Berliner Dialyse Seminar - 2. Dezember 2017

Citrathaltiges Dialysat

Prof. Dr. sc. nat. Hartmut Wolf
Biomedical Consulting
Hohen Neuendorf

Bei der Durchführung der chronischen extrakorporalen Nierenersatztherapie existieren 2 wichtige Probleme:

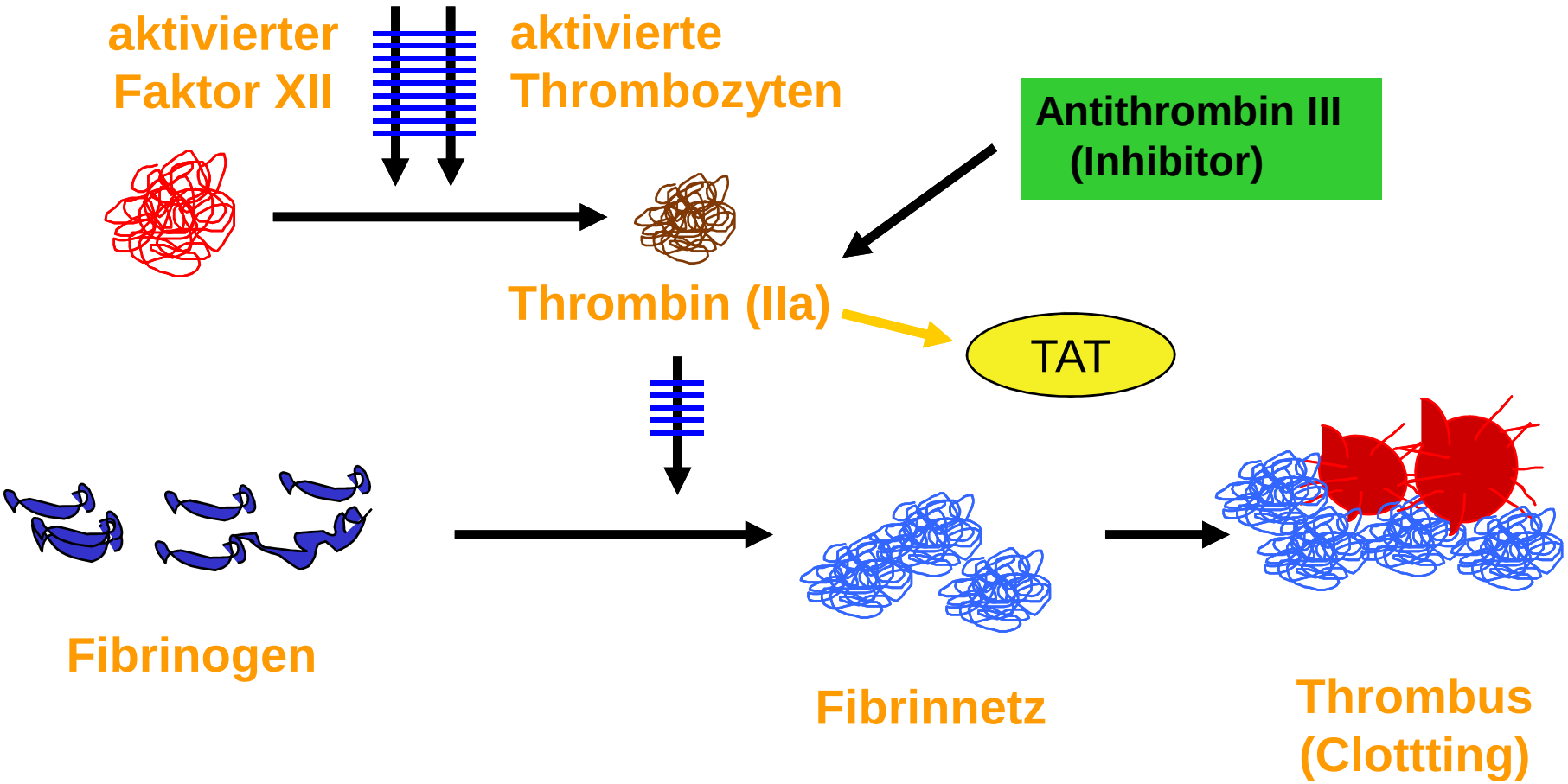
1. **Die Thrombusbildung**

   im Dialysator und/oder Schlauch-system und/oder Katheter

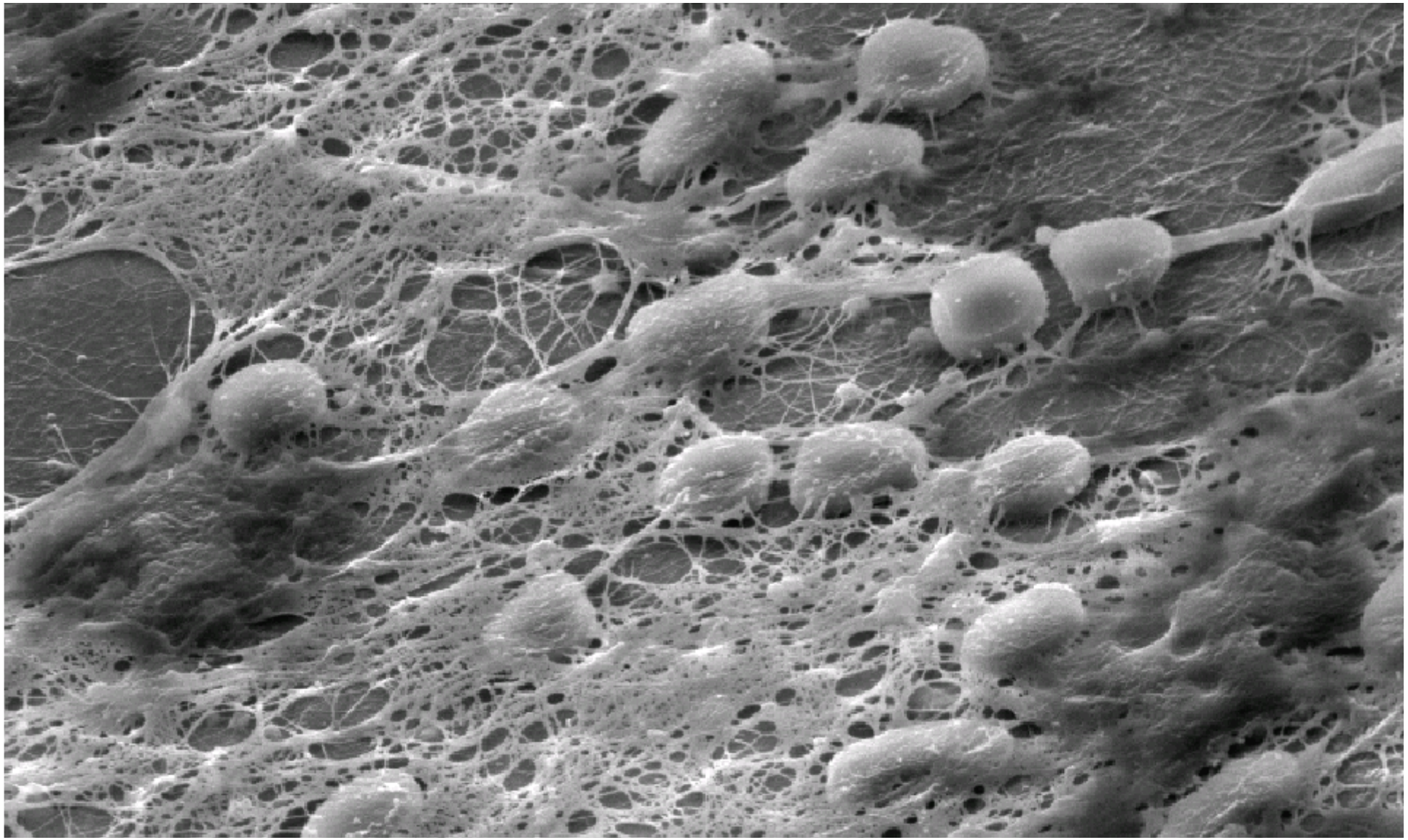
2. **Die Acetat-Ionen** im Dialysat

Aktivierung der Blutgerinnung

Stimulierung durch Fremdoberflächen



Beispiel hier: Thrombusbildung in venöser Tropfkammer 5 min nach Dialysebeginn



G.Asmus (St.Joseph KH Berlin) H. Wolf (Munich), Internal Gambro research report (2001)

Folgen der Thrombusbildung

- **TMP- Anstieg**
- **Abnahme der Dialysedosis (Kt/V)**
- **Clotting im Dialysator und/oder extra-korporalem System**

Möglichkeiten zur Verhinderung:

Antikoagulation

Systemische Antikoagulation des gesamten Blut- und extrakorporalen Kreislaufes

→

Regionale Antikoagulation nur im Dialysator oder extrakorporalen Kreislauf

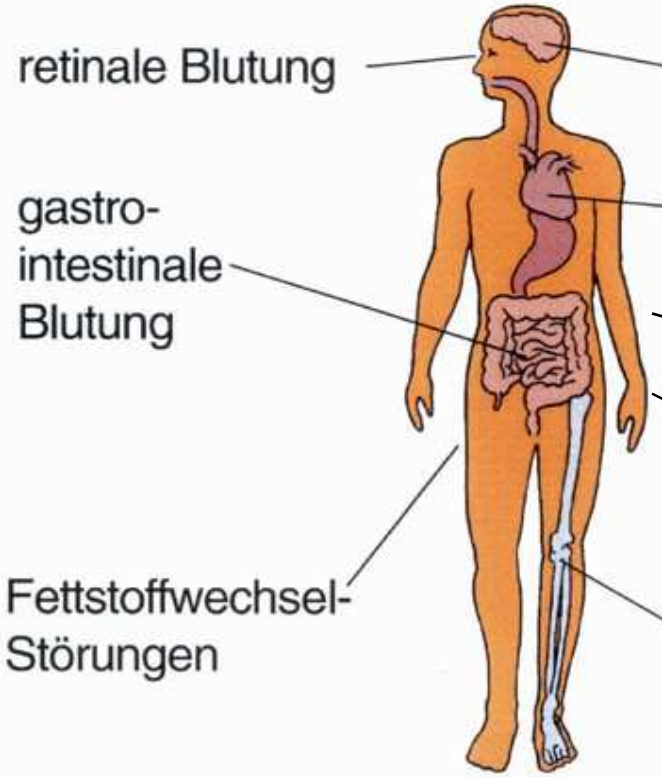
→

Keine Antikoagulation im gesamten Blut- und extrakorporalen Kreislauf

Die systemische Antikoagulation des Blutes mit unfraktioniertem oder fraktioniertem Heparin ist gegenwärtig immer noch die Standardmethode in der chronischen Nierenersatztherapie, aber :

➡ Alle Antikoagulantien haben Nebenwirkungen und können zu weiteren Komplikationen während bzw. nach der Behandlung führen !

