

**Baxter**

# CITRATHALTIGE DIALYSIERFLÜSSIGKEIT



# CITRAT IN DER DIALYSE

## WAS IST CITRAT?

Citrat ist ein natürlicher Metabolit, der dem Körper des Patienten als Zellenergie-Quelle und Puffer dient. Citrat ist ein Zwischenprodukt des Citronensäure-Zyklus und wird aufgrund seiner puffernden, gerinnungshemmenden und antioxidativen Wirkung in der Lebensmittel- und Arzneimittelindustrie vielfältig eingesetzt.

Citrat kann als Chelatbildner Calcium und Metalle binden, die die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) katalysieren.<sup>1</sup>

Unter physiologischen Bedingungen wird Citrat in der Leber, in der Skelettmuskulatur sowie in der Nierenrinde verstoffwechselt.<sup>2</sup>

Die Citrat-Clearance ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nicht beeinträchtigt.<sup>3</sup>

## WARUM CITRAT IN DER DIALYSE?

Bei der Bicarbonat-Dialyse wird eine Säure benötigt, um unlösliche Calcium- und Magnesiumausfällungen zu vermeiden. Essigsäure wird häufig in einer Konzentration verwendet, die bis zu 100-mal höher als der normale Acetat-Plasmaspiegel ist.<sup>4</sup> Die Aufnahme von Acetat in den Körper ist bei konvektiven Behandlungen besonders hoch.<sup>5</sup> Der hierdurch verursachte beträchtliche Anstieg im Acetat-Plasmaspiegel fördert möglicherweise eine hämodynamische Instabilität, Entzündungsprozesse und eine Acidose.<sup>4</sup>

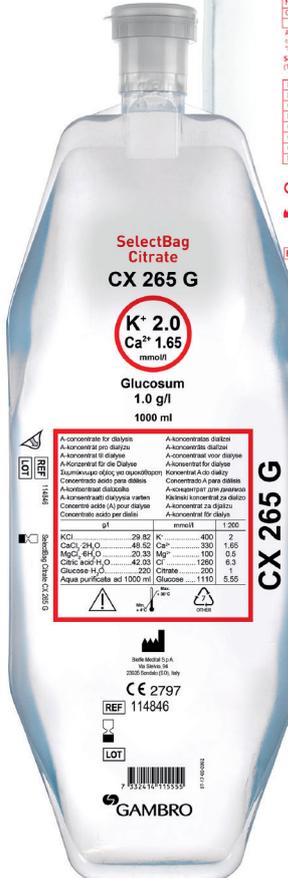
Als alternativer Dialysepuffer wurde daher Citronensäure aufgrund ihrer gerinnungshemmenden, entzündungshemmenden und antioxidativen Eigenschaften vorgeschlagen.<sup>6</sup>

## WAS IST DER ANWENDUNGSBEREICH VON **SOFTPAC CITRATE** UND **SELECTBAG CITRATE** IN DER HÄMODIALYSE?

Die Citrat-Konzentrate von Baxter dienen bei der Bicarbonat-Dialyse als citrathaltige Säurekonzentrate zur Online-Herstellung von Dialysierflüssigkeiten für die Hämodialyse, die Hämodiafiltration und die Hämofiltration.\*

\* Gebrauchsanweisungen von **SoftPac Citrate** und **SelectBag Citrate**.

Mit den Baxter Konzentraten SoftPac Citrate und SelectBag Citrate werden acetatfreie Dialysierflüssigkeiten hergestellt, die mit den vielen positiven Eigenschaften von Citrat zum Wohlbefinden Ihrer Patienten beitragen können.<sup>1</sup>



