

Een haalbaarheidsonderzoek (pilot studie) naar regionale antistolling door een citraat bevattende dialysevloeistof bij hemodialyse.

ABR: 50418 versie 3
Dossiernummer NL50418 078 15

Onderzoekers:
Dr. G.M.T. de Jong, internist-nefroloog
Dr. M.R. Korte, internist-nefroloog

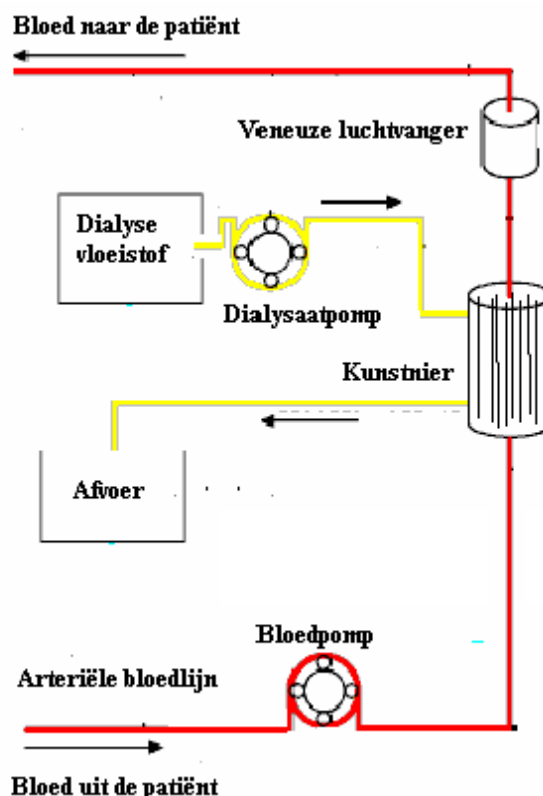
Correspondentie-adres:
Albert Schweitzer Ziekenhuis
Afdeling Interne Geneeskunde
Albert schweitzerplaats 25
3300 AK Dordrecht
T: 078-6541111
E: m.r.korte@asz.nl

Een haalbaarheidsonderzoek (pilot studie) naar regionale antistolling door een citraat bevattende dialysevloeistof bij hemodialyse.

Inleiding

Hemodialyse is een vorm van nierfunctievervanging, waarbij het bloed van een hemodialysepatiënt wordt gefilterd door een kunstnier. Via een naald wordt het bloed uit het lichaam naar een bloedpomp geleid. Deze pompt het bloed vervolgens door honderden dunne, holle vezels, de kunstnier. Uitwisseling van afvalstoffen vindt plaats doordat er aan de buitenzijde van de vezels een dialysevloeistof stroomt. Het gezuiverde bloed vloeit hierna weer terug in het lichaam. De dialysevloeistof met afvalstoffen, dan dialysaat genoemd, wordt afgevoerd (zie figuur 1). Hemodialyse wordt meestal twee of drie keer in de week uitgevoerd, duurt iedere keer drie tot vijf uur en als de patiënt niet getransplanteerd wordt, zal dat voor de rest van zijn of haar leven zijn. Doordat het bloed door heel dunne holle vezels wordt gepompt, bestaat er de mogelijkheid van stolling, die soms zo ernstig is dat de hemodialyse gestopt moet worden. Om deze reden wordt er antistolling, meestal laag moleculaire heparine (LMWH) in dosis variërend tussen 2500 en 10.000EH, gegeven tijdens de dialyse.

Figuur 1. Schema van het extracorporele circuit bij hemodialyse en het gebruik van LMWH antistolling.



Nadeel van de antistolling met LMWH is dat ook de patiënt ontstold wordt en daardoor een tienmaal verhoogd risico heeft op een subduraal hematoom in vergelijking met de normale bevolking. Ook in het Albert Schweitzer Ziekenhuis (ASz) zijn twee patiënten hieraan overleden. Dit sterk verhoogde risico komt waarschijnlijk omdat veel dialysepatiënten om andere redenen, bijvoorbeeld boezemfibrilleren, orale antistolling of trombocytenaggregatieremmers moeten gebruiken (1). Eén en ander betekent dat het ideaal zou zijn alleen het extracorporele circuit, regionaal, en niet ook de patiënt, systemisch, te ontstollen.