Heparin- Nebenwirkungen



Die Konzentrierung des Dialysates benötigt eine Säure

Die Konzentrierung des Dialysats führt zur Reaktion zwischen Calciumchlorid und Natriumbicarbonat , so daß schwerlösliches Calciumcarbonat entsteht und damit freies Ca^{2+} abnimmt..

$CaCO_3 \downarrow$

$$CaCl_2 + NaHCO_3 \rightleftharpoons CaCO_3 \downarrow + H^+ + OH^- + CO_2 \uparrow$$

<u>Um die Calciumcarbonat-Ausfällung zu verhindern, wurden</u>

1. eine Säure (**Essigsäure**) zum Konzentrat (A) unter Bildung von **Acetat-Ionen** hinzugesetzt
2. Bicarbonat als flüssiges Konzentrat oder Festkonzentrat separiert (B)
3. die Dialysegeräte mit einem System zur exakten Mischung der separierten Konzentrate mit ultrareinem Wasser ausgerüstet

Mögliche Nebenwirkungen von Acetat-Ionen bei der Dialyse

Physiologische Effekte von Acetat beim Metabolismus	Mögliche Symptome während und nach der Behandlung
- Vasodilatation	→ Blutdruckabfall → Arrhythmie
- erhöhter O_2- Bedarf	→ Hypoxämie
- unphysiologische Bildung von Stoffwechselzwischenprodukten wie z.B. Aldehyde	→ Kopfschmerzen → Übelkeit
- Zytokininduktion (z.B. IL-1) bei Monozyten - Myeloperoxidase (MPO)-Freisetzung durch Granulo-zyten	→ Stimulation von Langzeitfolgen der Dialysebehandlung wie z.B. Inflammation u. Atherosklerose

CITRASATE® ist die Innovation für die chronische Nierenersatztherapie

von R.Callan et al. ; Advanced Renal Technologies (USA) 2003, registriert als U.S. Patent 5.252.213 und 6.610.206 und Eur. Patent 1124567

- Essigsäure (Acetat) durch Citronensäure (Citrat) ersetzen, um Acetat- und Heparin-Nebenwirkungen zu reduzieren
- Wirkung von Citrat als Antikoagulans ausnutzen
- Vorteile von Citrat gegenüber Acetat:
  - physiologisches Ion
  - schnell metabolisierbar in CO_2
  - leicht löslich

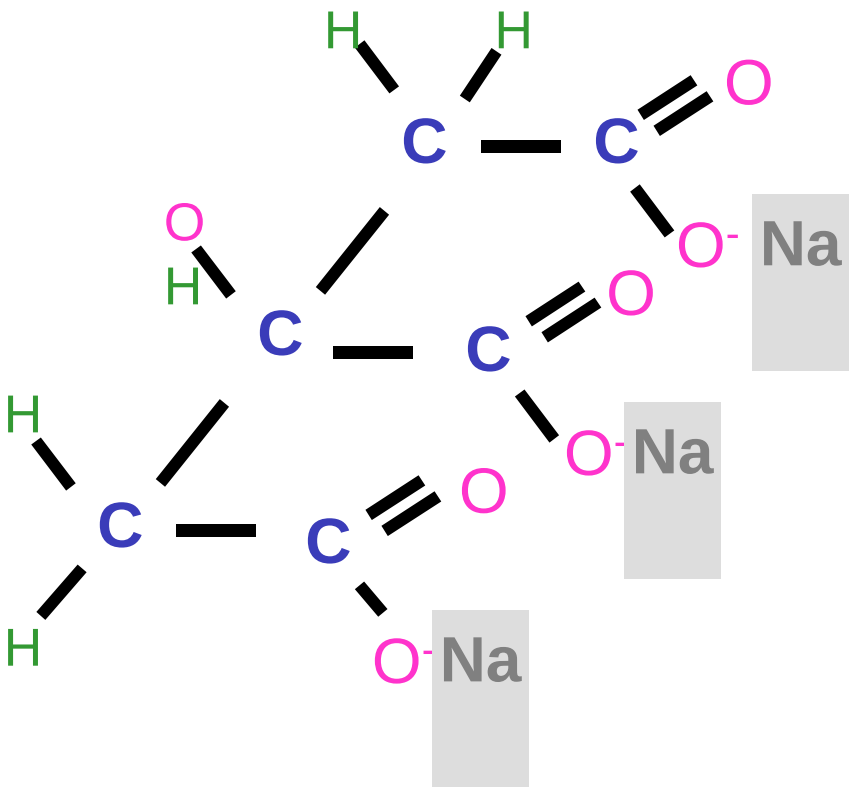
Zusammensetzung von CITRASATE® und anderen citrathaltigen Dialysaten

Ion/ Molekül	Einhoeiten	Standard Dialysat	Citrasate ®	Andere citrat-haltige Dialysate*
Natrium	mmol/L	138,0	139,75	138,0
Calcium	mmol/L	1,25 o. 1,5	1,5	1,5
Magnesium	mmol/L	0,5	0,5	0,5
Kalium	mmol/L	2,0	2,0	2,0
Chlorid	mmol/L	106,3	106,0	109
Acetat	mmol/L	3,0	0,3	0
Citrat	mmol/L	-	0,8	1,0
Glucose	g/L	1,0	1,0	1,0
Bicarbonat	mmol/L	34,2	37,4	32,0

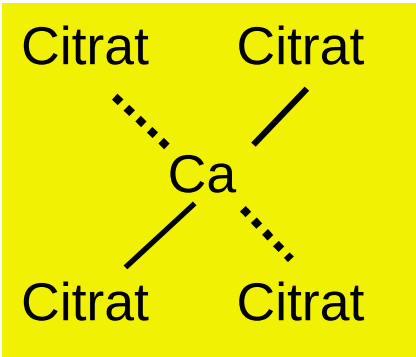
*** Gambro: Select Bag mit Citrat oder Fresenius: Smartbag mit Citrat**

