

**Baxter**

SelectBag Citrate

ACETATFREIES KONZENTRAT

# Citrat

Wissenschaftliche Evidenz





# EINE CITRATHALTIGE, ACETATFREIE DIALYSIERFLÜSSIGKEIT

Das Baxter **SelectBag Citrate** Konzentrat ist ein citrathaltiges, acetatfreies Konzentrat, das Baxter für die Hämodialyse und Hämodiafiltration entwickelt hat.

Citrat liefert dem Patienten Energie und dient als Puffer. Darüber hinaus ist Citrat ein bekanntes Antioxidans und Antikoagulans, das in der Dialyse Vorteile bei der Verringerung des Entzündungsgeschehens, einem Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bieten kann.

Citrat ist eine gut verträgliche und biokompatible Alternative zu herkömmlichen acetathaltigen Konzentraten und ermöglicht eine individualisierte Behandlung.

Patienten können von verbesserter hämodynamischer Stabilität, besserer Regulierung des Säure-Basen-Gleichgewichts und weniger thrombogener Dialyse profitieren.

In dieser Broschüre können Sie die wissenschaftlichen Grundlagen kennenlernen.

März 2020

Herausgeber: Baxter Healthcare Corporation

Nähere Informationen erhalten Sie über Ihren Baxter Außendienstmitarbeiter.

# INHALT

Molina Nunez et al.

**CITRATE VERSUS ACETATE-BASED DIALYSATE IN ON-LINE HAEMODIAFILTRATION. A PROSPECTIVE CROSS-OVER STUDY.**

Blood Purif 2015; 39: 181–187 . . . . . 6

Pérez-García et al.

**CITRATE DIALYSATE DOES NOT INDUCE OXIDATIVE STRESS OR INFLAMMATION IN VITRO AS COMPARED TO ACETATE DIALYSATE.**

Nefrologia. (2017); 3 7(6) . . . . . 7

De Sequera Ortiz et al.

**ACUTE EFFECT OF CITRATE BATH ON POSTDIALYSIS ALKALAEMIA.**

Nefrologia 2015; 35(2): 164–171 . . . . . 8

Meijers 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 . . . . . 9

Lindeberg et al.

**CITRATE REDUCES CALCIUM PRECIPITATION FORMATION AND PARTICLE INDUCED INFLAMMATION.**

49. ERA-EDTA-Kongress in Paris (2012), Abstract FP031 . . . . . 10

Huang et al.

**LOW CONCENTRATIONS OF CITRATE REDUCE COMPLEMENT AND GRANULOCYTE ACTIVATION IN VITRO IN HUMAN BLOOD.**

Clinical Kidney Journal (2014) . . . . . 11

Steckiph et al.

**CALCIUM MASS BALANCES IN ON-LINE HEMODIAFILTRATION (HDF) USING CITRATE CONTAINING ACETATE-FREE AND REGULAR DIALYSIS CONCENTRATES.**

Nephrology Dialysis Transplantation (2013) 28; suppl 1; MP409 . . . . . 12

Nilsson et al.

**CITRATE DIALYSIS FLUID AND CALCIUM MASS BALANCE.**

Nephrology Dialysis Transplantation (2013) 28; suppl 1; SP413 . . . . . **14**

Lorenz et al.

**ACETATE-FREE, CITRATE-ACIDIFIED BICARBONATE DIALYSIS IMPROVES  
SERUM CALCIFICATION PROPENSITY – A PRELIMINARY STUDY.**

Nephrol Dial Transplant (2018) 33: 2043–2051. . . . . **16**

Grundström et al.

**REPLACEMENT OF ACETATE WITH CITRATE IN DIALYSIS FLUID:  
A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF SHORT TERM SAFETY AND FLUID  
BIOCOMPATIBILITY.**

BMC Nephrology 2013, 14: 216. . . . . **17**

Villa-Bellosta et al.

**IMPACT OF ACETATE- OR CITRATE-ACIDIFIED BICARBONATE DIALYSATE  
ON EX VIVO AORTA WALL CALCIFICATION.**

Scientific Reports (2019) 9: 11374 . . . . . **18**

De Sequera 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. . . . . **19**

Dellepiane et al.

**CITRATE ANION IMPROVES CHRONIC DIALYSIS EFFICACY, REDUCES  
SYSTEMIC INFLAMMATION AND PREVENTS CHEMERIN-MEDIATED  
MICROVASCULAR INJURY.**

Scientific Reports (2019) 9: 10622 . . . . . **20**

**INDEX DER AUTOREN . . . . . 22**

## CITRATE VERSUS ACETATE-BASED DIALYSATE IN ON-LINE HAEMODIAFILTRATION. A PROSPECTIVE CROSS-OVER STUDY.

Manuel Molina Nuñez, Rosa de Alarcón, Susana Roca, Gracia Álvarez, María Soledad Ros, Cristina Jimeno, Laura Bucalo, Isabel Villegas, María Ángeles García.

---

**Hintergrund und Zielsetzungen:** Für eine Bicarbonat-Dialysierflüssigkeit mit Citrat als Säure (CD) wurden eine lokale gerinnungshemmende Wirkung und eine verbesserte Biokompatibilität berichtet. In dieser Studie wird die Wirkung von CD auf die Dialyseeffizienz, die Gerinnung, das Säure-Basen-Gleichgewicht, Elektrolyte und das Entzündungsgeschehen bei Patienten, die mit einer Online-Hämodiafiltration (OL-HDF) behandelt wurden, untersucht.

**Methoden:** In eine prospektive Crossover-Studie wurden 35 Patienten eingeschlossen, die eine OL-HDF über einen Zeitraum von 24 Wochen erhielten. Sie umfasste zwei abwechselnde Behandlungsphasen mit CD und acetathaltiger Dialysierflüssigkeit (AD). Studienparameter waren die prädialytischen Spiegel von Bicarbonat und ionisiertem Calcium, C-reaktivem Protein (CRP) und Beta-2-Mikroglobulin (B2MG) sowie die postdialytischen Werte für aktivierte Thromboplastinzeit, Bicarbonat und ionisiertes Calcium.

**Ergebnisse:** Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die Gerinnungsparameter, den pH-Wert und den prädialytischen Bicarbonat-Spiegel gefunden. Der Bicarbonat-Spiegel vor und der Calcium-Spiegel nach der Dialyse waren bei der Verwendung von CD niedriger. Die Dialyseeffizienz war bei der Verwendung von CD größer. Bei den Entzündungsparametern waren sowohl CRP als auch B2MG bei der Verwendung von CD niedriger.

**Schlussfolgerung:** Die Verwendung von CD im Rahmen der OL-HDF ist sicher und wirksam und verbessert die Wirksamkeit der Dialyse, die postdialytische Alkalose und das Entzündungsgeschehen.