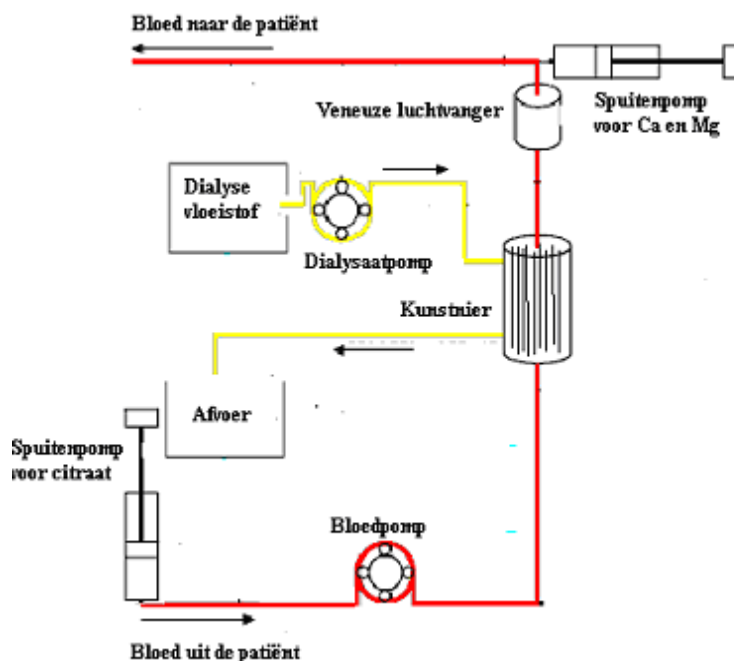
Gezien dit bloedingsrisico bij dialysepatiënten heeft de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN) in 2012 de richtlijn “Antistolling bij hemodialyse” opgesteld (2). Deze richtlijn raadt aan om bij een hoog bloedingsrisico, zoals bloedingen of dialyse binnen 2-3 dagen na inwendige chirurgie of trauma, geen heparine of LMWH te gebruiken. Bij een matig verhoogd bloedingsrisico, zoals het gebruik van andere anticoagulantia, wordt een halve dosis LMWH tijdens de dialyse aangeraden. Maar een eenvoudige methode om overdosering van LMWH te diagnosticeren, wordt niet gegeven (2). Dit in tegenstelling tot de Engelstalige literatuur die waarschuwt dat een verlenging van de APTT onder LMWH, duidt op een overdosering (3).

Eén van de mogelijkheden om alleen het extracorporele circuit te ontstollen, regionale antistolling, is citraat te gebruiken. Citraat is een antistollingsmiddel omdat het factor IV (calcium=Ca) van de stollingscascade bindt. Zo is de continue veno-veneuze hemofiltratie (CVVH) met citraat (een vorm van nierfunctievervanging op de intensive care) een dagelijkse praktijk in het ASz (4-5).

Regionale citraat antistolling (RCA) is voor hemodialyse patiënten met een hoog bloedingsrisico een ideale oplossing. Niet alleen dat RCA de patiënt zelf niet ontstolt; ook geeft RCA minder stolling van het extracorporele circuit dan LMWH (6). Het is echter een technisch moeilijke procedure. Het toedienen van citraat aan het bloed gaat via een spuitpomp. De dialysevloeistof moet calcium (Ca)- en bij voorkeur magnesium (Mg)-vrij zijn en na de kunstnier moeten Ca en Mg worden gesuppleerd (zie figuur 2). Wanneer de bloedpomp stopt of gestopt moet worden (zoals bij een technisch dialyseprobleem vaak voorkomt), dient de spuitpomp met citraat ook gestopt te worden. Als dit niet gebeurt en de spuitpomp gedurende langere tijd doorloopt, ontstaat er in het extracorporele circuit een grote citraatbolus die aan de patiënt zal worden toegediend op het moment dat de bloedpomp weer gaat draaien. Deze bolus veroorzaakt een voorbijgaande hypocalciëmie met variabel ernstige klachten van krampen en tintelingen die voor een patiënt zeer beangstigend kunnen zijn.