Das Citrat-Ion

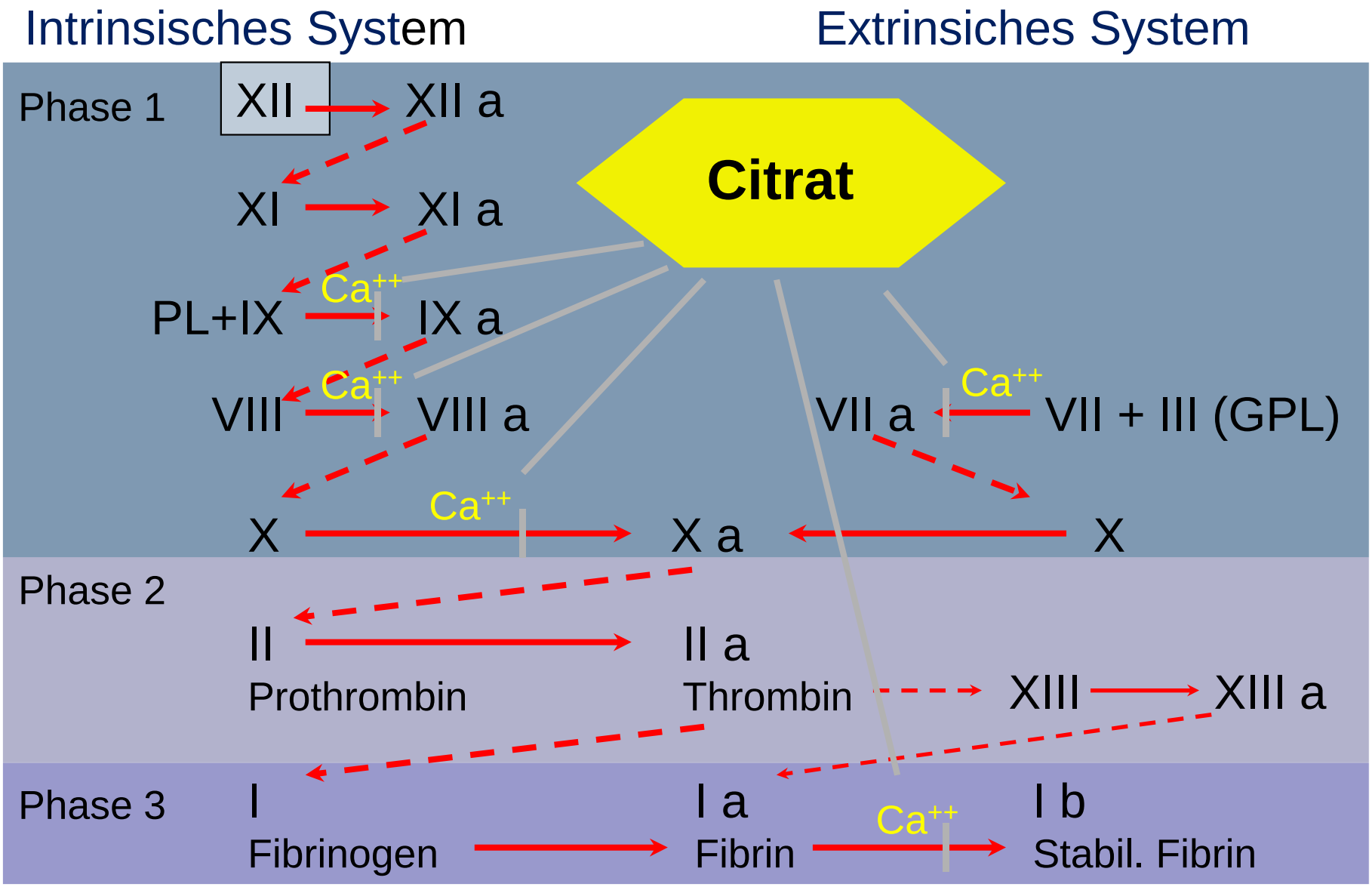
$C_6 H_5 O_7 Na_3$



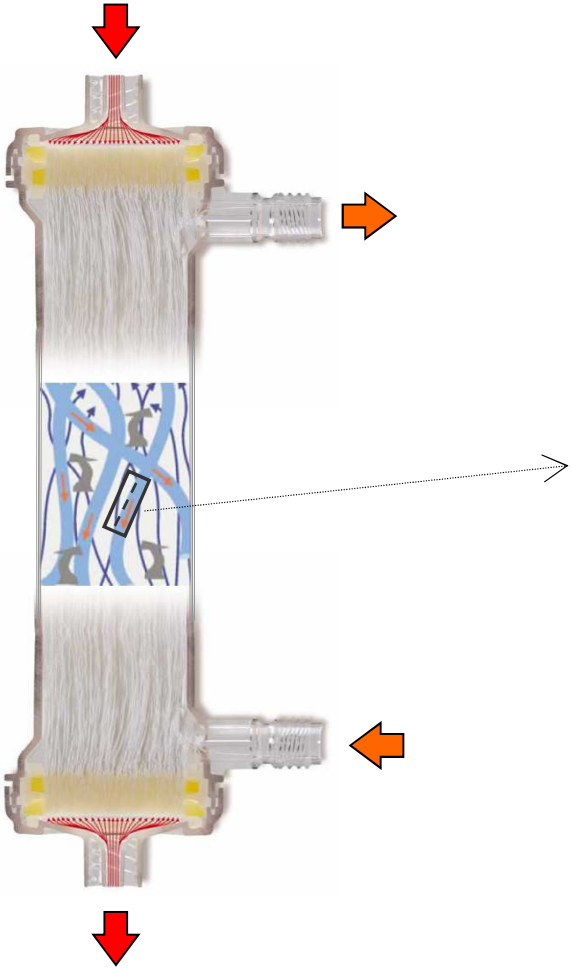
Calcium bildet mit Citrationen einen schwerlöslichen Chelat-Komplex

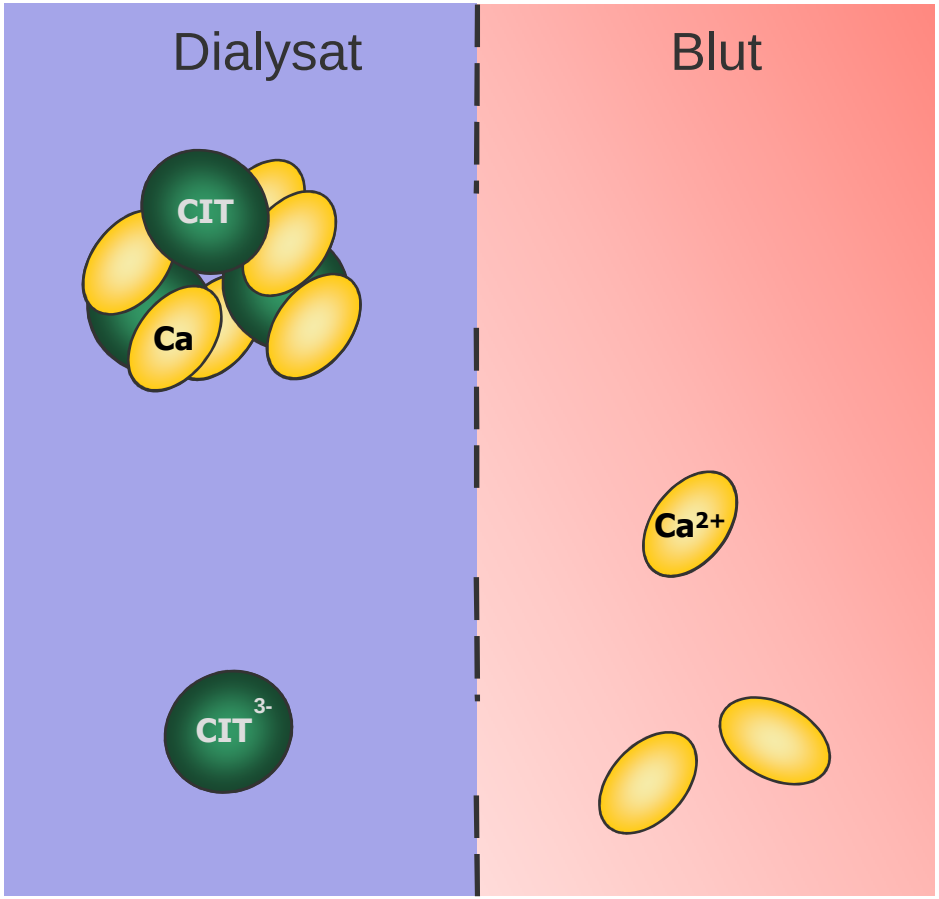


Wirkmechanismus von Citrat-Ionen



Wirkprinzip von Citrasate® im Dialysator

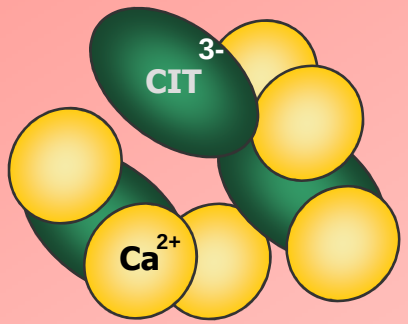




Nettotransport einiger gelöster Stoffe

Stoffwechsel des CIT-Ca^{2+}– Komplexes

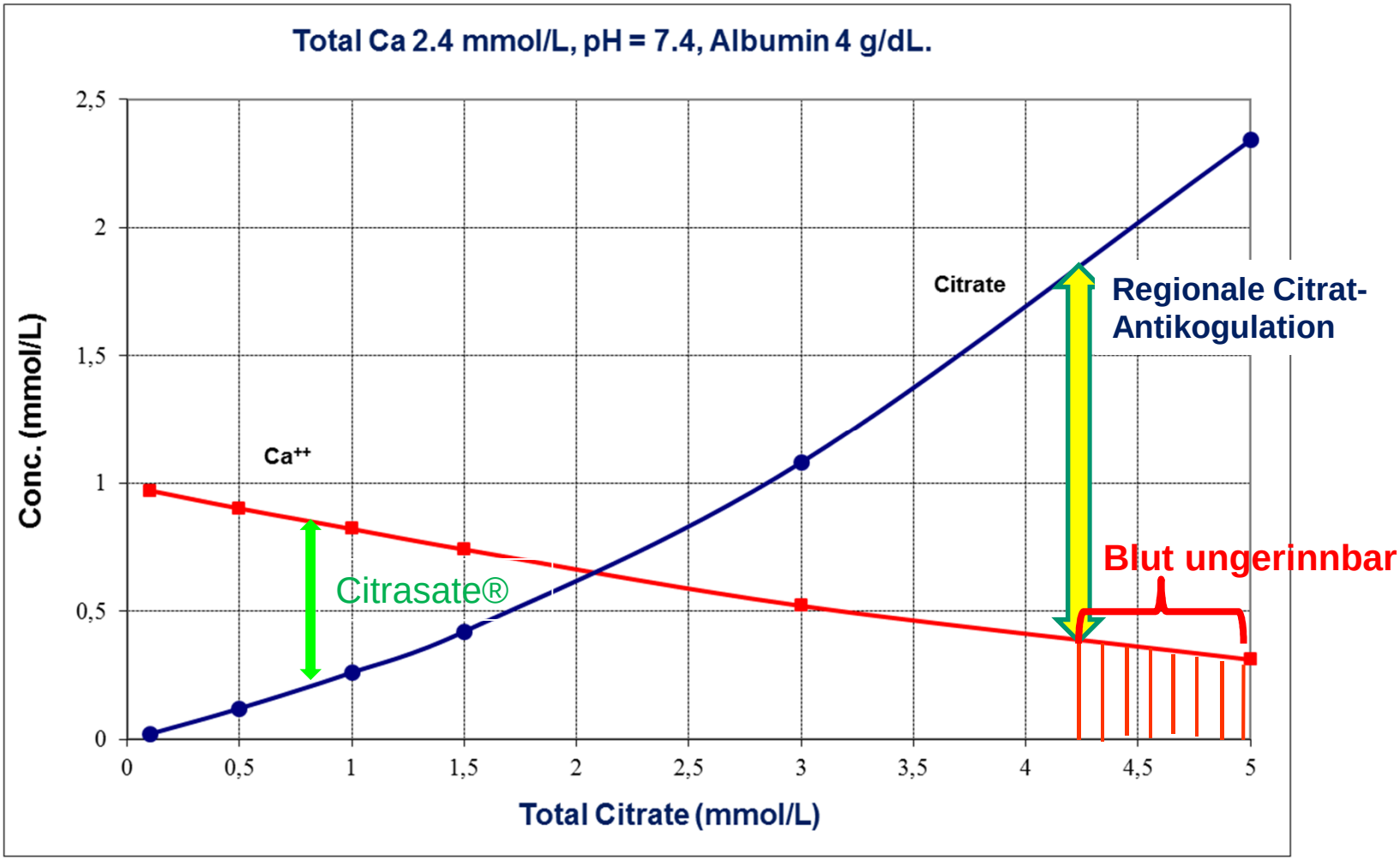
Der in den Blutkreislauf eintretende CIT Ca^{2}+ Komplex wird dort verdünnt und dissoziert in freies Ca^{2+} und Citrationen



