kann zu Reizungen an der Infusionsstelle führen. Eine Extravasation kann Brennen, Nekrose und Reizung von Gewebe, Zellulitis und Weichteilverkalkungen verursachen. Hyperkalzämie.

Im Zusammenhang mit der Behandlung: Hypothermie, Hyper- oder Hypohydrierung, Hyper- oder Hypokalzämie, metabolische Azidose oder Alkalose, andere Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie, Hypophosphatämie), Hypotonie.

Zulassungsinhaberin:
Fresenius Medical Care (Schweiz) AG,
Aawasserstrasse 2, 6370 Oberdorf NW.

Abgabekategorie: B

Ausführliche Arzneimittelinformation:
https://www.swissmedicinfo-pro.ch (Stand: 03/2023)

Vigilanz:
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ElViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen (www.swissmedic.ch).

Cifoban 136 mmol/l Infusionslösung

Zulassungsnummer: 68996

Zusammensetzung:
Wirkstoff: Natriumcitrat
Hilfsstoffe: Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure 25 %

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit
1000 ml Lösung enthalten:
Natriumcitrat 40,0 g, Na+ 408 mmol, Citrat 136 mmol

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten
Cifoban wird angewendet zur regionalen Citrat-Antikoagulation (RCA) in der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD), der kontinuierlichen venovenösen Hämodiafiltration (CVVHDF), der kontinuierlichen (täglichen) Dialyse niedriger Effizienz (SLEDD) und dem therapeutischen Plasmaaustausch (TPE) mittels Membranplasmaseparation bei Erwachsenen und Kindern (ausgenommen Frühgeborene).

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen Natriumcitrat; schwere Beeinträchtigung des Citrat-Stoffwechsels mit resultierender Citrat-Akkumulation.

Unerwünschte Wirkungen:
Im Zusammenhang mit der Lösung und der Behandlung: (schweres) Elektrolytungleichgewicht, z. B. Hypocalcämie, Hypernatriämie, metabolische Alkalose/Azidose, Hypomagnesiämie, Flüssigkeitsüberladung, Hypersensibilität, Kopfschmerzen, Anfall, Koma, Arrhythmie, Herzstillstand, Lungenödem, Hypotonie, Bronchospasmus, Atemstillstand, Tachypnoe, Erbrechen, Muskelkrämpfe.

Zulassungsinhaberin:
Fresenius Medical Care (Schweiz) AG,
Aawasserstrasse 2, 6370 Oberdorf NW.

Abgabekategorie: B

Ausführliche Arzneimittelinformation:
https://www.swissmedicinfo-pro.ch (Stand: 05/2025)

Vigilanz:
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ElViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen (www.swissmedic.ch).

Fachkurzinformation

multi**Bic kaliumfrei,** Hämodialyselösung/Hämofiltrationslösung
multi**Bic 2 mmol/l Kalium,** Hämodialyselösung/Hämofiltrationslösung
multi**Bic 3 mmol/l Kalium,** Hämodialyselösung/Hämofiltrationslösung
multi**Bic 4 mmol/l Kalium,** Hämodialyselösung/Hämofiltrationslösung

Zusammensetzung:
1000 ml der gebrauchsbereiten Lösung enthalten:

Wirkstoffe:
multiBic kaliumfrei: Natriumchlorid 6.136 g; Natriumhydrogencarbonat 2.940 g; Calciumchlorid-Dihydrat 0.2205 g; Magnesiumchlorid-Hexahydrat 0.1017 g; Glucose-Monohydrat 1.100 g (Glucose 1.000 g).

multiBic 2 mmol/l Kalium: Kaliumchlorid 0.1491 g; Natriumchlorid 6.136 g; Natriumhydrogencarbonat 2.940 g; Calciumchlorid-Dihydrat 0.2205 g; Magnesiumchlorid-Hexahydrat 0.1017 g; Glucose-Monohydrat 1.100 g (Glucose 1.000 g).

multiBic 3 mmol/l Kalium: Kaliumchlorid 0.2237 g; Natriumchlorid 6.136 g; Natriumhydrogencarbonat 2.940 g; Calciumchlorid-Dihydrat 0.220 g; Magnesiumchlorid-Hexahydrat 0.1017 g; Glucose-Monohydrat 1.100 g (Glucose 1.000 g).

multiBic 4 mmol/l Kalium: Kaliumchlorid 0.2982 g; Natriumchlorid 6.136 g; Natriumhydrogencarbonat 2.940 g; Calciumchlorid-Dihydrat 0.2205 g; Magnesiumchlorid-Hexahydrat 0.1017 g; Glucose-Monohydrat 1.100 g (Glucose 1.000 g).

pH ≈ 7.4

Hilfsstoffe: Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure 25 %, Kohlendioxid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten: Zur Anwendung bei Patienten mit akutem Nierenversagen, das eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erforderlich macht; bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, bei denen eine vorübergehende Therapie indiziert ist, und bei Patienten mit Intoxikation, wenn eine kontinuierliche Nierenersatztherapie als Teil der Behandlung indiziert ist.