Bij een acute bloeding of een hoog bloedingsrisico wordt deze technisch moeilijke RCA in verschillende ziekenhuizen in Nederland gebruikt en in diverse handboeken is dit de methode van eerste keuze (7-8). Maar bij een matig verhoogd bloedingsrisico, zoals het gebruik van andere anticoagulantia, wordt RCA wegens de technische moeilijkheden niet uitgevoerd.

Figuur 2. Klassieke regionale citraat antistolling met 2 spuitpomp.



Zou het mogelijk zijn deze complexe RCA te vereenvoudigen zodat ook de patiënten met een matig verhoogd bloedingsrisico niet blootgesteld worden aan LMWH?

Sinds enige jaren gebruikt men in de Verenigde Staten een dialysevloeistof met daarin citraat (0,8 mmol/l) (Citrasate®) en ook de Zweedse Firma Gambro heeft een dergelijke dialysevloeistof. Deze citraat bevattende dialysevloeistof is niet op de markt gebracht om LMWH of heparine te vervangen maar om de dialyse efficiëntie te verhogen. Wel is er echter een publicatie waarin Citrasate® in plaats van heparine gebruikt is (9). Citrasate® gaf enige reductie van stolling maar in 41% van de dialysesessies moest deze voortijdig gestaakt worden.

Met Citrasate®, dat in Nederland commercieel verkrijgbaar is, zijn 3 patiënten, die acenocoumarol gebruikten, in het ASz in Dordrecht gedialyseerd. Bij geen van deze 3 patiënten trad stolling op die het noodzakelijk maakte om de dialyse te stoppen. Wel werden in het extracorporele circuit meer stollingsverschijnselen geregistreerd dan tijdens de standaard dialyses met LMWH. De verklaring voor het optreden van deze stollingsverschijnselen is dat Citrasate® Ca (1,25 mmol/l) en Mg (0,5 mmol/l) bevat. Een gedeelte van de 0,8 mmol citraat is aan deze kationen gebonden en niet beschikbaar voor antistolling (10). Waarschijnlijk is in Citrasate® maar 0,42 mmol/l citraat effectief voor antistolling beschikbaar. Vervolgens werden bij 3 patiënten, die trombocytenaggregatieremmers gebruikten, enkele dialyses uitgevoerd met een 1,25 mmol/l Ca, 0,5 mmol/l Mg en 1,0 mmol/l citraat (dus theoretisch 0,62 mmol/l vrij citraat) bevattende dialysevloeistof. Ditmaal traden er niet meer stollingsverschijnselen op dan bij LMWH. Wel daalde het serum Ca in vergelijking met standaard dialyses met LMWH omdat daarbij een 1,5 mmol/l Ca bevattende dialysevloeistof wordt gebruikt.

De huidige studie wil onderzoeken of de voorgestelde vorm van RCA tot een lager bloedingsrisico leidt in vergelijking met antistolling met LMWH bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico met behoud van adequate antistolling in de kunstnier. Dit zal gebeuren door het in Nederland gebruikte RCA waarbij citraat via de arteriële bloedlijn wordt toegediend, te vereenvoudigen door citraat aan een Ca- en Mg-vrij

dialysevloeistof toe te voegen en vervolgens Ca en Mg na de kunstnier in de veneuze bloedlijn te suppleren. Gezien het ontbreken van Ca en Mg in de dialysevloeistof zal 0,83 mmol/l citraat voldoende zijn. De studie zal worden uitgevoerd bij hemodialyse patiënten die orale antistolling of trombocytenaggregatieremmers gebruiken.

Doelen van de studie

De studie heeft drie doelen.

1. Het aantonen dat deze vorm van RCA het bleedingsrisico niet verhoogt zoals LMWH maar wel een vergelijkbare antistolling geeft van het extracorporele circuit. Indien uit deze haalbaarheidsstudie blijkt dat citraat geen verhoging van het bleedingsrisico en een vergelijkbare antistolling geeft als LMWH, dan zal de onderzochte vorm van RCA in een grotere hemodialysepopulatie getest worden op een non-inferiority betreffende antistolling ten opzichte van LMWH.
2. Het vereenvoudigen van de bestaande RCA zodat het toegepast kan worden bij chronische hemodialyse patiënten met een matig verhoogd bleedingsrisico of te wel patiënten die orale antistolling of trombocytenaggregatieremmers gebruiken.
3. Nagaan of serumwaarden van Ca en Mg na dialyse vergelijkbaar zijn met de conventionele antistolling met LMWH.