## CITRATE DIALYSATE DOES NOT INDUCE OXIDATIVE STRESS OR INFLAMMATION IN VITRO AS COMPARED TO ACETATE DIALYSATE.

Rafael Pérez-García, Rafael Ramírez Chamond, Patricia de Sequera Ortiz, Marta Albalade, Marta Puerta Carretero, Mayra Ortega, M. Caridad Ruiz Caro, Roberto Alcazar Arroyo.

---

**Hintergrund:** Erhöhte Acetat-Spiegel im Blut im Verlauf von Hämodialyse-Sitzungen sind mit einer Reihe von Auffälligkeiten in Verbindung gebracht worden, einschließlich vermehrtem oxidativen Stress, entzündungsfördernden Zytokinen und der Synthese von Stickoxid. Da sich Citrat in seiner Wirkung auf die Komplement- und Leukozytenaktivierung von Acetat unterscheidet, kann Citronensäure eine Alternative zu Essigsäure als Stabilisator der Dialysierflüssigkeit darstellen. Diese Studie wurde durchgeführt, um die inflammatorische Wirkung von acetat- und citrathaltiger Dialysierflüssigkeit in immun-kompetenten Blutzellen zu vergleichen.

**Methoden:** Die Wirkung von Acetat und/oder Citrat wurde in vitro aus dem Vollblut von urämischen Patienten und von gesunden Probanden untersucht. Vier Arten von Dialysierflüssigkeit wurden untersucht: Dialysierflüssigkeit 1 – acetatfrei mit 1 mmol/l Citrat, Dialysierflüssigkeit 2 – mit 0,8 mmol/l Citrat und 0,3 mmol/l Acetat, Dialysierflüssigkeit 3 – citratfrei mit 3 mmol/l Acetat und Dialysierflüssigkeit 4 – citratfrei mit 4 mmol/l Acetat. Als Zelltypen wurden verwendet: humane Monozyten in der Zellkultur (THP-1) und mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) von gesunden Probanden und urämischen Hämodialyse-Patienten. ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) wurde ermittelt und der Level von reaktiven Sauerstoffspezies sowie die Gesamtanzahl der Mikrovesikel wurden bestimmt.

**Ergebnisse:** Im Gegensatz zu den citrathaltigen Dialysierflüssigkeiten führten die acetathaltigen Dialysierflüssigkeiten (Dialysierflüssigkeit 3 und 4) zu einer erhöhten ICAM-1-Expressionsdichte in THP-1-Zellen. Eine Zunahme der ICAM-1-Expression wurde in den immunkompetenten Zellen gesunder Probanden bei Verwendung einer acetathaltigen Dialysierflüssigkeit (Dialysierflüssigkeit 3 und 4), jedoch nicht bei Verwendung einer citrathaltigen Dialysierflüssigkeit (Dialysierflüssigkeit 1 und 2) beobachtet. Zwischen den verschiedenen Dialysierflüssigkeiten wurden in Hinblick auf ICAM-1 in den Zellen hämodialysierter Patienten keine signifikanten Unterschiede gefunden. Die Expression der reaktiven Sauerstoffspezies und die Anzahl der Mikrovesikel in den Zellen sowohl gesunder Probanden als auch hämodialysierter Patienten nahm bei Verwendung acetathaltiger Dialysierflüssigkeit signifikant zu, jedoch nicht bei citrathaltiger Dialysierflüssigkeit.

**Schlussfolgerung:** In den Konzentrationen, die in der klinischen Praxis üblich sind, erhöht acetatbasierte Dialysierflüssigkeit den oxidativen Stress und die Gesamtzahl der Mikrovesikel und kann weitere proinflammatorische Reize bei urämischen Hämodialyse-Patienten auslösen. Citrathaltige Dialysierflüssigkeiten führen diese Aktivierung nicht herbei, weshalb sie eine geeignete Alternative in der klinischen Praxis darstellen könnten.

## ACUTE EFFECT OF CITRATE BATH ON POSTDIALYSIS ALKALAEMIA.

Patricia De Sequera Ortiz, Marta Albalade Ramón, Rafael Pérez-García, Elena Corchete Prats, Patricia Arribas Cobo, Roberto Alcázar Arroyo, Maira Ortega Díaz, Marta Puerta Carretero.

---

**Einleitung:** Die Korrektur einer durch eine Niereninsuffizienz hervorgerufenen metabolischen Acidose wird durch den Zusatz von Bicarbonat während der Dialyse erreicht. Um die Ausfällung von Calciumcarbonat und Magnesiumcarbonat zu verhindern, die beim Zusetzen von Bicarbonat zur Dialysierflüssigkeit (DF) eintritt, wird zusätzlich Säure benötigt – in der Regel Acetat, das nicht frei von Nebenwirkungen ist. Demnach scheint Citrat eine vorteilhafte Alternative zu Acetat darzustellen, obwohl die akuten Wirkungen nicht genau bekannt sind.

**Studienziel:** Beurteilung der akuten Wirkung einer citrat- anstelle einer acetathaltigen Dialysierflüssigkeit auf die Säure-Basen-Bilanz und auf Parameter des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels.

**Material und Methoden:** Eine prospektive Crossover-Studie wurde bei 24 Patienten (15 männliche und 9 weibliche Teilnehmer) durchgeführt. Alle Patienten unterzogen sich einer Dialyse mit dem AK-200-Ultra-S-Dialysegerät mit SoftPac® Dialysierflüssigkeit, die mit 3 mmol/l Acetat hergestellt worden war, und mit SelectBag Citrate®, die mit 1 mmol/l Citrat und ohne Acetat hergestellt worden war. Folgende Parameter wurden vor und nach der Dialyse ermittelt: Blutgaswerte im venösen Blut, Calcium (Ca), ionisiertes Calcium (Cai), Phosphat (P) und Parathormon (PTH).

**Ergebnisse:** Bei der Verwendung von Citrat (C) im Vergleich zum Acetat (A) wurden Unterschiede ( $p < 0,05$ ) bei folgenden, postdialytischen Werten gefunden: pH, C: 7,43 (0,04) vs. A: 7,47 (0,05); Bicarbonat, C: 24,7 (2,7) vs. A: 27,3 (2,1) mmol/l; Basenüberschuss (BE<sub>ecf</sub>), C: 0,4 (3,1) vs. A: 3,7 (2,4) mmol/l; korrigiertes Calcium (Cac), C: 9,8 (0,8) vs. A: 10,1 (0,7) mg/dl; und Cai, C: 1,16 (0,05) vs. A: 1,27 (0,06) mmol/l. Bei keinem der vor der Dialyse gemessenen Parametern wurden Unterschiede gefunden.