Kontraindikationen:
Im Zusammenhang mit der Lösung: multiBic kaliumfrei/2/3 mmol/l Kalium: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe; Hypokaliämie; metabolische Alkalose.

multiBic 4 mmol/l Kalium: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe; Hyperkaliämie; metabolische Alkalose.

Im Zusammenhang mit der Behandlung:
Inadäquater Blutfluss am vaskulären Zugang. Erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund systemischer Antikoagulation.

Unerwünschte Wirkungen:
Im Zusammenhang mit der Lösung und der Behandlung:
Übelkeit, Erbrechen; Hypotonie, Hypertonie; Muskelkrämpfe.

Im Zusammenhang mit der Behandlung:
Hyper- oder Hypohydratation, Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie), Hypophosphatämie, Hyperglykämie und metabolische Alkalose.

Es ist möglich, dass multiBic oder nicht alle Stärken von multiBic in Ihrem Land zugelassen oder im Handel erhältlich ist/sind.

Zulassungsinhaberin:
Fresenius Medical Care (Schweiz) AG,
Aawasserstrasse 2, 6370 Oberdorf NW.

Abgabekategorie: B

Ausführliche Arzneimittelinformation:
https://www.swissmedicinfo-pro.ch (02/2020)

Vigilanz:
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ElViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen (www.swissmedic.ch).