Das freie Ca^{2+} wird für den Ca-Pool im Blut verfügbar

Die Citrationen werden im KREBS-Zyklus zu Bicarbonationen verstoffwechselt

Ionisiertes Ca^{++} und freies Citrat



Indikationen für Citrasate®

heparinreduzierte Behandlung für Patienten

- mit hohem Blutungsrisiko
- mit Cholesterin-Embolie
- mit gastro-intestinalen Läsionen
- mit hämorrhagischen Retinopathien infolge von Diabetes
- mit acetat-bedingten Nebenwirkungen
- mit heparin-bedingten Nebenwirkungen

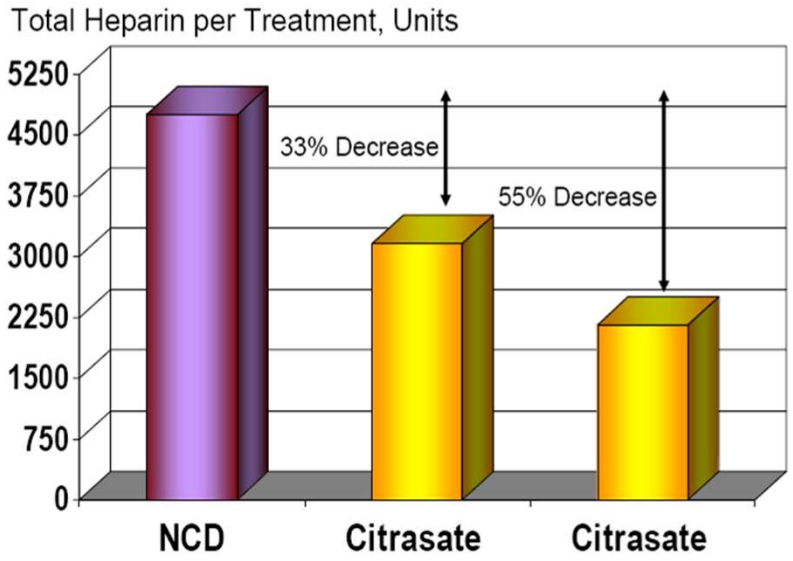
heparinfreie Behandlung von Akut-Patienten

mit hohem Blutungsrisiko

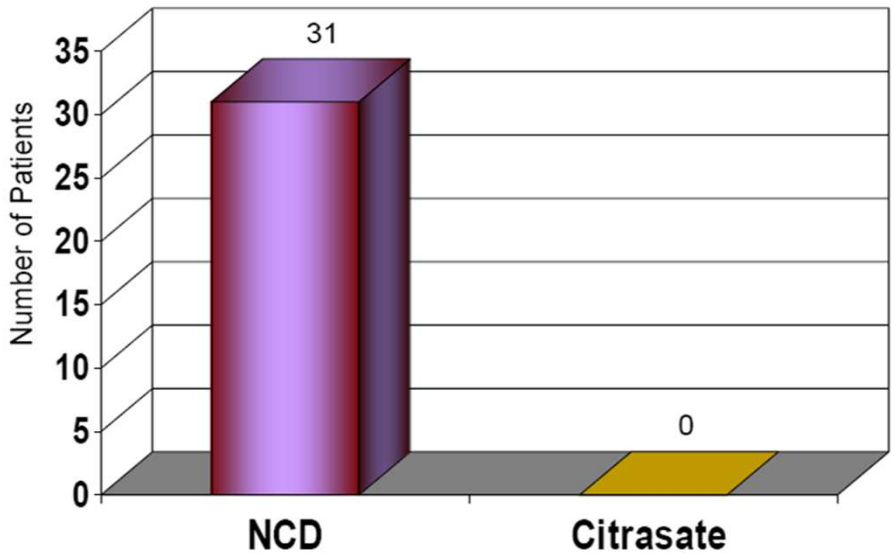
Wichtige klinische Ergebnisse der Anwendung citrathaltiger Dialysate

Reduktion von Heparindosis und Nachbluten

Heparin Dosis



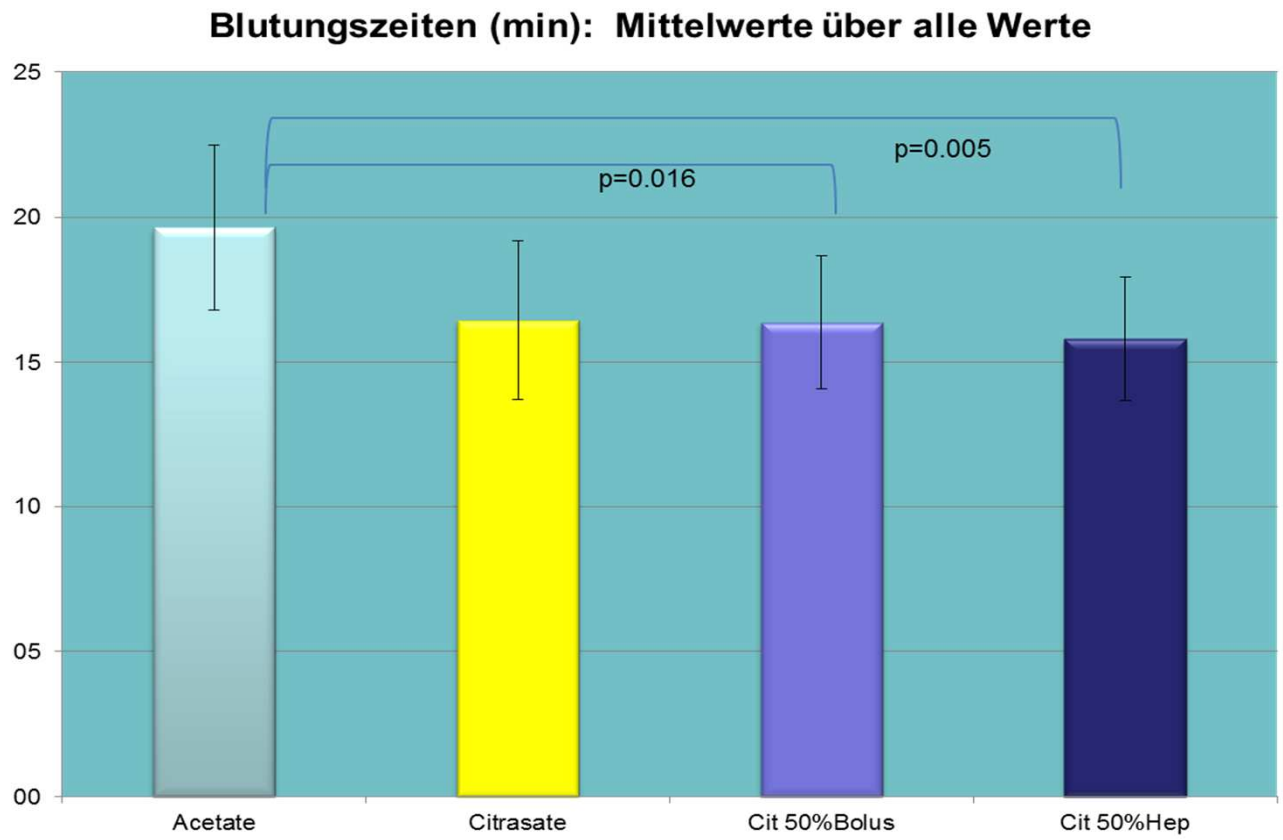
Patienten mit > 15 min Nachbluten



- Die Heparindosis kann um 55% reduziert werden ohne Erhöhung der Clottingereignisse im Dialysator oder extrakorporalen Kreislauf
- Das Nachbluten wird kleiner 15 min

Robert Kossmann[1], Robin Callan[2], Suhail Ahmad[3], ASN's 39th Annual Renal Week Meeting, 2006

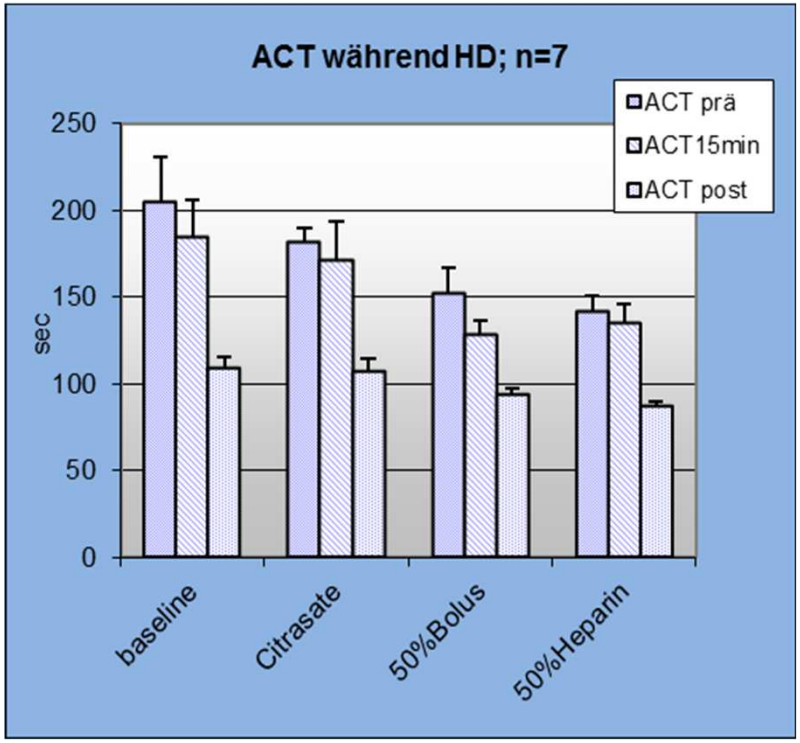
Verringerung der Blutungszeiten um 20 % bei Patienten mit Nachblutungszeiten > 15 min nach 50% Heparinreduktion (n=13)