**Schlussfolgerung:** Die Dialyse mit Citrat ermöglicht eine bessere Regulierung der postdialytischen Säure-Basen-Bilanz, vermindert bzw. verhindert eine postdialytische Alkalämie und verringert den Anstieg von Cac und Cai. Dieses Ergebnis ist insbesondere für Patienten interessant, bei denen eine Prädisposition für Herzrhythmusstörungen vorliegt, sowie für Patienten mit Lungenversagen, Kohlendioxid-Retention, Verkalkungen und fortgeschrittener Lebererkrankung.

## A NONINFERIORITY TRIAL COMPARING A HEPARIN-GRAFTED MEMBRANE PLUS CITRATE-CONTAINING DIALYSATE VERSUS REGIONAL CITRATE ANTICOAGULATION: RESULTS OF THE CITED STUDY.

Björn Meijers, Christoph Metalidis, Thomas Vanhove, Ruben Poesen, Dirk Kuypers und Pieter Evenepoel.

---

**Hintergrund:** Antikoagulation ist eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Hämodialyse. Heparin und niedermolekulare Heparine werden trotz eines erhöhten Blutungsrisikos routinemäßig eingesetzt. Die regionale Citrat-Antikoagulation (RCA) ist wirksam, aber aufwendig und kann zu Stoffwechselstörungen führen. Heparinbeschichtete Membranen sind weniger wirksam. Es ist nicht bekannt, ob das Kombinieren einer citrathaltigen Dialysierflüssigkeit und einer heparinbeschichteten Membran eine wirksame Strategie zur Antikoagulation darstellt.

**Methoden:** Wir führten eine randomisierte Crossover-Nichtunterlegenheitsstudie mit einer vordefinierten Nichtunterlegenheitsschwelle von 10% bei Patienten unter chronischer Dialyse durch (n=25). Dabei verglichen wir die Kombination einer citrathaltigen Dialysierflüssigkeit plus einer heparinbeschichteten Membran [Protokoll mit CiTrate und EvoDial (CiTED)] mit der RCA. Der primäre Endpunkt war der Abschluss der Dialysebehandlung ohne signifikantes Clotting. Die sekundären Endpunkte umfassten die Zeit bis zum Clotting, die erreichte  $Kt/V_{\text{Harnstoff}}$ , den Verlust an Gesamtzellvolumen, den Clotting-Score der venösen Luftkammer und die Konzentration des systemisch-ionisierten Calciums.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 1.284 Sitzungen protokollgemäß durchgeführt: 636 im CiTED-Arm und 648 im RCA-Arm. Der primäre Endpunkt der vorzeitigen Unterbrechung aufgrund von Clotting trat in 36 (5,7%) der Sitzungen im CiTED-Arm und in 40 (6,2%) der Sitzungen im RCA-Arm auf. Somit wurden die Kriterien der Nichtunterlegenheit erfüllt ( $p < 0,0001$ ). Die meisten Clotting-Ereignisse traten in der vierten Stunde der Dialyse auf. Wiederholtes Clotting trat bei vier Patienten im CiTED-Arm und einem Patienten im RCA-Arm auf. Die Zeit bis zur vorzeitigen Unterbrechung aufgrund von Clotting und das erreichte  $Kt/V_{\text{Harnstoff}}$  unterschieden sich nicht signifikant. Die Spiegel des systemisch-ionisierten Calciums während der Behandlung waren im RCA-Arm signifikant niedriger und eine klinisch relevante Hypocalcämie wurde ausschließlich im RCA-Arm verzeichnet.

**Schlussfolgerung:** Die Kombination aus citrathaltiger Dialysierflüssigkeit und einer heparinbeschichteten Membran ist eine wirksame Alternative zur regionalen Citrat-Antikoagulation (RCA).

## CITRATE REDUCES CALCIUM PRECIPITATION FORMATION AND PARTICLE INDUCED INFLAMMATION.

Emma Lindeberg, Gunilla Grundström, R&D Gambro Lundia AB, Schweden.

---

**Studienziel:** Während der Dialyse entstehen Calciumpräzipitate im Flüssigkeitspfad. Einige dieser Partikel gelangen wahrscheinlich zum Patienten. Bekanntlich rufen zirkulierende Partikel Entzündungen bei Erkrankungen wie Gicht hervor, und ein Großteil der atherosklerotischen Plaques besteht aus Calciumphosphat-Ablagerungen. Die meisten Dialysepatienten leiden sowohl unter verstärkter Entzündung als auch unter Atherosklerose. In dieser Studie sollte untersucht werden, ob Calciumablagerungen hierzu beitragen könnten. Außerdem wollten wir untersuchen, welche Vorteile es bringen kann, wenn das verbleibende Acetat in Dialysierflüssigkeiten durch Citrat ersetzt wird. Heutzutage wird Citrat hauptsächlich als Antikoagulans verwendet. Allerdings hat Citrat, ein Calcium-Chelatbildner und Antioxidans, bei Verwendung als Wirkstoff in Dialysierflüssigkeiten das Potenzial, sowohl die Partikelbildung als auch die partikelbedingte Entzündung zu reduzieren.

**Methoden:** Calciumpräzipitate wurden durch Mischen von  $\text{NaHCO}_3$  (35 mM) und  $\text{CaCl}_2$  (1–5 mM) in phosphatgepufferter Salzlösung gebildet. Die Entzündungsantwort auf die Präzipitate sowie die zytotoxische Wirkung wurden untersucht. Zur Bewertung der Zelltoxizität wurde eine murine Fibroblasten-Zelllinie (L929) über einen Zeitraum von 72 h definierten Mengen an Calciumpräzipitat mit oder ohne Citrat (1 mM) ausgesetzt. Die Hemmung des Zellwachstums (ICG) wurde als Maß der Toxizität berechnet. Die Entzündungsantwort wurde untersucht, indem humane mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) gesunder Probanden über einen Zeitraum von 24 h definierten Partikelmengen mit oder ohne Citrat (1 mM) ausgesetzt wurden. Das Entzündungsgeschehen wurde als erhöhte Expression von IL-1 $\beta$  und IL-6 mittels ELISA untersucht.

**Ergebnisse:** Das Vorliegen von Calciumpräzipitaten führte in signifikantem Maße sowohl zu Zelltoxizität als auch zu Entzündungen. Citrat verringerte die Partikelbildung, die erst bei  $\text{CaCl}_2$ -Konzentrationen oberhalb von 3 mM mit Citrat gegenüber 2 mM  $\text{CaCl}_2$  ohne Citrat auftrat, signifikant. Die Größenordnung der partikelbedingten Zelltoxizität wurde unter Citrat um 30 % verringert und es wurden höhere Calciumspiegel toleriert (50 % ICG bei 4,1 mM  $\text{CaCl}_2$  mit Citrat vs. 2,4 mM ohne). Citrat verringerte die Entzündungsantwort auf Calciumpräzipitate.  $\text{CaCl}_2$  EC50-Werte für sowohl IL-1 $\beta$  (3,4 mM vs. 2,4 mM) als auch IL-6 (3,3 mM vs. 2,5 mM) waren bei Verwendung von Citrat erhöht.