A-konzentrat för dialys		A-konzentrat för dialys	
A-konzentrat pro dialisi		A-konzentrat pro dialisi	
A-konzentrat für Dialyse		A-konzentrat für Dialyse	
A-konzentrat cîcîc în rețeauă		A-konzentrat cîcîc în rețeauă	
Concentrado ácido para diálisis		Concentrado ácido para diálisis	
A-konzentrat cîcîc în rețeauă		A-konzentrat cîcîc în rețeauă	
A-konzentrat saati dialysa varien		A-konzentrat saati dialysa varien	
Concentrat acid pentru dializa		Concentrat acid pentru dializa	
Concentrato ácido per dialisi		Concentrato ácido per dialisi	
gl	mmol/l	gl	mmol/l
KCl	29.82	K <sup>+</sup>	400
CaCl <sub>2</sub> · 2H <sub>2</sub> O	48.52	Ca <sup>2+</sup>	1.65
MgCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	20.33	Mg <sup>2+</sup>	100
ClH <sub>2</sub> · 2H <sub>2</sub> O	42.23	Cl <sup>-</sup>	1280
Glucose H <sub>2</sub> O	200	Citrate	500
Acqua purificata ad 1000 ml		Glucose	1110
			5.55

Baxter Medica S.p.A.  
Via Salsola, 14  
20030 Soriano (SR) Italy

CE 2797  
114846

LOT

GAMBRO



**SoftPac Citrate C265**  
3500 ml

**K<sup>+</sup> 2.0** **Ca<sup>2+</sup> 1.66** **1+4+4** **Glucose 1** **Citrate 1**  
mmol/l mmol/l g/l mmol/l

SoftPac Citrate C265		mmol/l	
NaCl	268.3	Na <sup>+</sup>	4835
KCl	6.71	K <sup>+</sup>	90.0
CaCl <sub>2</sub> · 2H <sub>2</sub> O	10.52	Ca <sup>2+</sup>	39.23
MgCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	4.57	Mg <sup>2+</sup>	22.5
Cl <sup>-</sup>			4891.5
C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> · H <sub>2</sub> O	1.57	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	45.0
Na <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	2.85		
C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> · H <sub>2</sub> O	49.90	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	140.8
			108.0

Acqua purificata (Following water requirements of ISO 15919 or equivalent) ad 1000 ml

SoftPac Citrate C265 & BiCart  
(1+4+3, 7 Na<sup>+</sup> / HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 140.34 mmol/l)

mmol/l	
Na <sup>+</sup>	440
K <sup>+</sup>	2.0
Ca <sup>2+</sup>	1.66
Mg <sup>2+</sup>	0.5
Cl <sup>-</sup>	199.3
C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	1.0
C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	5.6
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	34

REF 115762

GAMBRO

732414120511



# CITRAT IN DER DIALYSE

KENNEN SIE DIE BIOKOMPATIBLEN EIGENSCHAFTEN VON CITRAT?<sup>4,7</sup>

**In-vitro-Daten** zeigen:

- Citrat kann in niedriger Konzentration die Komplement- und Granulozytenaktivierung im menschlichen Vollblut reduzieren.<sup>7</sup>
- Die Verabreichung von Citrat an sich reduziert bereits den Zelltod und Entzündungen von Endothelzellen in einem hyperglykämischen Milieu.<sup>1</sup>
- Acetat in Dialysierflüssigkeiten erhöht in den Konzentrationen, die in der klinischen Praxis üblich sind, den oxidativen Stress und kann die anderen entzündungsfördernden Reize verstärken, denen HD-Patienten ausgesetzt sind. Citrathaltige Dialysierflüssigkeiten führen nicht zu einer derartigen Zellaktivierung.<sup>8</sup>
- Citrathaltige Dialysierflüssigkeiten vermindern die Dysfunktion der Endothelzellen und die osteoblastische Differenzierung glatter Gefäßmuskelzellen.<sup>6</sup>
- Eine citratbasierte Dialyse verringert die Kalzifizierungsneigung.<sup>9</sup>

**Ex-vivo-Daten** zeigen:

Mit Citrat gesäuerte bicarbonathaltige Dialysierflüssigkeiten schützten in einer Untersuchung ex vivo die Aortenwände von Ratten vor einer Calciumanreicherung.<sup>10</sup>