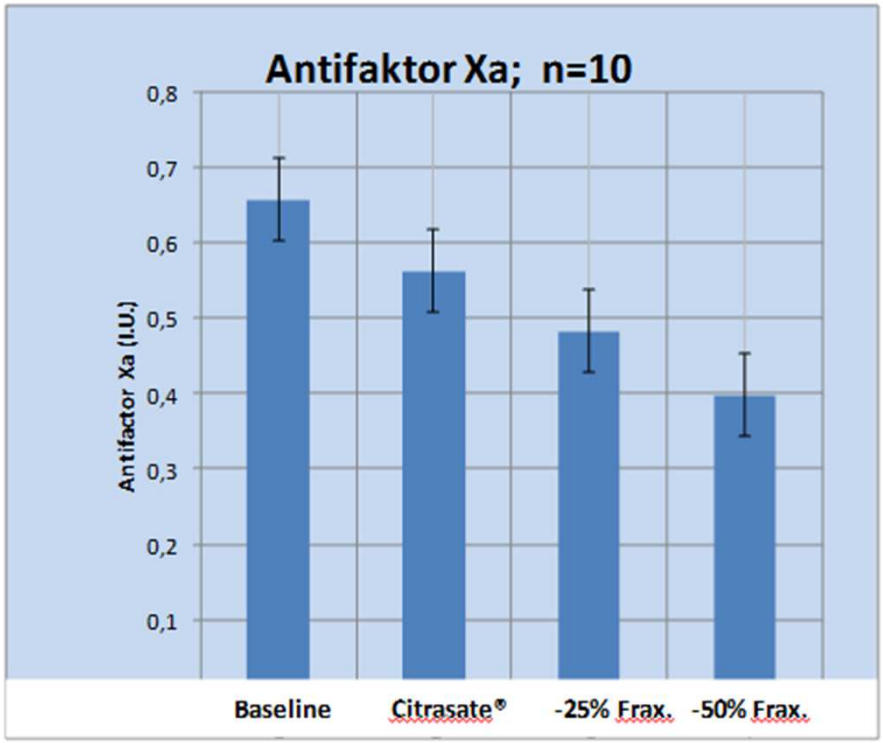


W. Weiss, J.Bunia, H.Wolf . P.Ahrenholz , ERA-EDTA-Congress Madrid 2017, Abstract SP681

50% Heparin- Reduktion ohne Clotting-Ereignisse

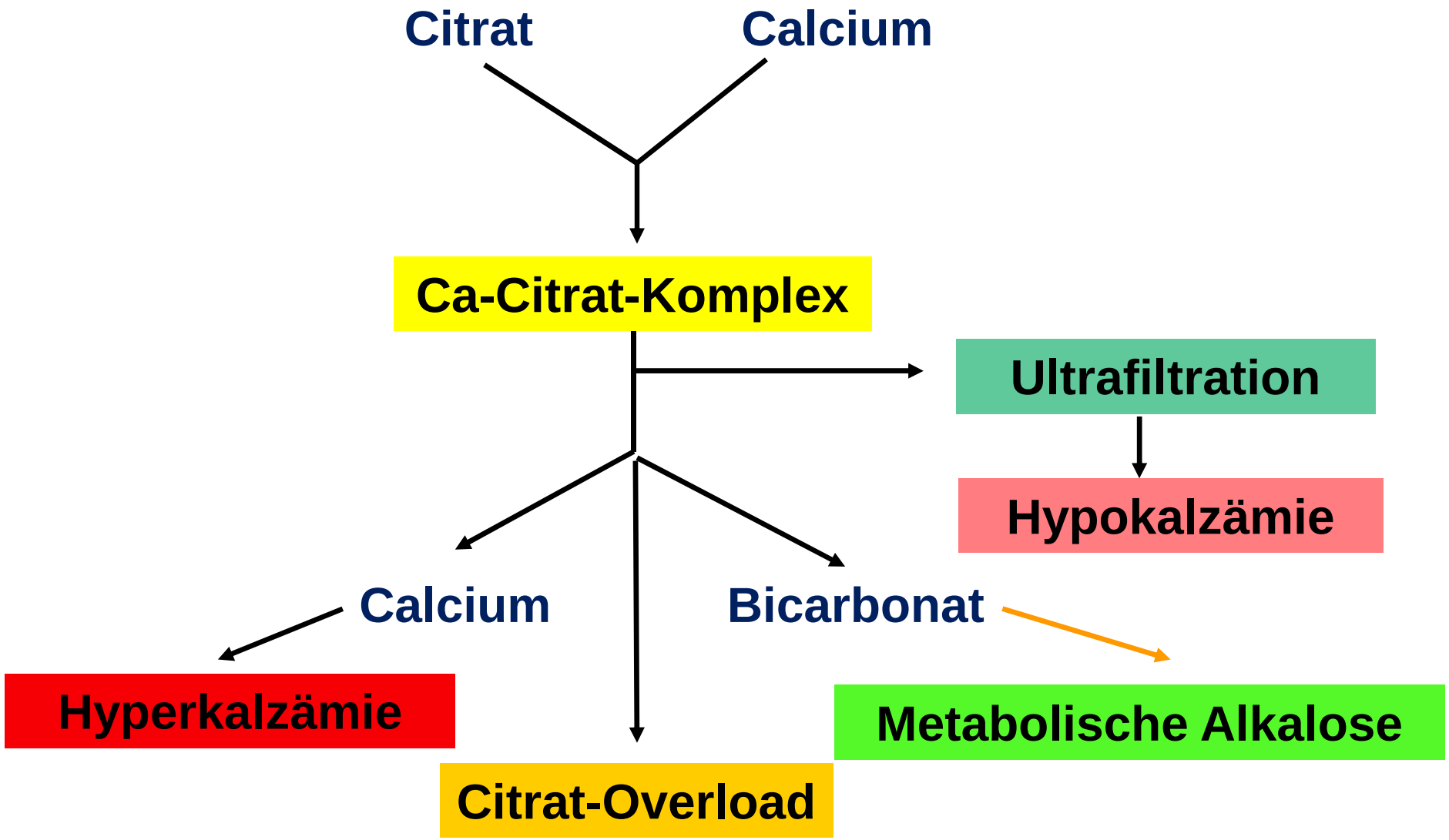
Mittels Citrasate® kann unfraktioniertes Heparin oder niedermolekulares Heparin (Fraxiparin®) gegenüber Standard-Dialysat um 50% reduziert werden bei allen untersuchten Dialyse- Verfahren ohne Clotting im extrakorporalen Kreislauf.





V. Wunderle, R.Moritz, K.Rykow, P.Ahrenholz, u. H.Wolf , GfN Kongress Berlin 2013 , Abstract 002

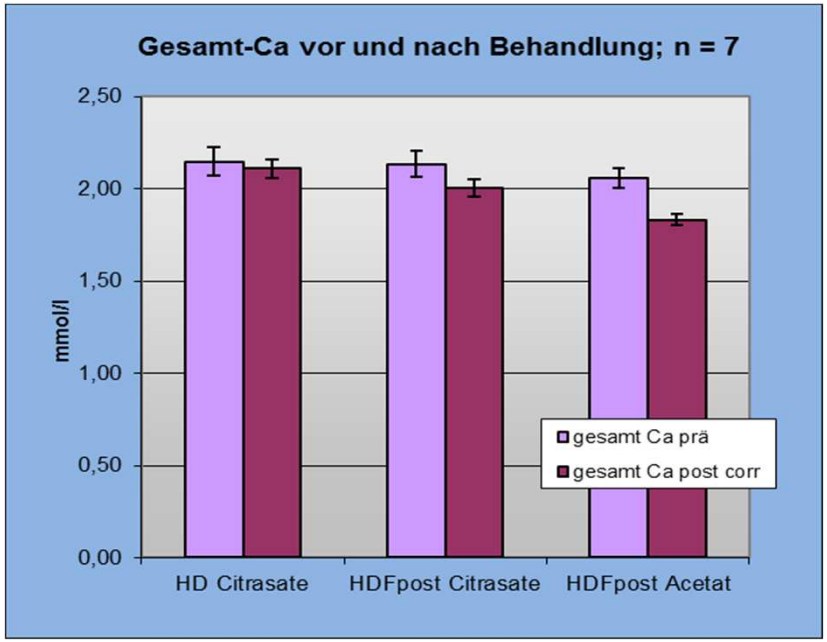
Metabolismus des Citrats in Leber- und Muskelzellen im KREBS-Zyklus