**Schlussfolgerung:** Dieser Studie zufolge verringerte Citrat die Partikelbildung, partikelbedingte Zelltoxizität und Entzündung signifikant. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Citrat in der Dialysierflüssigkeit behandlungsbedingte Entzündungen und Atherosklerose verringern kann.

## LOW CONCENTRATIONS OF CITRATE REDUCE COMPLEMENT AND GRANULOCYTE ACTIVATION IN VITRO IN HUMAN BLOOD.

Shan Huang, Kerstin Sandholm, Nina Jonsson, Anders Nilsson, Anders Wieslander, Gunilla Grundström, Viktoria Hancock und Kristina N. Ekdahl.

---

**Hintergrund:** Die Verwendung von Acetat in Hämodialyseflüssigkeiten kann bei Patienten unerwünschte Wirkungen wie etwa Übelkeit und verstärktes Entzündungsgeschehen haben. Deshalb wurden in letzter Zeit Hämodialyseflüssigkeiten entwickelt, bei denen Acetat durch Citrat ersetzt wird. In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Biokompatibilität von Citrat anhand von Konzentrationen, die in der Hämodialyse verwendet werden.

**Methoden:** Die Wirkungen von Citrat und Acetat wurden in menschlichem Vollblut in vitro unter Bedingungen untersucht, die eine durch Biomaterial induzierte Aktivierung fördern. Die Komplementaktivierung wurde anhand der Entstehung von C3a, C5a und dem sC5b-9-Komplex und die Granulozytenaktivierung anhand der Hochregulierung der CD11b-Expression gemessen. Für den Versuchsaufbau wurde ein mathematisches Modell aufgesetzt, mit dem die während der Hämodialyse erreichten Acetat- und Citratkonzentrationen berechnet wurde.

**Ergebnisse:** Citrat reduzierte die Granulozytenaktivierung und führte zu keiner stärkeren Komplementaktivierung als Acetat in Konzentrationen, die während der Hämodialyse erreicht wurden. Die Untersuchung verschiedener Citratkonzentrationen verdeutlichte, dass Citrat bereits in geringen Konzentrationen, d. h. 0,25 mM, ein stark wirksamer Komplementinhibitor ist. Dies ist vergleichbar mit Konzentrationen, die im Blut von Patienten während der Dialyse mit citrathaltigen Flüssigkeiten nachgewiesen wurden. Eine auf bis zu 6 mM erhöhte Citratkonzentration verringerte die Aktivierung von C3a, C5a und sC5b-9 sowie die Expression von CD11b weiter.

**Schlussfolgerung:** Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Citrat ein vielversprechender Ersatz für Acetat ist, um eine biokompatiblere Dialyse zu erzielen, die höchstwahrscheinlich mit weniger Nebenwirkungen für die Patienten einhergeht.

## CALCIUM MASS BALANCES IN ON-LINE HEMODIAFILTRATION (HDF) USING CITRATE CONTAINING ACETATE-FREE AND REGULAR DIALYSIS CONCENTRATES.

D. Steckiph<sup>1</sup>, A. Bertucci<sup>1</sup>, M. Petrarulo<sup>2</sup>, C. Baldini<sup>3</sup>, G. Calabrese<sup>4</sup>, M. Gonella<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Gambro Hospal s.p.a, Bologna, Italy; <sup>2</sup> Renal Stone Laboratory, AO Mauriziano, Turin, Italy; <sup>3</sup> Biochemical and Clinic Laboratory, OSPEDALE S. SPIRITO, Casale Monferrato, Italy; <sup>4</sup> Nephrology and Dialysis Unit, OSPEDALE S. SPIRITO, Casale Monferrato, Italy.

---

**Hintergrund:** Ein citrathaltiges acetatfreies Hämodialysekonzentrat kann verbessernd auf die Effizienz und verringernd auf die entzündlichen Folgen der Dialyse wirken, doch beeinträchtigt die Neigung von Citrat zur Bildung von Komplexen mit Calcium (Ca) wahrscheinlich den Ca-Transport. Wir bewerteten die Massenbilanz von Ca (CaMB) und Citrat (CitMB) während der HDF mit einer neuen citrathaltigen acetatfreien Dialysierflüssigkeit gegenüber einer konventionellen Dialysierflüssigkeit.

**Methoden:** In diese randomisierte Crossover-Studie wurden 18 stabile ESRD-Patienten (71 ± 11 Jahre) eingeschlossen, die regelmäßig 4,5 Stunden lang mit Online-Post-dilution-HDF behandelt wurden. Aus SelectBag® Citrate Konzentrat hergestellte Dialysierflüssigkeit (1,5 mM Ca, 1 mM Citrat, 0 Acetat; Cit-) (Gambro) wurde mit konventioneller Dialysierflüssigkeit (1,5 mM Ca, Citrat, 3 mM Acetat; Ac-) verglichen. Jeder Patient wurde entweder eine Woche lang mit Ac-HDF behandelt und dann auf eine einwöchige Behandlung mit Cit-HDF umgestellt oder aber in der umgekehrten Reihenfolge behandelt. Alle Patienten wurden mit 2,1 m<sup>2</sup> Polyflux H Dialysatoren (Gambro) behandelt. In der Sitzung in der Wochenmitte jedes Behandlungszeitraums wurden die Ca- (gesamt und ionisiert) und Citratspiegel im Plasma und in der Dialysierflüssigkeit zu Beginn, nach 60 und 120 Minuten, nach dem Beginn und am Ende der Behandlung gemessen. Anhand der Gesamt-Ca- und Citratspiegel in der Dialysierflüssigkeit wurden die CaMB und CitMB berechnet. Das Citrat im Plasma und in der Dialysierflüssigkeit wurde mittels Anionen-chromatographie mit supprimierter Leitfähigkeitsdetektion analysiert. Anionen-Separator: 0,3 x 25 cm IonPac Fast Anion IIIA (Dionex Corp., USA); mobile Phase: 20 mmol/l NaOH wässrige Lösung; Durchflussrate: 1,0 ml/min.