Referenzen

1. Hoste EAJ et al. Intensive Care Med 2015; 41:1411-1423
2. Karkar A et al. Ann Intensive Care 2020; 10:32
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012; 2:1-138
4. Abdel-Rahman EM et al. J Clin Med 2021; 10:1175
5. Ethgen O et al. Nephrol Dial Transplant 2015; 30:54-61
6. Kanagasundaram S et al. Clinical Practice Guideline Acute Kidney Injury (AKI) 2019; https://renal.org/sites/renal.org/files/FINAL-AKI-Guideline.pdf
7. Liu C et al. Crit Care 2016; 20:144
8. Zarbock A et al. JAMA 2020; 324:1629-1639
9. Brandenburger T et al. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2017; 31:387-401
10. Bai M et al. Intensive Care Med 2015; 41:2098-2110
11. Tsujimoto H et al. Cochrane Database Syst Rev 2020; 12:CD012467
12. Hafner S et al. J Intensive Care 2015; 3:35
13. Houllé-Veyssière M et al. Intensive Crit Care Nurs 2016; 36:35-41
14. Kalb R et al. Ther Apher Dial 2013; 17:202-212
15. Bianchi NA et al. Blood Purif 2020; 49:567-575
16. Zhang W et al. Crit Care 2019; 23:22
17. multiFiltratePRO Instructions for Use Software version: 6.0 Edition: 14A-2022 Date of issue: 2022-09
18. Link A et al. Crit Care 2012; 16:R97
19. Slowinski T et al. Crit Care 2015; 19:349
20. Morgera S et al. Crit Care Med 2009; 37:2018-2024
21. Kindgen-Milles D et al. Intl J Artif Organs 2008; 31:363-366
22. Kindgen-Milles D et al. ASAIO J. 2008; 54:442-444
23. Khadzhynov D et al. J Crit Care 2014; 29:265-271
24. Schultheiß C et al. Crit Care 2012; 16:R162
25. Fresenius Medical Care business data, on file
26. Eichhorn T et al. Blood Purif 2017; 44:260-266
27. Weidhase L et al. PLoS One 2019; 14:e0215823
28. Weidhase L et al. Crit Care 2020; 24:644
29. Neri M et al. Crit Care 2016; 20:318
30. Khadzhynov D et al. J Crit Care 2020; 58:1-5
31. Schwarzer P et al. Crit Care 2015; 19:321
32. Warnar C et al. J Clin Monit Comput 2021; 36:871–877
33. Instructions for Use Ci-Ca Dialysates 2022
34. Schneider AG et al. Crit Care 2017; 21:281
35. Brunet S et al. Am J Kidney Dis 1999; 34:486-492
36. Joannidis M et al. Crit Care 2007; 11:218
37. Morgera S et al. Nephron Clin Pract 2005; 101:c211-9
38. Oudemans-van Straaten HM et al. Crit Care 2012; 16:249
39. Honore PM et al. J Transl Int Med 2018; 6:115-127
40. Clark WR et al. Contrib Nephrol 2004;144:264-277
41. Song Y-H et al. Ren Fail 2019; 41:72-79
42. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. N Engl J Med 2009; 361:1627-1638
43. Ci-Ca Dialysate K2/K4 Plus instruction for use
44. Verma S et al. Kidney Med 2021; 3:P827-836
45. Ci-Ca Dialysate K2/K4 instruction for use
46. Druml W. Kidney Int 1999; 56:S56-S61
47. Calrecia SmPC
48. Institute for Safe Medication Practices 2015; https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2017-11/ISMP97-Guidelines-071415-3.%20FINAL.pdf
49. Friedrich JO et al. Crit Care 2012; 16:R146
50. Haase M et al. Intl J Artif Organs 2007; 30:385-392
51. Lebau O et al. ASAIO J 2013; 59:512-516
52. Huguet M et al. Intl J Artif Organs 2017; 40:676-682
53. Clark WR et al. J Am Soc Nephrol 1999; 10:601-609
54. Werynski A et al. Artif Organs 1995; 19:420-427
55. Leypoldt JK et al. ASAIO J 2006; 52:404-409
56. Sargent JA et al. In Jacobs C (Eds). Replacement of Renal Function by Dialysis. Kluwer: Dordrecht 1996; 34-102
57. Tolwani AJ et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1:79-87
58. Claure-Del Granado R et al. Hemodial Int 2014; 18:641-649
59. Stucker F et al. Crit Care 2015; 19:91
60. Neyra JA et al. Semin Dial 2021; 34:432-439
61. Rosner MH Contrib Nephrol. 2018; 194:126-133
62. Al-Jaghbeer M et al. Nephrol Dial Transplant 2015; 30:1104-1111
63. Khadzhynov D et al. J Crit Care 2022; 67:126-131
64. Oh YK. Electrolyte Blood Press 2010; 8:66-71
65. Boer W et al. J Crit Care 2020; 59:16-22
66. Yu Y et al. Biomed Res Int 2021; 2021:6612276
67. Thongprayoon C et al. Medicina (Kaunas) 2020; 56:106
68. Raimundo M et al. Nephron Clin Pract 2013; 124:124-131
69. Forsythe RM et al. Cochrane Database of Syst Rev 2008; 4:1-25
70. Van der Voort PHJ et al. Blood Purif 2007; 25:267-273
71. Suzuki S et al. J Crit Care 2013; 28:536.e9-19
72. Kim SY et al. Kidney Res Clin Pract 2017; 36:240-249
73. Hellman T et al. Acta Anaesthesiol Scand 2021; 65:778-784
74. Ling KHS et al. Ther Apher Dial 2022; 1-7:doi:10.1111/1744-9987.13808
75. Dépret F et al. Ann Intensive Care 2019; 9:32
76. Lehner GF et al. Blood Purif 2014; 38:127-130
77. Brain M et al. BMC Nephrol 2017; 18:69
78. Khadzhynov D et al. Austin Crit Care Case Rep 2021; 5:1032
79. James MFM et al. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004; 18:581-586
80. Smith SA et al. Crit Rev Biochem Mol Biol 2015; 50:326-336
81. Ferguson LM et al. Am J Med Sci 2013; 345:256-258
82. Falls LA et al. J Biol Chem 2001; 276:23895-23902
83. Sabharwal AK et al. J Biol Chem 1997; 272:22037-22045
84. Whinna HC et al. J Thromb Haemost 2004; 2:1127-1134
85. Geng Y et al. J Thromb Haemost 2013; 11:1374-1384
86. Kakajiwala A et al. Pediatr Nephrol 2017; 32:1251-1261
87. Honore PM et al. J Transl Int Med. 2018;6(2):62-65
88. UpToDate 2022, https://www.uptodate.com/contents/anticoagulation-for-continuouskidney-replacement-therapy
89. Kazory A et al. Nephron Clin Pract 2008;108:c5–c9
90. Claure-Del Granado R et al. Hemodial Int 2014; 18:641-649
91. C Costello L. HSOA J Hum Endocrinol 2016; 1:005
92. Meier-Kriesche H-U et al. Am J Kid Dis 1999; 33:e8.1-e8.4
93. Gong D et al. Chin Med J 2003; 116:360-363
94. Khadzhynov D et al. Crit Care Med 2017; 45:e941-e946

FRESENIUS
MEDICAL CARE

Firmensitz: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
61346 Bad Homburg v. d. H. · Deutschland · Telefon: +49 (0) 6172-609-0
Schweiz: Fresenius Medical Care (Schweiz) AG
Aawasserstrasse 2 · 6370 Oberdorf · Telefon: +41 (0) 41-6195050
E-Mail: info.ch@freseniusmedicalcare.com
www.freseniusmedicalcare.ch

Die mit ® gekennzeichneten Namen sind in ausgewählten Ländern eingetragene Marken von Fresenius Medical Care oder der Fresenius-Gruppe.

CH-CICAT-000003 (BG 11.26) © Copyright 2026 Fresenius Medical Care Deutschland GmbH