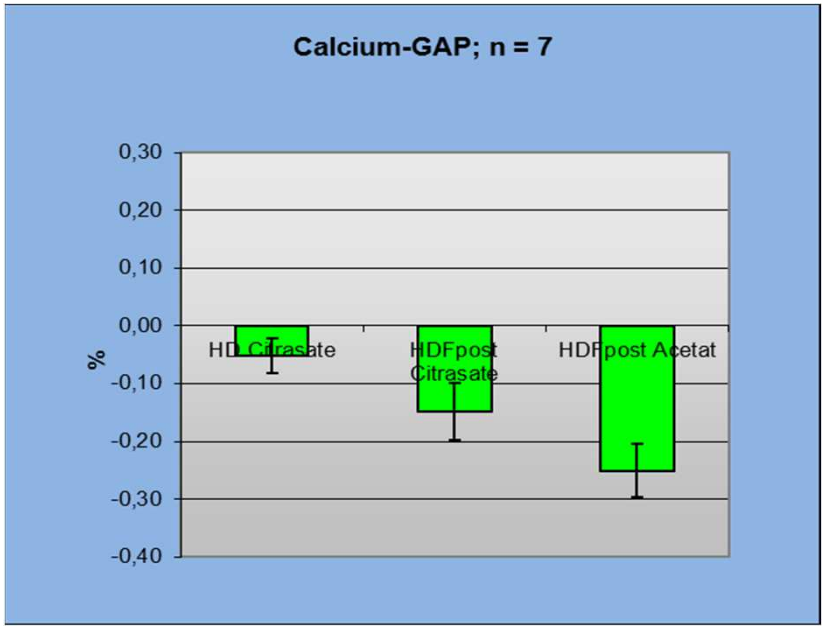


Citrasate® wird optimal metabolisiert

Die Balance zwischen den Änderungen des Gesamt-Ca und des ionisierten Calciums (iCa) während der Behandlung kann durch die sog. Calcium-Lücke (*Ca-GAP*) ausgedrückt werden. Ist der Wert kleiner 0,2 , zeigt er eine **voll-ständige Metabolisierung** des Citrats im Blut an:

Ca-GAP = (gesCa post – gesCa prä) – (iCa post – iCa prä)

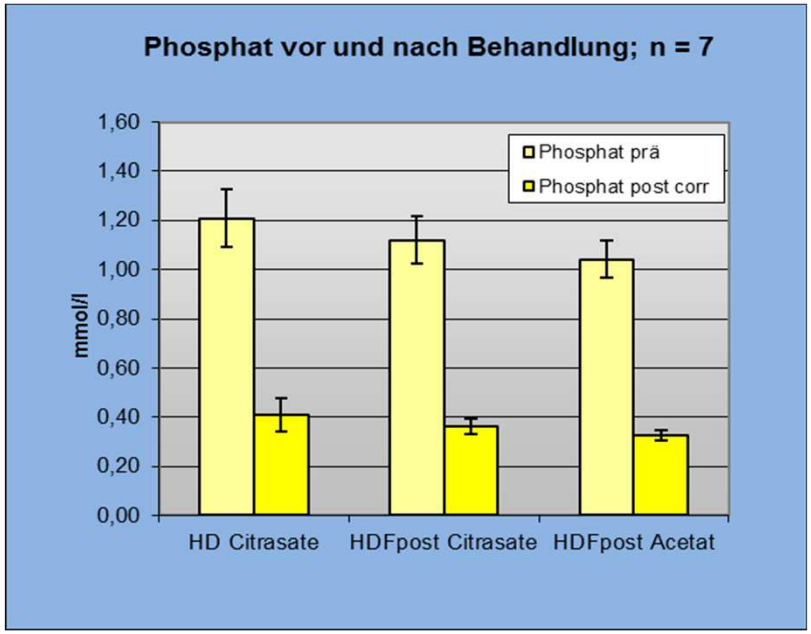


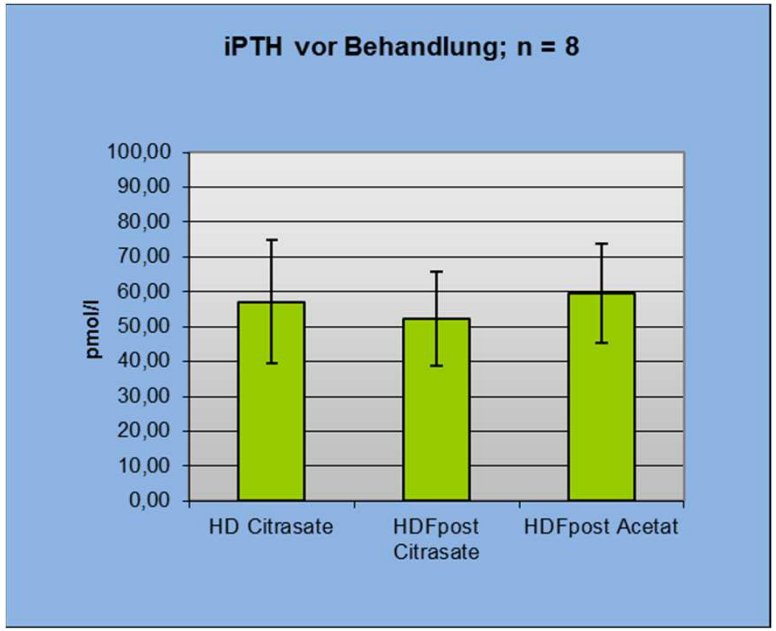


Roland E. Winkler, Peter Ahrenholz, Wolfgang Paetow, Grit Waitz and Hartmut Wolf
in „Hemodialysis“ ed. by H.Suzuki,,Verlag InTech, 2013 Chapter 24, 491-514

Keine Einfluss auf Phosphat-u. Parathormonspiegel

Die Calcium-Phosphat-Bilanz wird wesentlich durch das intakte Parathormon bestimmt. Störungen dieser Bilanz treten nicht auf, da keine signifikanten Unterschiede zwischen Standard- Dialysat und Citrasate® bei unterschiedlichen Behandlungsarten gefunden wurden (High-Flux-Dialyse bzw.online-HDF Postdilution



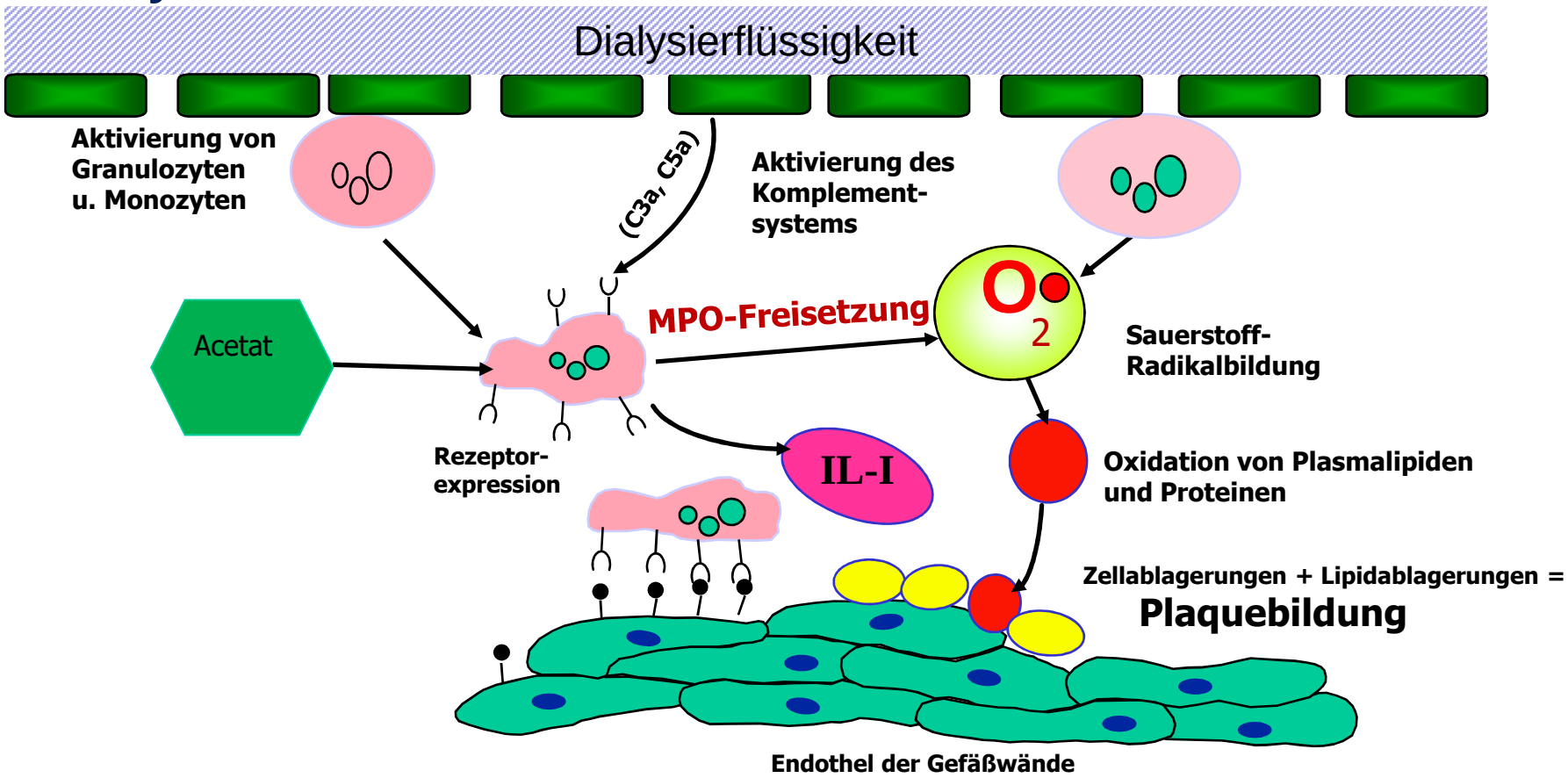


Roland E. Winkler, Peter Ahrenholz, Wolfgang Paetow, Grit Waitz and Hartmut Wolf
in „Hemodialysis“ ed. by H.Suzuki,,Verlag InTech, 2013 Chapter 24, 491-514

Messung der Biokompatibilität der Behandlung mittels MPO, C-reaktivem Protein (CRP) und Albumin

- Myeloperoxidase (MPO) gilt als Marker für oxidativen Stress und als Parameter der Inflammation bei Nierenerkrankungen und bei der extrakorporalen Therapie
- MPO induziert vaskuläre Komplikationen über verschiedene Mechanismen
- Durch Citrat-Ionen kann die MPO- Bildung völlig blockiert werden
- Der Plasmaspiegel der Akut-Phase-Proteine CRP und Albumin zeigt das Ausmaß der Inflammation an und hängt direkt mit der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zusammen.