**In klinischen Studien**

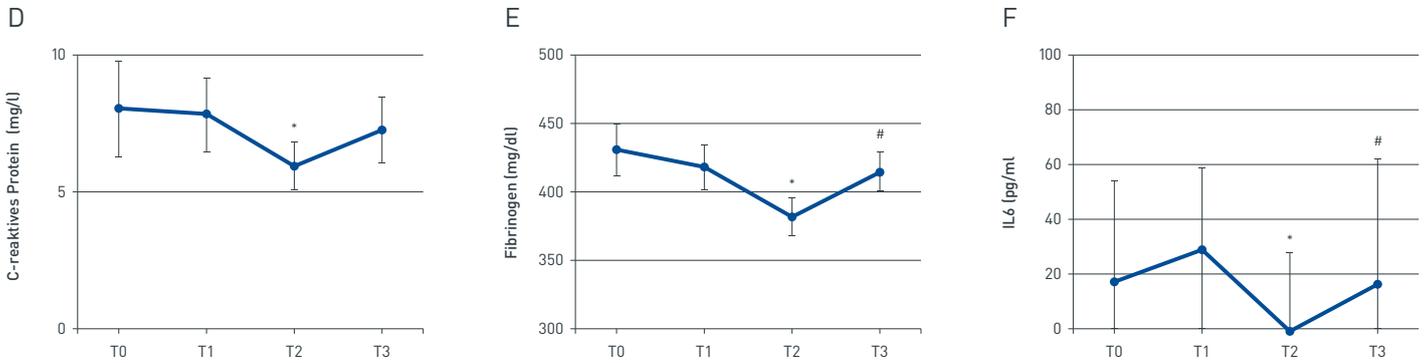
zu citrathaltigen Dialysierflüssigkeiten von Baxter wurde nachgewiesen:

- Sie reduzierten in einer randomisierten, kontrollierten Kurzzeitstudie im Crossover-Design den intradialytischen Anstieg von Pentraxin-3 (PTX3) im Vergleich zur Kontrollgruppe. PTX3 ist ein Entzündungsmarker, der bekanntermaßen infolge von HD-Behandlungen auftritt.<sup>4</sup>
- Sie senkten in einer kontrollierten Crossover-Studie bei Patienten mit Online-Hämodiafiltration den prädialytischen Spiegel des Entzündungsmarkers C-reaktives Protein (CRP).<sup>11</sup>
- Sie reduzierten in einer Kohortenstudie die Parameter chronischer Entzündungen wie CRP, Fibrinogen, IL-6 und als Adipokin wirkendes Chemerin signifikant, als von Acetat auf Citrat umgestellt wurde. In dieser Studie waren die Patienten nacheinander mit acetat-, citrat- und schließlich wieder mit acetatgepufferten Dialysierflüssigkeiten behandelt worden.<sup>6</sup>

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die eine HD-Behandlung benötigen, leiden an hoher kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Dies liegt unter anderem an einer chronischen systemischen Entzündung, die mit einem atypischen Stoffwechselzustand gekoppelt ist.<sup>6</sup>

In-vitro-Studien zufolge ist Citrat ein vielversprechender Ersatz für Acetat, mit dem eine biokompatiblere Dialyse erreicht werden kann, die höchstwahrscheinlich mit weniger Nebenwirkungen für die Patienten einhergeht.<sup>7</sup>

Diese Kohortenstudie<sup>6</sup> erstreckte sich über 9 Monate. In den ersten 3 Monaten wurden die Patienten mit einer Standard-Dialysierflüssigkeit mit 3 mmol/l Acetat, in den folgenden 3 Monaten mit einer acetatfreien Lösung mit 1 mmol/l Citrat (**Select Bag Citrate**) und in den letzten 3 Monaten wieder mit der acetathaltigen Dialysierflüssigkeit behandelt.



Klinische Daten der Patienten zu den verschiedenen Studienzeitpunkten: D = Prädialytischer Plasmaspiegel von C-reaktivem Protein (CRP); E = Prädialytischer Plasmaspiegel von Fibrinogen; F = prädialytischer Serumspiegel von IL6. T0 = Studienbeginn; T1 = Ende der 1. Studienphase mit Acetat (3 Monate nach Studienbeginn); T2 = Ende der Citrat-Phase (6 Monate); T3 = Ende der 2. Acetat-Phase (9 Monate).