Onderzoeksvragen

Primaire onderzoeksvragen:

Geeft RCA geen verhoging van het bleedingsrisico, zoals gemeten met TEG, van de patiënt in vergelijking met LMWH?

Secundaire onderzoeksvragen:

1. Geeft RCA een adequate ontstolling van het extracorporele circuit in vergelijking met LMWH?
2. Geeft RCA geen verhoging van het bleedingsrisico, zoals gemeten met APTT ratio en trombine tijd van de patiënt, in vergelijking met LMWH?
3. Zijn de serum Ca- en Mg-waarden na de dialyse overeenkomstig aan die bij de conventionele antistolling met LMWH en een 1,5 mmol/l Ca en 0,75 mmol/l Mg bevattende dialysevloeistof?

Eindpunt

Primair eindpunt:

De voorgestelde RCA geeft geen TEG veranderingen (12) in de patiënt tijdens en na afloop van de dialyse, terwijl dat wel optreedt bij de conventionele antistolling met LMWH. Gezien het geringe aantal observaties zullen harde eindpunten zoals klinische bleedingen of het aantal bloedtransfusies nauwelijks optreden en daarmee de onderzoeksvraag niet beantwoorden.

Secundaire eindpunten:

1. Bij de voorgestelde RCA treedt niet vaker stolling op die het noodzakelijk maakt de dialyse voortijdig te stoppen. Het aantal stollingsverschijnselen in het extracorporele

systeem treedt bij de voorgestelde RCA in vergelijking met de conventionele antistolling met LMWH niet vaker op.

2. De voorgestelde RCA geeft geen stijging van de APTT ratio en trombinetijd verlenging in de patiënt tijdens en na afloop van de dialyse, terwijl dat wel optreedt bij de antistolling met LMWH
3. De serumwaarden van Ca en Mg zullen gelijk zijn bij beide methodes.

Design van de studie

Patiëntenpopulatie:

De studie zal worden uitgevoerd bij hemodialysepatiënten die orale antistolling (acenocoumarol, fenprocoumon) en/of trombocytenaggregatieremmers (acetylsalicylzuur, dipyridamol, clopidogrel, prasugrel) gebruiken.

Inclusie criteria:

- Ouder dan 18 jaar
- Hemodialysepatiënten die buiten en tijdens hun dialyses klinisch en hemodynamisch stabiel zijn en acenocoumarol, fenprocoumon, acetylsalicylzuur, dipyridamol, clopidogrel, prasugrel of combinaties hiervan gebruiken.
- Goed functionerende shunt (bloedflow in shunt > 450 ml/min) met tweenaald dialyse of dubbellumen dialysecatheter (bloedflow > 250ml/min haalbaar)

Exclusie criteria:

- Onvermogen om "informed consent" te geven.
- Chronische hemodialyse patiënten bij wie de dialyses niet stabiel verlopen d.w.z. tensiedalingen hebben of krampen krijgen en die patiënten bij wie een verhoogde kans op deze complicaties bestaat.
- Patiënten die voor dialyse een geïoniseerd serum Ca < 1,0 mmol/l hebben.
- Verandering van dialysevoorschrift tijdens studie, dat wil zeggen verandering van het type kunstnier, de dialysemembraan, bloedflow, dialysevloeistof flow, dialysemodaliteit (hemodialyse, hemofiltratie, hemodiafiltratie) en ultrafiltratiesnelheid.
- Daling van Hb > 0.5 mmol/l gedurende studie.
- Verandering van erythropoetine dosis (>25%) gedurende studie.
- Disfunctionerende dialyseshunt of -katheter.
- Aanwezigheid van een stollingsstoornis.

Sample size calculatie

Definities:

Verhoging van het bloedingsrisico:

1. APTT ratio > 1.2 tijdens of aan het einde van de dialyse.
2. TEG veranderingen voor wat betreft clot time, clot formation time, alpha angle, maximal clot firmness en maximal clot elasticity
3. Trombinetijd: significante stijging van de trombinetijd tijdens of aan het einde van de dialyse ten opzichte van de trombinetijd voor de dialyse.