**Ergebnisse:** Das automatisch per TMP Biofeedback (UltraControl, Gambro) eingestellte Konvektionsvolumen betrug 26,3 ± 3,3 bei der Ac-HDF und 26,0 ± 3,9 l/Sitzung in Cit-HDF (p = 0,73). Bei Verwendung von 1,5 mM Ca in der Dialysierflüssigkeit war der Gesamt-Ca-Spiegel im Plasma während der Behandlung mit einer Cit-HDF mit Werten von 2,37 ± 0,14 bis 2,42 ± 0,11 mM stabil (p = 0,13), während er bei Ac-HDF anstieg (2,31 ± 0,12 bis 2,63 ± 0,16 mM, p < 0,0001). Der Plasmaspiegel des ionisierten Ca sank während der Behandlung mit Cit-HDF (von 1,12 ± 0,07 bis 1,07 ± 0,03 mM, p < 0,001), während er bei der Ac-HDF anstieg (von 1,13 ± 0,05 bis 1,22 ± 0,03 mM, p < 0,0001). Die CaMB unterschied sich zwischen den beiden Zeiträumen (p < 0,0001): Entfernung von 274 ± 260 mg Ca bei der Cit-HDF gegenüber Zufuhr von 125 ± 174 mg Ca bei der Ac-HDF. Der Citrat-Plasmaspiegel stieg an (von 0,12 ± 0,05 bis 0,40 ± 0,10 mM, p < 0,001), blieb aber während der Ac-HDF stabil (von 0,13 ± 0,02 bis 0,12 ± 0,05 mM, p = 0,24).

**Schlussfolgerung:** Mit derselben Ca-Konzentration wie in konventioneller Dialysierflüssigkeit führte die Verwendung von Dialysierflüssigkeit mit 1 mM Citrat in der Online-Postdilution-HDF zu einer anderen CaMB. Bei Verwendung einer Dialysierflüssigkeit mit 1,5 mM Citrat wurde der bei der Ac-HDF beobachtete intradialytische Anstieg der Spiegel des Gesamt-Ca und des ionisierten Ca bei der Cit-HDF nicht gesehen. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Verschreibung von Ca in der Dialysierflüssigkeit bei einer Umstellung auf citrathaltige HD-Konzentrate neu bewertet werden muss.

## CITRATE DIALYSIS FLUID AND CALCIUM MASS BALANCE.

Nilsson A, Sternby J, Grundström G, Alquist M.  
Gambro Lundia AB.

---

**Einleitung:** Seit einigen Jahren werden citrathaltige Konzentrate in der Hämodialyse angewendet. Citrat bildet beim Eintritt ins Blut Komplexe mit Calcium und ein Teil des proteingebundenen Calciums wird dann freigesetzt, damit das Gleichgewicht zwischen dem proteingebundenen und dem freien ionisierten Calcium aufrechterhalten wird. Sowohl freies als auch citratgebundenes Calcium kann die Dialysemembran passieren, sodass der Calciumtransfer aus dem Blut zunimmt. Wir entwickelten einen Algorithmus, um die Massenbilanz des Calciumtransfers über die Dialysemembran zu berechnen. Damit sollte ermittelt werden, welche Calciumkonzentration in einer citrathaltigen Dialysierflüssigkeit zum gleichen Gesamtcalcium-Massentransfer führt wie eine citratfreie Dialysierflüssigkeit. Der Algorithmus berücksichtigt die Komplexbildung von Citrat und Calcium und bezieht zudem andere bekannte Calciumkomplexe mit ein, die in der Dialysierflüssigkeit und auch im Blut vorliegen.

**Methoden:** Es wurde angenommen, dass die Koeffizienten des Massentransfer für Ionen und Komplexe proportional zu ihrer diffusiven Mobilität sind. Das elektrische Potenzial durch die Membran (Membranpotenzial) wurde berücksichtigt, indem Elektroneutralität gefordert wurde. Da sich der Transfer von Komplexen durch die Membran auf den Konzentrationsgradienten sowohl von Komplexen als auch von einzelnen Ionen auswirkt, ließen wir chemische Gleichgewichtsgleichungen in die Berechnungen einfließen. Jedes Albuminmolekül im Blut kann eine große Anzahl von Ionen (pH-abhängig) wie Wasserstoff, Calcium und Magnesium mit unterschiedlichen Gleichgewichtskonstanten binden. Die Bindung von Calcium- und Magnesiumionen an Bicarbonat und Citrat ging ebenfalls in die Berechnungen ein.

Es wurde davon ausgegangen, dass der Dialysator aus einer Reihe aufeinanderfolgender Teilsegmente besteht. Unter Berücksichtigung des Membranpotenzials wurde der Transport jeder gelösten Substanz und jedes Komplexes für jedes Segment getrennt berechnet. Mit den gegebenen Zulaufkonzentrationen für jeden gelösten Stoff wurden die Ablaufkonzentrationen für das Dialysatorsegment aus den Transporten berechnet. Die Gesamtkonzentration jeder Substanz wurde berechnet, indem die freie Konzentration und die Konzentrationen sämtlicher Komplexe summiert wurden. Anhand der Gesamtkonzentration wurde eine neue Verteilung zwischen der freier Konzentration und den Komplexen berechnet. Die neu berechneten Konzentrationen wurden als Eingabewerte für die nächsten Teilsegmente verwendet. Folgende Parameter wurden verwendet: Anfängliche Gesamtcalcium-Plasmakonzentration 2,4 mM (mmol/l), Blutflussrate 300 ml/min, Flussrate der Dialysierflüssigkeit 500 ml/min, KoA Harnstoff 1000 ml/min, Calciumkonzentrationen in der Dialysierflüssigkeit ohne Citrat 1,0, 1,25, 1,5 und 1,75 mM und Citratspiegel in der Dialysierflüssigkeit 0,25–2 mM.

**Ergebnisse:** Der Bedarf an zusätzlichem Calcium in der Dialysierflüssigkeit steigt nahezu linear mit dem Citratspiegel an. Für jedes mM Citrat werden weitere 0,15 mM Calcium benötigt, um dieselbe Calciumbilanz aufrechtzuerhalten. Andere Einstellungen der Flussrate von Blut und Dialysierflüssigkeit, KoA Harnstoff und der Gesamtkonzentrationen an Calcium im Plasma führten zu demselben Ergebnis.

**Schlussfolgerung:** Pro mM Citrat in der Dialysierflüssigkeit sollte der Calciumspiegel um 0,15 mM erhöht werden, um den Calciumtransport während der Behandlung aufrechtzuerhalten.

## ACETATE-FREE, CITRATE-ACIDIFIED BICARBONATE DIALYSIS IMPROVES SERUM CALCIFICATION PROPENSITY – A PRELIMINARY STUDY.

Georg Lorenz, Christopher C. Mayer, Quirin Bachmann, Sarah Stryeck, Matthias C. Braunisch, Bernhard Haller, Javier Carbajo-Lozoya, Alina Schmidt, Simon Witthauer, Jasmin Abuzahu, Stephan Kemmner, Susanne Angermann, Naresh Koneru, Siegfried Wassertheurer, Richard Bieber, Uwe Heemann, Tobias Madl, Andreas Pasch und Christoph Schmaderer.