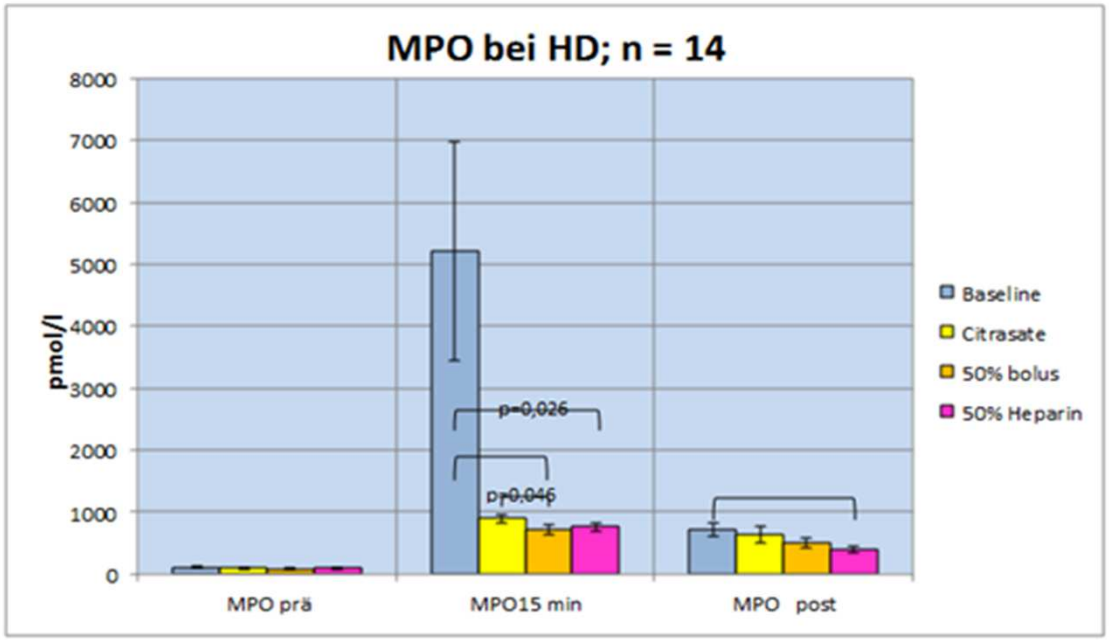
Entstehungsmechanismus von oxidativem Stress, Mikroinflammation und Artherosklerose durch Dialysemembranen und Acetat



Die Aktivierung von Monozyten und Komplementsystem durch die Membran und Acetat sind Risikofaktoren, die zur Entstehung von Plaques und Arthe-rosklerose führen.

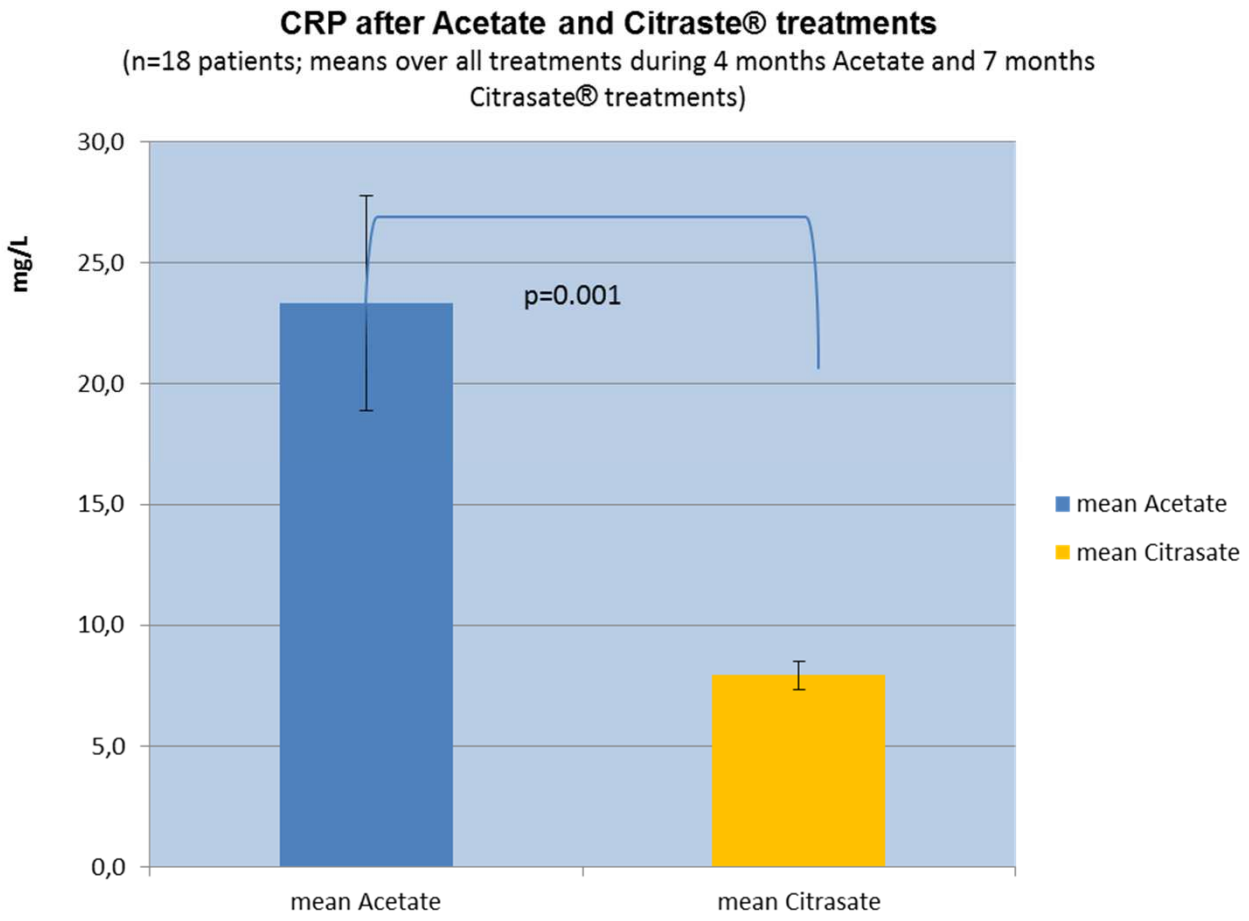
Verbesserung Behandlungsqualität durch weniger oxidativen Stress

Durch Citrasate wird die MPO-Freisetzung bei der High-Flux-Dialyse nach Heparinreduktion verringert, d.h., der oxidative Stress wird signifikant reduziert !



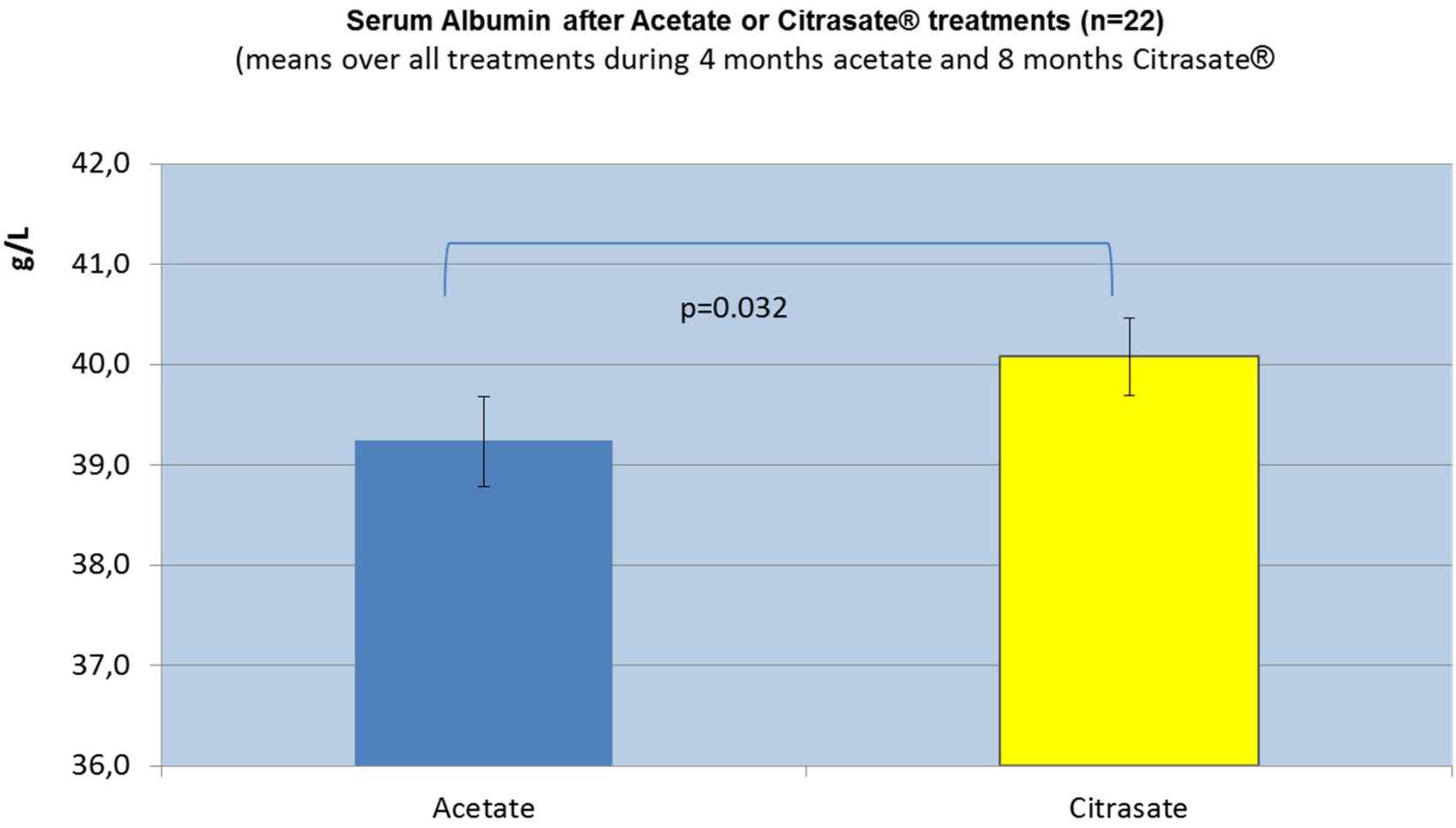
J. Bunia , R. Ziebig, H. Wolf u. P. Ahrenholz , Abstract und Poster MP391, ERA-EDTA Congress 2013, Istanbul