\*p < 0,05, wenn die Daten mit T1 verglichen wurden; #p < 0,05, wenn die Daten mit T2 verglichen wurden.

Adaptiert nach: Dellepiane<sup>6</sup> n = 45



# VERBESSERTER HÄMODYNAMISCHE STABILITÄT

Eine randomisierte kontrollierte Studie jüngerer Datums hat gezeigt, dass mit citrat-haltigen Flüssigkeiten im Vergleich zu Dialysierflüssigkeiten auf Acetatbasis eine größere hämodynamische Stabilität mit signifikant weniger Episoden arterieller Hypotonie erreicht werden kann.<sup>12</sup>

Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien:

- Rückgang der Hypotonie-Episoden, insbesondere der symptomatischsten und schwersten Hypotonie-Episoden.<sup>13</sup>
- Bei Verwendung von Citrat anstelle von Acetat in der Dialysierflüssigkeit verringert sich der periphere Widerstand, dadurch sinkt sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck geringfügig. Unabhängig davon deuten sowohl die Analyse der maximalen Schwankungen der peripheren Widerstände während der Dialyse, als auch Daten, die die subjektive Verträglichkeit beschreiben, auf eine tendenzielle Verbesserung der hämodynamischen Stabilität jener Patienten hin, die eine Behandlung auf Citratbasis erhalten.<sup>14</sup>

## WARUM IST ES WICHTIG, DIE INTRADIALYTISCHE HYPOTONIE (IDH) ZU REDUZIEREN?

Patienten mit IDH fühlen sich nicht nur durch die Symptome der intradialytischen Hypotonie in ihrem Wohlbefinden beeinträchtigt, sondern haben nachweislich ein höheres Mortalitätsrisiko.<sup>15,16</sup>

In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten Crossover-Studie mit einer Dauer von 32 Wochen, in der 56 Patienten randomisiert 16 aufeinanderfolgende Wochen lang mit citrathaltiger Dialysierflüssigkeit behandelt wurden, und anschließend 16 Wochen lang mit acetathaltiger Dialysierflüssigkeit, bzw. vice versa, gab es zum Zeitpunkt der Baseline-Visite weniger Hypotonie-Episoden während der Sitzungen, wenn die Patienten mit dem citrathaltigen Konzentrat behandelt worden waren (1 versus 3,  $p = 0,04$ ). Bei den 46 Patienten, die die Studie abgeschlossen haben, waren 4.416 HD-Sitzungen durchgeführt worden, 2.208 mit Acetat und 2.208 mit Citrat. **Eine Hypotonie trat bei 14,1 % der Patienten mit Acetat gegenüber 10,8 % mit Citrat auf ( $p < 0,01$ ).**<sup>1</sup>

# BESSERE REGULIERUNG DES SÄURE-BASEN-GLEICHGEWICHTS

Citrat wird vom Körper rasch in einem Molverhältnis von 1:3 zu Bicarbonat metabolisiert.<sup>17</sup>

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben eine positive Säurebilanz. Während jeder HD-Sitzung kommt es zu einem starken Anstieg von  $\text{HCO}_3^-$  im Kreislauf, wodurch sich typischerweise eine prädialytische Acidose zu einer Alkalose und Alkaliämie wandelt. Die Veränderungen im Säure-Basen-Gleichgewicht können sich auf das Herz-Kreislauf-System, das Zentralnervensystem, die Lungenfunktion, die Sauerstoffversorgung und den Stoffwechsel des Gewebes, das Entzündungsgeschehen sowie die Infektionsabwehr auswirken.<sup>18</sup>

Die KDOQI-Leitlinien empfehlen seit 2000 die Aufrechterhaltung eines prädialytischen Bicarbonat-Serumspiegels von  $\geq 22$  mmol/L.<sup>19</sup>

Sowohl hohe ( $> 27$  mEq/l) als auch niedrige ( $\leq 17$  mEq/l) Bicarbonatspiegel im Serum gehen laut DOPPs-Daten mit einem erhöhten Risiko für Krankenhausaufenthalte und Mortalität einher.<sup>21</sup> Eine jüngere Publikation zeigte einen Anstieg der Mortalität bei niedrigem Bicarbonat-Serumspiegel, jedoch nicht den gleichen Anstieg der Mortalität bei höherem Bicarbonat-Serumspiegel.<sup>20</sup>