---

**Hintergrund:** Ein neuartiger In-vitro-Test ( $T_{50}$ -Test) untersucht in Serum *ex vivo* die Neigung zur Kalzifizierung und sagt die Mortalität bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Hämodialyse (HD) voraus. Für Letztere wurde ein Zusammenhang zwischen dem zeitabhängigen Rückgang der  $T_{50}$  und der Mortalität gezeigt. Wir beurteilten hier, ob eine 3-monatige Umstellung auf eine acetatfreie Standard-Bicarbonat-HD mit Citrat als Säure (CiaHD) die Kalzifizierungsneigung nachhaltig verbessert.

**Methoden:**  $T_{50}$ -Werte wurden in gepaarten Serumproben beurteilt, die vor der Dialysebehandlung in der Wochenmitte vor und 3 Monate nach einer CiaHD bei 78 prävalenten europäischen HD-Patienten entnommen wurden. Insgesamt wurden 44 Patienten danach wieder auf Acetat umgestellt. Mithilfe partieller Korrelation wurde der Zusammenhang von Änderungen im  $T_{50}$  und sich ändernden Kovariablen untersucht. Lineare Modelle mit gemischten Effekten wurden erstellt, um den Zusammenhang zwischen der CiaHD und den Kovariablen mit dem sich ändernden  $T_{50}$  zu beurteilen.

**Ergebnisse:** Eine signifikante intraindividuelle Zunahme der Widerstandsfähigkeit gegenüber einer Kalzifizierung im Serum wurde nach 3-monatiger Behandlung mit CiaHD ( $206 \pm 56$  bis  $242 \pm 56$  min;  $p < 0,001$ ) festgestellt, jedoch nicht nach erneuter Umstellung auf Acetat ( $252 \pm 63$  bis  $243 \pm 64$  min;  $n = 44$ ;  $p = 0,29$ ). CiaHD,  $\Delta$  Serumphosphat und  $\Delta$  Albumin waren im Gegensatz zu  $\Delta$  ionisiertem Calcium und Magnesium die stärksten Determinanten eines sich ändernden  $T_{50}$ . Neben dem  $T_{50}$  änderte sich nur Serumalbumin, aber nicht Phosphat signifikant im Lauf einer 3-monatigen CiaHD.

**Schlussfolgerung:** Eine CiaHD-Dialyse wirkte sich laut Messung im  $T_{50}$ -Test günstig auf die Neigung zur Kalzifizierung aus. Ob diese Behandlung über bewährte auf Phosphat ausgerichtete Behandlungen hinaus das Potenzial hat, nachhaltig den Ausschlag für ein stärker kalzifizierungshemmendes Serummilieu zu geben, bedarf weiterer Untersuchungen.

## REPLACEMENT OF ACETATE WITH CITRATE IN DIALYSIS FLUID: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF SHORT TERM SAFETY AND FLUID BIOCOMPATIBILITY.

Gunilla Grundström, Anders Christensson, Maria Alquist, Lars-Göran Nilsson and Mårten Segelmark.

---

**Hintergrund:** Die meisten der bicarbonatbasierten Dialysierflüssigkeiten enthalten Acetat als Säure. Citrat, ein bestens bekanntes Antikoagulans und Antioxidans, ist als biokompatible Alternative vorgestellt worden. Das Ziel dieser Kurzzeit-Studie war die Bewertung von Sicherheit und Biokompatibilität einer citrathaltigen acetatfreien Dialysierflüssigkeit.

**Methoden:** Vierundzwanzig (24) Patienten, die dreimal wöchentlich Dialyse erhielten, 13 davon Online-Hämodiafiltration (HDF) und 11 davon Hämodialyse (HD), wurden randomisiert entweder zuerst mit citrathaltiger Dialysierflüssigkeit (1 mmol/l Citrat, 1,5 mmol/l Calcium) oder mit Kontrollflüssigkeit (3 mmol/l Acetat, 1,5 mmol/l Calcium) behandelt. Bei der Studie handelte es sich um eine offene Crossover-Studie über 6 + 6 Wochen mit einer zwischengeschalteten Auswaschphase von 8 Behandlungen. Zwanzig (20) Patienten, davon 11 mit HDF und 9 mit HD, wurden in die Auswertung einbezogen. Das primäre Ziel war die Beurteilung der kurzfristigen Sicherheit anhand von Säure-Basen-Status, ionisiertem Calcium im Plasma und Parathormon (PTH). Zusätzlich wurde die Biokompatibilität beurteilt, anhand von Markern für Entzündung (Pentraxin 3 (PTX-3), CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ ) und für Thrombogenität (aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) und visuelle Clotting-Scores).

**Ergebnisse:** Es wurden keine Unterschiede festgestellt, die von der Randomisierung oder Behandlungsart (HD vs. HDF) abhingen. Citrat in der Dialysierflüssigkeit verringerte die intradialytische Verschiebung des pH-Wertes (+0,04 in Woche 6 vs. +0,06 in Woche 0,  $p = 0,046$ ) und den Basenüberschuss (+3,9 mM in Woche 6 vs. +5,6 mM Woche in 0,  $p = 0,006$ ) im Lauf der Studiendauer. Unter Verwendung derselben Calcium-Konzentration (1,5 mM) senkte citrathaltige Dialysierflüssigkeit den postdialytischen Plasmaspiegel des ionisierten Calciums (1,10 mM vs. 1,27 mM für die Kontrollsubstanz,  $p < 0,0001$ ) und erhöhte den postdialytischen PTH-Spiegel (28,8 pM vs. 14,7 pM für die Kontrollsubstanz,  $p < 0,0001$ ), während prädialytische Spiegel nicht betroffen waren. Citrat reduzierte die intradialytische Induktion von PTX-3 (+1,1 ng/ml vs. +1,4 ng/ml für die Kontrollsubstanz,  $p = 0,04$ ), wirkte sich aber nicht auf andere Entzündungsmarker oder oxidativen Stress aus. Citrat reduzierte das sichtbare Clotting in der arteriellen Luftkammer während der HDF (1,0 vs. 1,8 für die Kontrollgruppe,  $p = 0,03$ ) und führte zu einer intradialytischen Zunahme der APTT (+6,8 s,  $p = 0,003$ ), ohne sich im Vergleich zur Kontrollsubstanz auf die postdialytischen Werte auszuwirken.