Verbesserung der Langzeit- Behandlungsqualität durch weniger chronische Inflammation



J. Bunia, H. Wolf u. P. Ahrenholz, Abstract u. Poster FP 524, ERA-EDTA Congress 2015, London

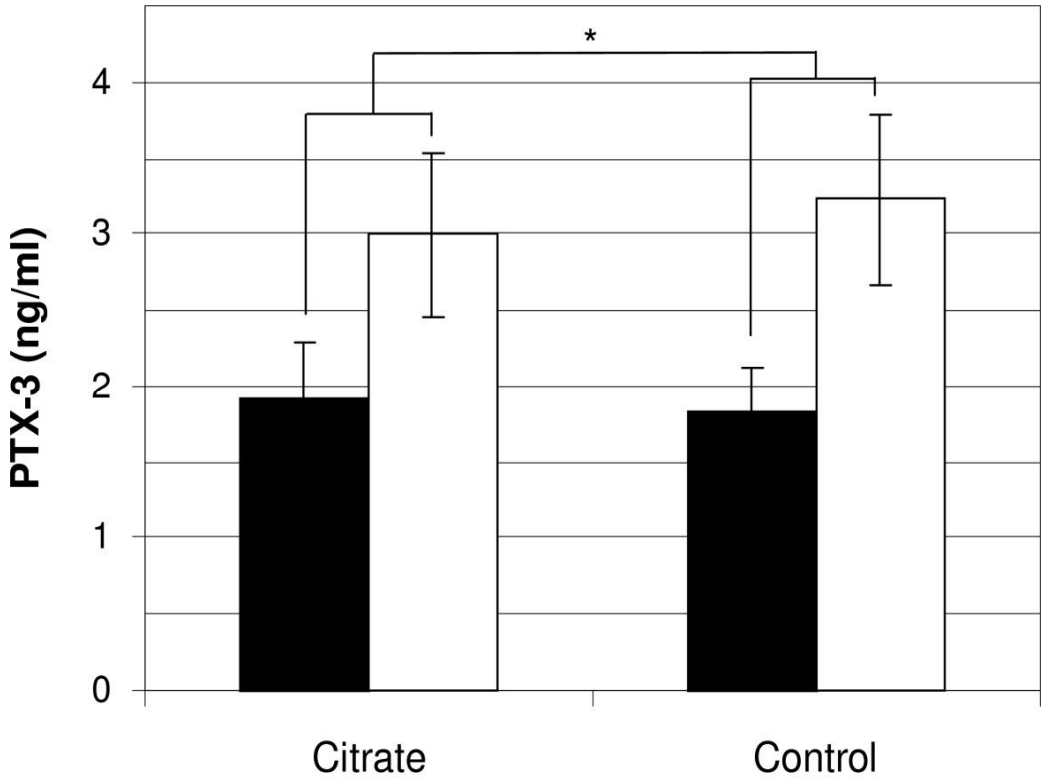
Verbesserung der Langzeit- Behandlungsqualität durch weniger chronische Inflammation



W. Weiss, J. Bunia, H.Wolf, P. Ahrenholz, ERA-EDTA Congress Madrid 2017, Abstract SP681

Verbesserung der Kurzzeit-Behandlungsqualität (14 Wochen) durch weniger Inflammation

Citrathaltiges Dialysat mit 1,0 mmol/L Citronensäure; n=20)



PTX-3 = Pentraxin 3

postdialytisch

prädialytisch

G. Grundström et al.; BMC Neprology 2013; 14: 216

Anwendungshinweise für Citrasate®

Art der Behandlung	Ca2+- Konzentration im Dialysat
Low-Flux-Dialyse	wie im Standard-Dialysat
High-Flux-Dialyse	0,25 mmol/l höher als im Standard-Dialysat
online-HDF Prä-o. Post-dilution	0,25 mmol/l höher als im Standard-Dialysat

Zeitschema zur Heparin-Reduktion mit Citrasate®

Antikoagulanz	Woche 0	nach Woche 2	nach Woche 4
unfraktioniertes Heparin	wie bisher	50% im Bolus	50% im Bolus + 50% in kontinuierl. Gabe
fraktioniertes. Heparin	wie bisher	25% im Bolus	50% im Bolus

Eine offene Frage für citrathaltige Dialysate

Citrasate® mit 0,8 mmol/L Citrat und 0,3 mmol/L Acetat oder ein citrathaltiges Dialysat mit 1,0 mmol/L Citrat ohne Acetat ?

Anzahl von intra-dialytischen Ereignisse in 4 Wochen

Dialysat	Standard mit 3,0 mmol/L Acetat	1,0 mmol/l Citrat ohne Acetat
Intradialytische Ereignisse in 4 Wochen Behandlungsdauer	Patienten (n= 90)	Patienten (n= 92)
Para	2	1
Hypotension	32	54
Krämpfe	20	65
Hypertension	13	5
Andere	54	30

M. Schmitz et al. Nephrol Dial Transplant (2015) 0: 1–8 doi: 10.1093/ndt/gfv347

Mögliche Ursachen: temporäre Alkalose bei einigen Patienten ?

Einige aktuelle Resultate zur Anwendung von Citrasate® für die heparinfreie akute Nierenersatztherapie

Methoden, Patienten, Ergebnis und Schlußfolgerung	
31 Patienten, insgesamt 117 heparinfreie Behandlungen	
Q_B = 200± 50 ml/min, Q_D = 290 ±70 ml/min, Dauer: 12 h	
Ergebnisse:	90% beendet ohne Clotting, keine Veränderung der Konzentration des freien Calciums.
Schlußfolgerung:	SLED ist für die heparinfreie Behandlung kritisch kranker, hämodynamisch instabiler Patienten auch mit Lebererkrankungen geeignet.
Slow Low Efficiency Dialysis (SLED) (*Ahmad S et al.; Blood Purif 2007;25: 191)*	

Methoden, Patienten, Ergebnis und Schlußfolgerung	
10 chronische Patienten, insgesamt 120 heparinfreie Behand-lungen mit Citrasate® , Dauer: 4 h	
Kontrolle:	10 Patienten mit acetathaltigem Dialysat und üblicher Heparindosis
Ergebnisse:	1x Clotting nach Fistelstenose, keine Veränderungen von spKt/V und prädialytischem Bicarbonat, Phospat, ß2-Mikroglobulin und PTH.
Schlußfolgerung:	Citrasate® ist für die heparinfreie online HDF sicher und erlaubt die Behandlung der meisten Patienten.
Safe use of citric acid based dialysate and heparin removal in postdilution online HDF. Anoirt J et al. Blood Purif. 2012;34:336	

Zusammenfassung

- Mittels Citrasate ® kann die Dosis von unfraktioniertem und niedermolekurem Heparin um bis zu 50% bei der Low- und High-Flux-Dialyse, sowie online Hämodiafiltration im Prä-u. Postdilutionsmodus gesenkt werden ohne Clotting- Ereignisse im Dialysator und/oder extrakorporalen System.

- Durch Citrasate ® werden Fistelblutungszeiten> 15 min um ca, 20%reduziert.

- Bei der Citrasate®- Anwendung bleiben bei allen Behandlungsverfahren die Plasma-Konzentrationen von Calcium, Phosphat und Parathormon im physiologisch optimalen Bereich ohne Citrat-Overload.

- Citrasate ® erhöht die Bioverträglichkeit der Behandlung durch Reduzierung des oxidativen Stresses und der chronischen Inflammation.

- Mit Citrasate® ist die heparinfreie Akut-Behandlung stark blutungsgefährdeter Patienten mit dem SLED-Verfahen oder der online HDF möglich.

- Für citrathaltige Dialysate <u>ohne Acetat</u> ist ungeklärt ist, ob der höhere Citratanteil das Risiko von Nebenwirkungen z.B. für eine temporäre metabolische Alkalose erhöht.

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und an alle beteiligten Studien-Teams

1. Dr.habil.nat. P. Ahrenholz BioArtProducts GmbH, Rostock
2. Dr.med. J. Bunia MZV DaVita GmbH Iserlohn, Iserlohn
3. Dr.med. R. Moritz Dialyse-Praxis Halle/S.
4. Dr.med. K. Rykow Dialyse-Praxis Halle/S.
5. Dr. med. V. Wunderle Dialysezentrum Igersheim
6. Dr. med. W. Paetow Praxisverbund Dialyse und Apherese, Rostock
7. Dr. rer.nat. Grit Waitz Praxisverbund Dialyse und Apherese, Rostock
8. Dr.med. R. Winkler Praxisverbund Dialyse und Apherese, Rostock
9. Dr.med. W. Weiss MVZ Diaverum, Neubrandenburg
10. Dr. rer.nat. R. Ziebig Institut für Lab.Medizin, Charite´, Berlin

Interessenkonflikt:

Prof.Dr.sc.nat. H. Wolf berät die Firma MTN Neubrandenburg GmbH wissenschaftlich