## PRÄVENTION VON ACIDOSE UND ALKALOSE

BEHEBEN EINER ACIDOSE ZWISCHEN DEN BEHANDLUNGEN UND REDUZIEREN EINER POSTDIALYTISCHEN ALKALOSE

	PRÄDIALYTISCH		POSTDIALYTISCH		SIGNIFIKANZ	
	ADF	CDF	ADF	CDF	ADF-CDF	ADF-CDF
Bicarbonat (mmol/l)	23,0 (1,87)	22,8 (2,20)	28,5 (3,0)	26,9 (1,5)	0,668	0,032

Adaptiert nach: De Sequera<sup>12</sup> n = 56

Prospektive, multizentrische, randomisierte Crossover-Studie von 32 Wochen Dauer bei Patienten mit dreiwöchiger HD, davon 16 Wochen mit ADF (acetathaltiger Dialysierflüssigkeit) und 16 Wochen mit der CDF (citratthaltiger Dialysierflüssigkeit) **SelectBag Citrate**.

Mit einer citratbasierten Dialyse erreicht man im Vergleich zur acetatbasierten eine bessere Regulierung des postdialytischen Säure-Basen-Gleichgewichts, da mit Citrat eine postdialytische Alkalämie verringert bzw. vermieden werden kann.<sup>12</sup>

Citratthaltige Dialysierflüssigkeiten helfen, das Säure-Basen-Gleichgewicht zu regulieren, indem sie eine Acidose zwischen den Sitzungen korrigieren und eine postdialytische Alkalose vermeiden bzw. reduzieren. Eine durch Zugabe von (fehlendem) Bicarbonat während der Dialyse induzierte akute Alkalämie ist ein Ereignis von klinischer Signifikanz. Sie wird mit bedeutenden Nebenwirkungen wie hämodynamischer Instabilität, Herzrhythmusstörungen, Parästhesie / Muskelkrämpfen, geringerer Hirndurchblutung, Atembeschwerden, Kopfschmerzen und verkalkungsfördernden Effekten in Verbindung gebracht.<sup>22</sup>

# WENIGER THROMBOGENE DIALYSE

Citrathaltige Dialysekonzentrate haben konzentrationsabhängig gerinnungshemmende Eigenschaften, da sie ionisiertes Calcium zu einem Chelat umwandeln:

- Citrathaltige Dialysierflüssigkeiten induzieren einen signifikanten intradialytischen Anstieg der aktivierten Thromboplastinzeit (aPTT).<sup>4</sup>
- Citrat hat eine lokale gerinnungshemmende Wirkung im Dialysator. Dies ermöglicht ein Herabsetzen der Heparindosis bei gleichzeitigem Aufrechterhalten der Durchgängigkeit des extrakorporalen Kreislaufs<sup>23</sup> und einer Optimierung der Dialysator-Clearance.<sup>4,6,11</sup>

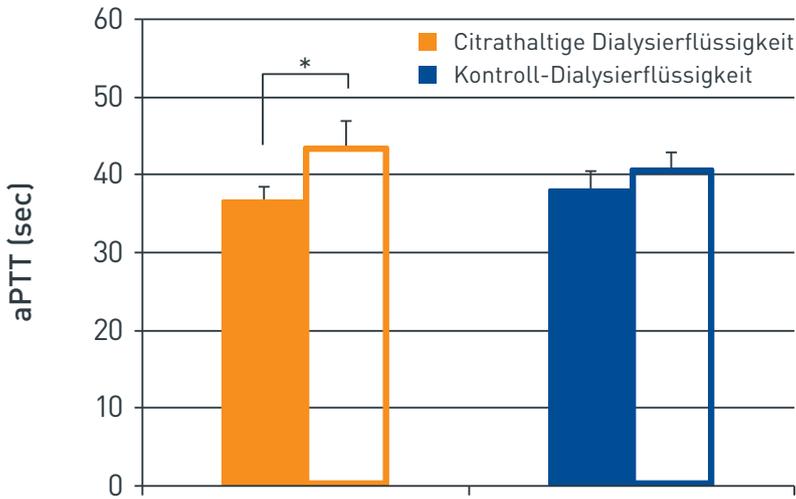
Die Produkte **SoftPac Citrate** und **SelectBag Citrate** sind nicht dafür vorgesehen, bei allen Patienten eine Antikoagulation überflüssig zu machen.<sup>24</sup>