**Schlussfolgerungen:** Während dieser klein angelegten Kurzzeitstudie war die citrathaltige Dialysierflüssigkeit offenbar sicher in der Anwendung bei HD- und Online-HDF-Behandlungen. Hinweise auf einen Rückgang des Entzündungsgeschehens und der Thrombogenität, welche(s) auf die Behandlung zurückzuführen war(en), sprechen für Citrat als biokompatible Alternative zu Acetat in der Dialysierflüssigkeit. Die Ergebnisse müssen allerdings noch durch Langzeitstudien bestätigt werden.

## IMPACT OF ACETATE- OR CITRATE-ACIDIFIED BICARBONATE DIALYSATE ON EX VIVO AORTA WALL CALCIFICATION.

Ricardo Villa-Bellosta, Eduardo Hernández-Martínez, Eva Mérida-Herrero & Emilio González-Parra.

---

Patienten, die eine chronische Hämodialyse erhalten, weisen häufig Gefäßverkalkungen auf. Erhöhte Acetat-Spiegel im Verlauf von Hämodialyse-Sitzungen unter Verwendung von Bicarbonat mit Acetat als Säure sind ebenfalls mit einer Reihe von Auffälligkeiten in Verbindung gebracht worden. Dagegen führte die Bicarbonat-Dialyse mit Citrat als Säure nicht zu diesen Auffälligkeiten. Darüber hinaus ist Citrat in der Dialysierflüssigkeit eine biokompatible Alternative zu Acetat. Die Wirkungen von Citrat auf die Gefäßverkalkung während der Hämodialyse wurden bisher allerdings nicht ausführlich untersucht. In dieser Studie wurden die Wirkungen der Bicarbonat-Dialyse mit Acetat bzw. Citrat als Säure auf die Gefäßverkalkung analysiert.

Zur Erforschung des Effektes von plasmatischem Bicarbonat und Citrat, prä- und post-Dialyse, auf die Gefäßverkalkung, wurden Aortenringe von Ratten ( $n = 24$ ) verwendet, die ex vivo in einem Minimum Essential Medium kultiviert wurden, das 0,1 % FBS und 45-Calcium als Radiotracer enthielt. Nach 7 Tagen Inkubation wurden die Aortenringe getrocknet, gewogen und die Radioaktivität mittels Flüssigszintillationszählung gemessen. Der Bicarbonatgehalt erhöht die Calcium-Akkumulation in der Aortenwand von Ratten in einer Dosis-Wirkung Beziehung ( $\text{pH} = 7,4$ ). Zudem verhindert Citrat die Anreicherung von Calcium mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration ( $\text{IC}_{50}$ ) von  $733 \mu\text{mol/L}$ . Während der Acetat-gesäuerten Bicarbonat-Dialyse steigen die Bicarbonat-Spiegel im Plasma an ( $22,29 \pm 3,59$  versus  $28,63 \pm 3,56 \text{ mmol/L}$ ;  $p < 0,001$ ) und die Citrat-Spiegel sinken ( $133,3 \pm 53,6$  versus  $87,49 \pm 32,3 \mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0,001$ ). Diese Veränderungen im post-Hämodialyse-Plasma verändern die Calciumanreicherung in der Aortenwand signifikant ( $p < 0,001$ ) (38,9 % höher). Dagegen erhöht die Citrat-gesäuerte Bicarbonat-Dialyse den Citrat-Gehalt im Plasma nach der Hämodialyse um das Fünffache ( $14,5 \pm 79,8$  gegenüber  $771,6 \pm 184,3 \mu\text{mol/L}$ ), wodurch die Calciumanreicherung in der Aortenwand reduziert wird. Die Citrat-gesäuerte Bicarbonat-Dialyse reduziert die plasmatischen Calcium- und pH-Schwankungen während der Dialysesitzung ( $\Delta[\text{Ca}^{2+}] = -0,019 \pm 0,089$ ;  $\Delta\text{pH} = 0,098 \pm 0,043$ ) im Vergleich zur Acetat-gesäuerten Bicarbonat-Dialyse ( $\Delta[\text{Ca}^{2+}] = 0,115 \pm 0,118$ ;  $\Delta\text{pH} = 0,171 \pm 0,078$ ).

Nach unserem Wissen ist unsere Studie die erste, die zeigt, dass Citrat ex vivo vor einer Calciumanreicherung in den Aortenwänden von Ratten schützt. Daher kann die Citrat-gesäuerte Bicarbonat-Dialyse ein alternativer Ansatz sein, um die Verkalkung bei Hämodialyse Patienten ohne zusätzliche Kosten zu reduzieren.

## PROSPECTIVE RANDOMIZED MULTICENTER STUDY TO DEMONSTRATE THE BENEFITS OF HAEMODIALYSIS WITHOUT ACETATE [WITH CITRATE]: ABC-TREAT STUDY. ACUTE EFFECT OF CITRATE.

Patricia de Sequera, Rafael Pérez García, Manuel Molina Nuñez, Rosa I. Muñoz González, Gracia Álvarez Fernández, Eva Mérida, M. Jesús Camba, Luís A. Blázquez, M. Paz Alcaide, Rocío Echarri, im Namen der ABC-Treat-Studiengruppe.

---

**Einleitung:** Dialysierflüssigkeit (DF), ein wesentliches Element in der Hämodialyse (HD), wird vor Ort durch Mischen der drei folgenden Komponenten hergestellt: behandeltes Wasser, Bicarbonat-Konzentrat und Säurekonzentrat. Um die Ausfällung von Calcium- und Magnesiumcarbonat zu vermeiden, zu der es infolge des Zusatzes von Bicarbonat in der Dialysierflüssigkeit (DF) kommt, muss Säure zugesetzt werden. Es gibt 2 Säurekonzentrate, die Acetat (ADF) oder Citrat (CDF) als Stabilisator enthalten.

**Studienziel:** Vergleich der akuten Wirkung der HD mit CDF im Vergleich zur ADF auf den Metabolismus von Calcium, Phosphor und Magnesium, die Säure-Basen-Bilanz, die Blutgerinnung, das Entzündungsgeschehen und die hämodynamische Stabilität.

**Methoden:** Prospektive, multizentrische, randomisierte Crossover-Studie mit einer Dauer von 32 Wochen bei Patienten mit HD 3 Mal pro Woche mit dem AK-200-Ultra-S- oder Artis-Dialysegerät, 16 Wochen mit ADF SoftPac<sup>®</sup>, hergestellt mit 3 mmol/l Acetat und 16 Wochen mit der CDF SelectBag Citrate<sup>®</sup> mit 1 mmol/l Citrat. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter über 18 Jahren, die seit mindestens 3 Monate eine HD mittels arteriovenöser Fistel erhielten. Es wurden monatlich Daten erhoben zu: Epidemiologie, Dialyse, biochemische Parameter vor und nach der Dialyse, hypertensive Episoden und Blutgerinnung.