Stolling: stollen van het bloed in het extracorporele circuit waardoor de dialysebehandeling voortijdig gestopt moet worden.

Stollingsverschijnselen: verschijnselen in het extracorporele circuit die op stolling wijzen maar het niet noodzakelijk maken de dialyse te stoppen en die mogelijk een daling van de dialyse efficiëntie veroorzaken.

Een eerdere vergelijkende prospectieve studie liet zien dat RCA met pomp geen stijging van de APTT ratio geeft, terwijl bij 2 van de 6 patiënten met LMWH zonder gebruik van orale anticoagulantia de APTT ratio groter was dan 1.9. Er trad bij RCA geen stolling op, er waren zelfs minder stolling verschijnselen dan bij LMWH (6). Uit eerder lokaal uitgevoerd (niet gepubliceerd) onderzoek is gebleken, dat bij meerderheid van de hemodialysepatiënten, die behandeld werden met dalteparine, een verhoogde APTT ratio (IQR 1.4-2.0) hadden. Citrasate®, de dialysevloeistof met een significant lagere concentratie aan vrij citraat dan de te onderzoeken dialysevloeistof, gaf bij 6 patiënten geen stolling van het systeem, wel waren er meer stollingsverschijnselen, maar het verschil was niet statistisch significant.

De huidige studie is een haalbaarheidsstudie en heeft dientengevolge beperkingen ten aanzien van de power berekeningen. Gezien de opzet van deze haalbaarheidsstudie zullen er naar analogie van de eerdere studie met RCA in vergelijking met LMWH (6) voor de huidige studie 12 hemodialysepatiënten worden geïnccludeerd met elk 2 hemodialysebehandelingen met citraat en 2 hemodialysebehandelingen met LMWH. Het totale aantal onderzoeksdialyses komt dan op 48, waarvan 24 met RCA en 24 met LMWH. De overige dialyses zullen vooralsnog met de huidige standaard (LMWH) uitgevoerd worden.

Er zijn geen resultaten van TEG bij gebruik van citraat bij hemodialyse patiënten. Het lijkt aannemelijk te zijn, maar nog niet bewezen, dat de TEG onveranderd is bij citraat dialyse. Dit nemen wij als uitgangspunt voor de powerberekening voor deze pilotstudie.

Wanneer wij aannemen dat de TEG in het bloed van alle patiënt zoals gemeten in de arteriële lijn bij de sessies met citraat niet verandert i.t.t. de sessies uitgevoerd met LMWH, kan bij een aantal van 12 al een significantie van $< 0,05$ of zelfs $< 0,01$ bereikt worden. Een groter aantal dan 12 is dan niet nodig om significantie te bereiken in de Wilcoxon rank sum test.

De klinische relevantie van de voorgestelde vorm van RCA is gelegen in de vereenvoudiging van de dialyse en een verminderde bloedingsneiging in risicopatiënten. Gezien deze klinische relevantie en de gerapporteerde frequentie van stollingsverschijnselen achten wij maximaal 10% meer stollingsverschijnselen bij RCA ten opzichte van LMWH acceptabel. In dat geval zal er een nieuwe studie worden ontworpen om een non-inferiority te onderzoeken.

Dialyses

Iedere patiënt is zijn eigen controle en ondergaat antistolling met LMWH of citraat in duplo. Elk van de patiënten zal tweemaal achtereenvolgend met citraat worden gedialyseerd (C1 en C2). Deze dialyses zullen daarna worden vergeleken met 2 achtereenvolgende standaard dialyses met LMWH. (L1 en L2). De citraat- en de standaard dialyses zullen steeds op dezelfde dag van de week plaatsvinden.

Dialysecentrum

De studie zal plaatsvinden op de dialyseafdeling van het ASz, een STZ ziekenhuis, te Dordrecht. De dialyseafdeling is gelokaliseerd op locatie Dordwijk en heeft op 1 januari 2015 94 hemodialysepatiënten.