## DIE ALTERNATIVE FÜR GERINGERE SYSTEMISCHE ANTIKOAGULATION

Die Kombination aus einer citrathaltigen Dialysierflüssigkeit und der heparinbeschichteten Membran **Evodial** hat sich als echte Alternative zur regionalen Citrat-Antikoagulation erwiesen.<sup>23,25,26</sup>

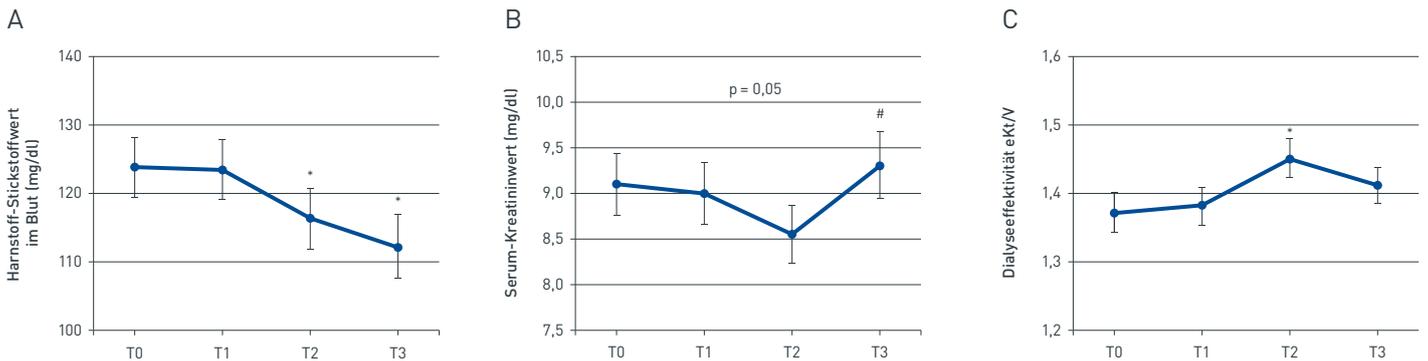


Offene Crossover-Studie<sup>4</sup> über 6 + 6 Wochen mit einer zwischengeschalteten Auswaschphase von 8 Behandlungen. Die Patienten wurden so randomisiert, dass sie entweder mit citrathaltiger oder aber mit acetathaltiger (Kontroll-)Dialysierflüssigkeit begannen.



Erhöhte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) nach Dialyse bei Anwendung der Dialysierflüssigkeit **SelectBag Citrate**.<sup>1</sup> Gefüllte Säulen stellen die prädialytischen Werte, transparente Säulen die postdialytischen Werte dar. Daten dargestellt als Mittelwert  $\pm$  SEM,  $p^* = 0,003$ . Adaptiert nach: Grundström.<sup>4</sup> n = 24

Diese Kohortenstudie<sup>6</sup> erstreckte sich über 9 Monate. In den ersten 3 Monaten wurden die Patienten mit einer Standard-Dialysierflüssigkeit mit 3 mmol/l Acetat, in den folgenden 3 Monaten mit einer acetatfreien Lösung mit 1 mmol/l Citrat (**Select Bag Citrate**) und in den letzten 3 Monaten wieder mit der acetathaltigen Dialysierflüssigkeit behandelt.



Klinische Daten der Patienten zu verschiedenen Studienzeitpunkten, A = Prädialytische Harnstoff-Stickstoffwerte im Blut; B = Prädialytische Serum-Kreatininwerte; C = Dialyseeffektivität eKt/V, geschätzt nach der Daugirdas-Formel.