**Ergebnisse:** Wir schlossen 56 Patienten ein, darunter 47 (84 %) Männer und 9 (16 %) Frauen, mittleres Alter: 65,3 (16,4) Jahre, Verfahren HD/HDF: 20 (35,7 %)/36 (64,3 %). Unterschiede ( $p < 0,05$ ) fanden wir bei der Anwendung von DF mit Citrat (C) gegenüber Acetat (A) in den postdialytischen Werten von Bicarbonat [C: 26,9 (1,9) vs. A: 28, (3) mmol/l, Cai [C: 1,1 (0,05) vs. A: 1,2 (0,08) mmol/l], Mg [C: 1,8 (0,1) vs. A: 1,9 (0,2) mg/dl] and PTH [C: 255 (172) vs. 148 (149) pg/ml]. Bei den vor der Dialyse gemessenen Parametern waren keine Unterschiede zu erkennen. In den 4.416 Dialysesitzungen, davon 2.208 in jeder Gruppe, kam es zu Komplikationen in Form einer arteriellen Hypotonie bei 311 Sitzungen (14,1 %) mit ADF und bei 238 (10,8 %) Sitzungen mit CDF ( $p < 0,01$ ). Die Abnahme des mit dem Hemoscan<sup>®</sup> Biosensor gemessenen maximalen Blutvolumens war ebenfalls geringer [-3,4 (7,7) gegenüber -5,1 (8,2)], auch wenn keine statistische Signifikanz erreicht wurde.

**Schlussfolgerung:** Die Dialyse mit Citrat führt akut zu weniger postdialytischer Alkalämie und zu signifikanten Änderungen bei Ca, Mg und PTH. CDF wirkt sich positiv auf die hämodynamische Verträglichkeit aus.

## CITRATE ANION IMPROVES CHRONIC DIALYSIS EFFICACY, REDUCES SYSTEMIC INFLAMMATION AND PREVENTS CHEMERIN-MEDIATED MICROVASCULAR INJURY.

Sergio Dellepiane, Davide Medica, Cesare Guarena, Tiziana Musso, Alessandro Domenico Quercia, Gianluca Leonardi, Marita Marengo, Massimiliano Migliori, Vincenzo Panichi, Luigi Biancone, Francesco Pizzarelli, Giovanni Camussi & Vincenzo Cantaluppi.

---

**Hintergrund:** Systemische Entzündungen und urämische Toxine (UT) sind entscheidend für die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität, die bei Patienten mit chronischer Hämodialyse (HD) beobachtet wurde. Unter den UT ruft das Adipokin Chemerin eine vaskuläre Dysfunktion hervor, indem es sowohl Endothelzellen (EC) als auch glatte Gefäßmuskelzellen (VSMC) angreift. Da Citrat-Anionen den oxidativen Metabolismus, die systemische Entzündung und die Gefäßfunktion modulieren, untersuchten wir, ob die citratgepufferte Dialyse die HD-Effizienz, Entzündungsparameter und Chemerin-vermittelte mikrovaskuläre Läsionen verbessert.

**Methoden:** Wir schlossen 45 Patienten ein, die mit HD behandelt wurden. Einschlusskriterien: Alter > 18 Jahre, kein Vorliegen von neoplastischen oder entzündlichen Erkrankungen, Kreatinin-Clearance < 5 ml/min, Behandlung mit Bicarbonat-HD oder Online-Hämodiafiltration (HDF) (3 Mal/Woche, mindestens 6 Monate). Die Patienten wurden wie folgt behandelt: in den ersten 3 Monaten (T1) mit Standard-Dialysierflüssigkeit mit 3 mmol/l Acetat (Select Bag, Baxter Gambro Renal, Deerfield, USA), in den folgenden 3 Monaten (T2) mit einer acetatfreien Dialysierflüssigkeit mit 1 mmol/l Citrat (Select Bag Citrate) und in den letzten 3 Monaten (T3) wieder mit der acetathaltigen Lösung. Am Ende jedes Zeitraums erhoben wir Labordaten sowie klinische und HD-bezogene Daten. Insbesondere bewerteten wir Entzündungsmarker wie etwa CRP, Fibrinogen, Homocystein, Beta2-Microglobulin und Plasmaspiegel von ADMA und dem Adipokin Chemerin. In vitro untersuchten wir die biologischen Wirkungen des zu verschiedenen Zeitpunkten (T1-T2-T3) entnommenen Patientenplasmas auf kultivierte menschliche Endothelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen.

**Ergebnisse:** Die citratbasierte Dialyse erhöhte die Wirksamkeit der HD und senkte die Plasmaspiegel von CRP, Fibrinogen, IL6 und Chemerin. In vitro induzierte das Patientenplasma eine Dysfunktion der EC und der VSMC. Diese Wirkungen wurden durch citratgepufferte Lösungen reduziert. Parallelen bestanden bei der Senkung der Chemerin-Spiegel. Übereinstimmend hiermit reduzierte ein Knockdown des Chemerin-Rezeptors die Dysfunktion der EC und VSMC.

**Schlussfolgerungen:** Abschließend kann festgestellt werden, dass die Umstellung von einem Acetat- auf einen Citratpuffer die Wirksamkeit der Dialyse steigerte und gleichzeitig die Level der Parameter chronischer Entzündung senkte. Unsere in-vitro-Daten belegten, dass die citratbasierte Dialyse die Dysfunktion der EC und die osteoblastische Differenzierung der VSMC verhindert, und identifizierten das Adipokin Chemerin als ein mögliches Ziel zur Hemmung mikrovaskulärer Läsionen.



# INDEX DER AUTOREN

Alquist M. ....	14, 17
Baldini C. ....	12
Bertucci A. ....	12
Calabrese G. ....	12
Christensson A. ....	17
De Sequera P. ....	7, 8, 19
Dellepiane S. ....	20
Gonella M. ....	12
Grundström G. ....	10, 11, 14, 17
Hancock V. ....	11
Huang S. ....	11
Lindeberg E. ....	10
Lorenz G. ....	16
Meijers B. ....	9
Molina M. ....	6, 19
Nilsson A. ....	11, 14
Nilsson Ekdahl K. ....	11
Nilsson L-G. ....	17
Petrarulo M. ....	12
Segelmark M. ....	17
Steckiph D. ....	12
Sternby J. ....	14
Villa-Bellosta R. ....	18



**Deutschland**

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

Baxter, AK 200 ULTRA, Polyflux, SelectBag und SoftPac sind Marken von Baxter International Inc. oder deren Tochtergesellschaften.

DE/G29/20-0010 // HDGB0078VBM01020