Dialysevloeistof samenstelling

Tijdens de LMWH dialyses worden de standaardinstellingen van de machines en dialysevloeistoffen met een K 1, 2 of 3 mmol/l gebruikt. De dialysevloeistof met K 1 mmol/l en die van de dialysevloeistof tijdens de citraat dialyses staan in tabel I. De dialysevloeistof tijdens de citraat dialyses wordt verkregen door 9,75 liter van een Ca- Mg-vrij, 3,0 mmol/l acetaat bevattend concentraat (Dirinco ACC1208) te mengen met 250 ml van een 1500 mmol/l citraat bevattende oplossing (Dirinco Citra-Lock® 46,7%; CE1275). De dialysemachine tijdens de citraat dialyses zal worden ingesteld om een dialysevloeistof met 28 mmol/l bicarbonaat te produceren.

Tabel I. Dialysevloeistof samenstelling in mmol/l

Dialysevloeistof samenstelling in mmol/l							
Standaard dialyse				Citraat dialyse			
Na ⁺	133/137	Cl ⁻	105,3	Na ⁺	133/137	Cl ⁻	105
K ⁺	1,0	Acetaat	3,0	K ⁺	1,0	Acetaat ⁻	3,0
Ca ²⁺	1,5	Bicarbonaat	30/34	Ca ²⁺	0,0	Bicarbonaat ⁻	28
Mg ²⁺	0,75			Mg ²⁺	0,0	Citraat ³⁻	0,83

Bij gebruik van K 2,0 mmol/l en K 3,0 mmol/l zal tijdens de citraatdialyse K-suppletie plaatsvinden volgens het ASz protocol "Intraveneuze toediening van Kaliumchloride" (11). De gebruikte pompstanden van de K-suppletie zijn 5 en 10 ml/uur zoals vermeld in het schema continue toediening van het protocol als de patiënt tijdens de LMWH dialyse K 2,0 mmol/l respectievelijk K 3,0 mmol/l gebruikt. De pompstand zal worden gecorrigeerd aan de hand van de cito laboratorium bepalingen (zie onder).

Ca en Mg-suppletie

Ca en Mg zullen gesuppleerd worden met een oplossing bevattende Ca 54 mmol/100ml, Mg 14 mmol/100ml en 136 ml Cl/100 ml. Deze oplossing wordt geïnfundeerd met een snelheid zoals vermeld in tabel II en deze snelheid is in overeenstemming met het concept protocol citraat-antistolling van het ASz

Tabel II: Ca/Mg suppletie bij gebruik van een Ca/Mg-vrij dialysevloeistof

Bloedflow	Ca/Mg suppletie
350 ml/min	48 ml/uur
300 ml/min	42 ml/uur
250 ml/min	35 ml/uur
200 ml/min	28 ml/uur
150 ml/min	21 ml/uur
100 ml/min	14 ml/uur

Laboratoriumbepalingen

Laboratorium bepalingen, zoals in tabel III vinden plaats bij de citraat- en de LMWH-dialyses. Deze bepalingen zijn identiek aan de bepalingen vermeld in het concept protocol citraat-antistolling van het ASz.

Tabel III: Bloedafnames prikstuk halverwege arteriële lijn (patiëntwaarden) bij hemodialyse

Tijdstip	Bepaling
T = 0	Hb, Hct, APTT, Na, K, ureum, creat, veneus bloedgas, geïoniseerd Ca, totaal Ca, PO4, Mg, albumine, anti-Xa, trombinetijd, TEG (12)
T = 1/2 HD	APTT, Na, K, veneus bloedgas, geïoniseerd Ca, totaal Ca, PO4, Mg, anti-Xa, trombinetijd, TEG
T = eind HD	Hb, Hct, APTT, Na, K, ureum, creat, veneus bloedgas, geïoniseerd Ca, totaal Ca, PO4, Mg, albumine, anti-Xa, trombinetijd, TEG

Indien bij de LMWH dialyse K 2,0 mmol/l en K 3,0 mmol/l wordt gebruikt, zullen de laboratorium bepalingen bij de citraat dialyses cito plaats moeten vinden. De nefroloog zal vervolgens aan de hand van deze cito uitslagen de KCl-pomp aanpassen.

Stollingsverschijnselen en overige controles

Stollingsverschijnselen van het extracorporele circuit zijn: stolsels in de veneuze luchtvangter en bloedresten in de kunstnier. Deze verschijnselen worden bij elke hemodialyse sessie volgens de navolgende richtlijnen geregistreerd.