Studienphase (3 Monate nach Studienbeginn);

T2 = Ende der Citrat-Phase (6 Monate); T3 = Ende der 2. Acetat-Phase (9 Monate).

\* $p < 0,05$ , wenn die Daten mit T1 verglichen wurden; # $p < 0,05$ , wenn die Daten mit T2 verglichen wurden.

Adaptiert nach: Dellepiane<sup>6</sup> n = 45

# WIRKUNG VON CITRAT AUF DIE CALCIUMBILANZ

Die Calciumbilanz lässt sich während der Behandlung leicht aufrechterhalten.

Citrat bindet – anders als Dialysierflüssigkeiten ohne Citrat – ionisiertes Calcium und verändert den Gesamt-Transfer an Calciummasse, sofern dies nicht ausgeglichen wird. Ein von Baxter Research entwickeltes kinetisches Modell zeigt, dass bei 1 mmol/l Citrat in der Dialysierflüssigkeit zusätzlich 0,15 mmol/l Calcium gebraucht wird, um im Dialysator eine Massenbilanz entsprechend einer Dialysierflüssigkeit ohne Citrat zu erreichen.<sup>27</sup> Diese theoretischen Ergebnisse werden durch klinische Daten gestützt.<sup>4,28,29</sup>

Citrathaltige Dialysierflüssigkeiten von Baxter bieten eine höhere Calciumkonzentration, die es dem Arzt erleichtert, die richtige Calciumbilanz aufrechtzuerhalten.

Manche Patienten profitieren möglicherweise nicht von der citratbasierten Dialyse und müssen eventuell enghemmer überwacht werden. Dies betrifft Patienten mit Hypocalcämie, Hypomagnesiämie und unkontrolliertem sekundären Hyperparathyroidismus.<sup>12</sup>

# CITRATBASIERTE DIALYSE

Für jeden Patienten geeignet

Citrat ist ein bekanntes Antioxidans und Antikoagulans, das eine gut verträgliche und biokompatible Alternative zum herkömmlicherweise verwendeten Acetat darstellt.

Citrathaltige und acetatfreie Dialysierflüssigkeiten eignen sich für jeden Patienten.

## KLINISCHE VORTEILE VON CITRAT:

- Verbesserung der hämodynamischen Stabilität
- Verbessertes Säure-Basen-Gleichgewicht
- Weniger thrombogene Dialyse