De stollingsverschijnselen in de veneuze luchtvangter worden gescoord door visuele inspectie van een dialyseverpleegkundige: 0 geen stollingsverschijnselen, 1 rand van stolling, 2 stoltsel.

De bloedresten in de kunstnier worden gescoord nadat bij het afsluiten de nier met 300 ml 0,9% zout is gespoeld. De bloedresten worden gescoord door visuele inspectie van een verpleegkundige die ook binnen 2 uur na het afsluiten een foto van de kunstnier maakt. De score is: 0 geen, 1 is minder dan 10% van de vezels met bloedresten, 2 is meer dan 10% maar minder dan 50% van de vezels met bloedresten, 3 is meer dan 50% van de vezels met bloedresten.

Ook worden bij alle dialyses de volgende standaardmetingen verricht: gewicht voor en na dialyse, bloeddruk, veneuze druk en TMP voor, tijdens en na de dialyse, behaalde ultrafiltratie en afdruktijd shunt bij het afsluiten.

Voor eventuele confounding zullen ook de volgende parameters worden meegenomen: Hb, Ht, bloedflow (snelheid waarmee bloed door machine en extracorporeel systeem wordt geleid) en ultrafiltratie snelheid (snelheid waarmee vocht wordt onttrokken aan het lichaam middels dialyse). De dialyseparameters zijn beschikbaar via dialysemachine en behoeven geen extra bloedbepalingen.

Bij gebruik van vit K antagonisten zal ook de mate van antistolling, de INR, worden meegenomen.

Geregistreerd zal worden of patiënten in de 48 uur na dialyse bloedtransfusies kregen of klinisch hebben gebleed.

Tijdens het onderzoek zullen de chargenummers van de gebruikte ampullen/flesjes LMWH en citraat worden genoteerd.

Statistische analyse

Voor de beantwoording van de primaire onderzoeksvraag zal het bloedingsrisico zoals eerder beschreven worden geregistreerd.

Iedere patiënt is zijn eigen controle en ondergaat antistolling met LMWH of citraat in duplo. Er worden geen vier groepen met elkaar vergeleken. Het gemiddelde van iedere methode wordt namelijk vergeleken met dat van de andere methode. Er zullen dus slechts twee maten bij iedere patiënt vergeleken worden. Aangezien het aantal laag is, kan niet van een normale verdeling worden uitgegaan. Om deze reden wordt een non-parametrische Wilcoxon gepaarde test gebruikt.

Voor de vergelijking van de beide behandelingsvormen en beantwoording van de secundaire onderzoeksvraag zal het optreden van stolling en de gescoorde stollingsverschijnselen worden onderzocht. De maximale score van de geregistreerde stollingsverschijnselen kan resulteren in 5 punten per dialyse.

Voor de beantwoording van de secundaire onderzoeksvraag aangaande de serum waarden van Ca en Mg zullen de waarden vergeleken worden.

Ook voor de beantwoording van deze onderzoeksvragen zullen de verschillen tussen de groepen met een non-parametrische, gepaarde t-test (Wilcoxon) getoetst worden. Een $p < 0,05$, dubbelzijdig, zal als significant beschouwd worden.

Nadelen voor de patiënt

De mogelijke bijwerkingen zijn bekend doordat citraat regelmatig gebruikt wordt bij acute continue nierfunctie vervangende therapie (CVVH) op diverse intensive care afdelingen, zo ook in het ASz (4-5). Hierbij dient opgemerkt te worden dat de door ons gebruikte citraat spiegel van 0,83 mmol/l in de dialysevloeistof betekent dat de citraat belasting 30% minder is dan bij de CVVH.

Excessieve toediening van (meer dan 4 maal de in ons protocol gebruikte hoeveelheid) citraat kan een metabole alkalose en symptomen van een hypocalciëmie veroorzaken. Deze symptomen ingedeeld naar incidentie zijn: zelden paresthesiën (perioraal, extremiteiten) en extreem zeldzaam spiertrekkingen, carpopedaal spasme, insult, laryngospasme, bronchospasme, verlengd QT interval, hypotensie, decompensatio cordis, aritmie, papiloedeem veroorzaken. De kans op deze bijwerkingen wordt geminimaliseerd door de ons gebruikte citraat concentratie van 0,83 mmol/l, de separate toediening van Ca en Mg en de regelmatige controles van een permanent aanwezige verpleegkundige tijdens de studie. T.a.v. de kans op het optreden van hypocalciëmie wordt het ziekenhuisprotocol zoals dat geldt voor regionale citraatdialyse m.b.v. separate citraat infusie gevolgd (Fresenius 5008 - regionale dialyse m.b.t. citraatdialysaat Werkinstructie, ASZ, Nefrologie.(13))

De extra bloedafnames (3x per dialyse sessie) vinden op de gebruikelijke manier plaats namelijk via het extracorporele circuit (arteriële bloedlijn). Er vindt dus geen extra venapunctie plaats.

Indien de voorgestelde RCA niet leidt tot de verwachte antistolling, kunnen er meer stollingsverschijnselen optreden. Stollingsverschijnselen die mogelijkwijs beëindigen van de dialyse noodzakelijk maken, worden net zoals bij standaard dialyses behandeld met LMWH. De gevolgen van stolling in het extracorporele systeem zijn gering. In het ergste geval stolt het extracorporele systeem volledig en gaat er ongeveer 200 ml bloed verloren.

Voordelen voor de patiënt (en patiëntengroep)

Bij aangetoond effect kan de behandeling bij de onderzochte patiënten met een matig verhoogd bloedingsrisico worden voortgezet en is gebruik van LMWH niet meer noodzakelijk. Dit betekent dat de dialysebehandeling het al aanwezige bloedingsrisico niet nog meer verhoogt. Tevens zal dit de standaard behandeling kunnen worden voor de dialyse patiënten met een hoog bloedingsrisico.

Financiering

Dit haalbaarheidsonderzoek wordt niet gefinancierd met derde geldstromen. De behandeling vindt plaats in het kader van de gebruikelijke diagnose behandel code (339). Er zijn geen extra kosten aan verbonden.

Verklaring proefpersonen verzekering

Alle aan het bovenvermelde onderzoek deelnemende proefpersonen in Nederland in alle deelnemende centra vallen onder de WMO-proefpersonenverzekering die door Albert Schweitzer ziekenhuis te Dordrecht is afgesloten bij Medirisk (zie bijlage). De onderzoekers zijn verzekerd zoals in overeenstemming is de wettelijke eisen in Nederland (artikel 7 van de WMO). Deze verzekering dekt schade van proefpersonen in geval van letsel of dood veroorzaakt door de studie.

Literatuur:

1. Subdural hematomas in chronic dialysis patients: significant and increasing. Sood P, Sinson GP, Cohen EP. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2: 956-959.
2. Richtlijn Antistolling bij hemodialyse - Nederlandse federatie voor Nefrologie 2012.
3. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine>.
4. NVIC Richtlijn regionale antistolling met citraat voor CVVH -2007.
5. Richtlijn medisch behandelplan antistolling CVVH met citraat. Kwaliteitshandboek: ICU medische behandelprotocollen Asz.
6. Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patients. Janssen MJFM, Deegens JK et al. Kidney Int 1996;49:806.
7. Handbook of Dialysis. 4th edition. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Wolters Kluwer, 2007, 239-242.
8. UpToDate, Hemodialysis anticoagulation.
9. Heparin-free dialysis using citrate dialysate. Tu A, Ahmad S. Abstr. J Am Soc Nephrol. 11:A1591, 2000.
10. Citrate anticoagulation and divalent cations in hemodialysis. Janssen MJFM, Huygens PC, Bouman AA, Oe PL, van der Meulen J. Blood Purif 1994;12:308-316.
11. Kaliumchloride – intraveneuze toediening van. Medicatieprotocol, ASZ Acute Zorg.
12. Usefulness of thrombelastography for dosage monitoring of low molecular weight heparin and unfractionated heparin during hemodialysis. Shinoda T1, Arakura H, Katakura M, Shiota T, Nakagawa S Artif Organs. 1990 Dec;14(6):413-5.)
13. Protocol doculing: Fresenius 5008 - regionale dialyse mbt citraatdialysaat Werkinstructie, ASZ, Nefrologie 2014.