# REFERENZEN

1. Bryland A, Wieslander A, Carlsson O et al. Citrate treatment reduces endothelial death and inflammation under hyperglycaemic conditions. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9(1): 42–51.
2. Zheng Y, Xu Z et al. Citrate Pharmacokinetics in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *PLoS ONE* 2013; 8(6): e65992.
3. Bauer E., Derfler K. et al. Citrate Kinetics in Patients Receiving Long-Term Hemodialysis Therapy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 903–907.
4. Grundström G, Christensson A, Alquist M et al. Replacement of acetate with citrate in dialysis fluid: a randomized clinical trial of short term safety and fluid biocompatibility. *BMC Nephrol* 2013, 14: 216.
5. Pizzarelli F, Cerrai T et al. Online haemodiafiltration with and without acetate. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1648–1651.
6. Dellepiane S, Medica D., Guarena C et al. Citrate anion improves chronic dialysis efficacy, reduces systemic inflammation and prevents Chemerin-mediated microvascular injury. *Sci Rep* 2019; 9: 10622.
7. Huang S, Sandholm K, Jonsson N et al. Low concentrations of citrate reduce complement and granulocyte activation in vitro in human blood. *Clin Kidney J* 2015; 8: 31–37.
8. Perez-Garcia R, Rafael Ramirez Chamond RR, De Sequera Ortiza P et al. Citrate dialysate does not induce oxidative stress or inflammation in vitro as compared to acetate dialysate. *Nefrologia* 2017; 37(6): 630–637.
9. Lorenz G, Mayer C et al. Acetate-free, Citrate-acidified bicarbonate dialysis improves serum calcification propensity – a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(11): 2043–2051.
10. Villa-Belosta R et al. Impact of acetate – or citrate – acidified bicarbonate dialysate on ex vivo aorta wall calcification. *Sci Rep* 2019; 9: 11374.
11. Molina Nunez M, de Alarcon R et al. Citrate versus Acetate-Based Dialysate in On-Line Haemodiafiltration. A Prospective Cross-Over Study. *Blood Purif* 2015; 39: 181–187.
12. De Sequera P, Garcia R P, Molina M et al. Prospective randomized multicenter study to demonstrate the benefits of haemodialysis without acetate (with citrate):ABC-treat Study. Acute effect of citrate. *Nefrologia* 2019; 39(4): 424–433.
13. Daimon S, Dan K, Kawano M. Comparison of acetate-free citrate hemodialysis and bicarbonate hemodialysis regarding the effect of intra-dialysis hypotension and post-dialysis malaise. *Ther Apher Dial* 2011; 15(5): 460–5.
14. Gabutti L, Lucchini B et al. Citrate- vs. acetate-based dialysate in bicarbonate haemodialysis: consequences on haemodynamics, coagulation, acid-base status, and electrolytes. *BMC Nephrol* 2009, 10: 7.
15. Stefansson B, Brunelli S et al. Intradialytic Hypotension and Risk of Cardiovascular Disease *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 2124–2132.
16. Chou J, Streja E, Intradialytic hypotension, blood pressure changes and mortality risk in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 149–159.
17. Monchi M. Citrate pathophysiology and metabolism *Transfus Apher Sci* 2017; 56(1): 28–30.
18. Qian Q. Acid-base alterations in ESRD and effects of hemodialysis. *Semin Dial.* 2018; 31: 226–235.
19. KDOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(Suppl 2): S1–S140.
20. Tentori F, Karaboyas A et al. Association of Dialysate Bicarbonate Concentration with Mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(4).
21. Bommer J, Francesco Locatelli F et al. Association of Predialysis Serum Bicarbonate Levels With Risk of Mortality and Hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44(4): 661–671.
22. De Sequera Ortiz P, Albalade Ramon M et al. Acute effect of citrate bath on postdialysis alkalaemia. *Nefrologia* 2015; 35: 164–71.
23. Meijers B, Christoph Metalidis C et al. A noninferiority trial comparing a heparin-grafted membrane plus citrate-containing dialysate versus regional citrate anticoagulation: results of the CiTED study. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 707–714.
24. Dolley-Hitze T, Is Anticoagulation Discontinuation Achievable with Citrate Dialysate during HDF Sessions? *Int J Nephrol.* 2016; 7: 1–8.
25. Karlien F et al. Avoidance of systemic anticoagulation during intermittent haemodialysis with heparin-grafted polyacrylonitrile membrane and citrate-enriched dialysate: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 2014; 15: 104.
26. Skagerlind M, Stegmayr B. An evaluation of four modes of low-dose anticoagulation during intermittent haemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 267–274.
27. Nilsson A, Sternby J, Grundstrom G, Alquist M. Citrate dialysis fluid and calcium mass balance. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (suppl1): i207.
28. Steckiph D, Bertucci A, Petrarulo M et al. Calcium mass balances in online HDF using citrate containing acetatefree and regular dialysis concentrates. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (suppl1).
29. Teatini U. et al, Calcium mass balance of an acetate free citrate containing dialysis fluids: Ad interim analysis of citrus study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32 (Supplement 3): iii78–iii79.

## Deutschland

Baxter Deutschland GmbH  
Edisonstraße 4  
85716 Unterschleißheim  
Tel +49 89 317 010  
info\_de@baxter.com  
www.baxter.de

## Österreich

Baxter Healthcare GmbH  
Stella-Klein-Löw-Weg 15  
1020 Wien  
Tel +43 1 71120 0  
renal\_austria@baxter.com  
www.baxter.at

## Schweiz

Baxter AG  
Thurgauerstrasse 130  
8152 Glattpark (Opfikon)  
Tel +41 44 908 50 50  
info\_ch@baxter.com  
www.baxter.ch

Baxter, Gambro, Evodial, SelectBag und SoftPac sind Marken von Baxter International Inc. oder deren Tochtergesellschaften.