
Chapter 12

Nederlandse samenvatting voor niet-ingewijden

S.A. Nurmohamed



Het optimaliseren van continue nierfunctievervangende behandeling op de intensive care afdeling

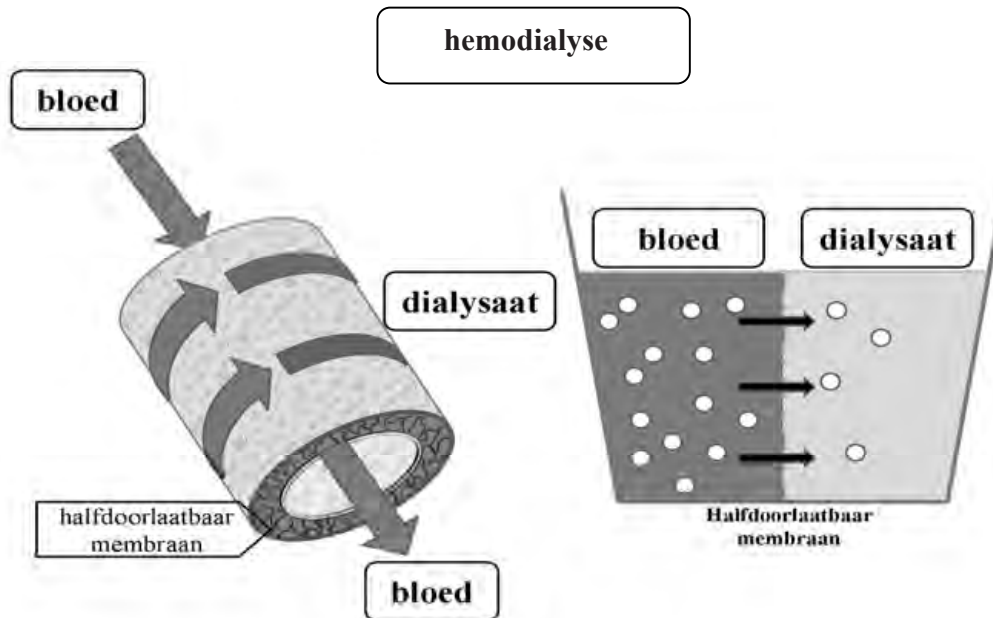
Acuut nierfalen is een frequent voorkomend probleem op de intensive care (IC). Afhankelijk van de patiëntenpopulatie en de gehanteerde definitie komt acuut nierfalen bij meer dan 10% van de IC patiënten voor. Circa 5% van de patiënten die op de IC wordt opgenomen, heeft op een gegeven moment vanwege verlies aan nierfunctie ondersteuning nodig in de vorm van nierfunctievervangende behandeling. Ongeveer de helft van de patiënten die nierfunctievervangende behandeling op de IC nodig heeft gehad, overlijdt tijdens dezelfde ziekenhuisopname. Nierfalen op de IC wordt ook beschouwd als een onafhankelijke risicofactor voor belangrijke lijdenslast en overlijden. Het is daarom erg belangrijk deze onwenselijke situatie te voorkomen.

Acuut nierfalen wordt meestal veroorzaakt door een verslechterde doorbloeding van de nieren bij een ernstig zieke patiënt. Deze verslechterde doorbloeding kan bijvoorbeeld ontstaan tijdens of in aansluiting op een grote operatie. Niet zelden is deze doorbloedingsstoornis het gevolg van sepsis. Sepsis is een toestand van algehele ongecontroleerde ontsteking in het lichaam meestal als gevolg van een bacteriële of virale infectie, leidend tot het falen van verschillende vitale organen. Van de patiënten die met een sepsis op de IC worden opgenomen, ontwikkelt circa de helft acuut nierfalen en ongeveer 15% heeft nierfunctievervangende behandeling nodig.

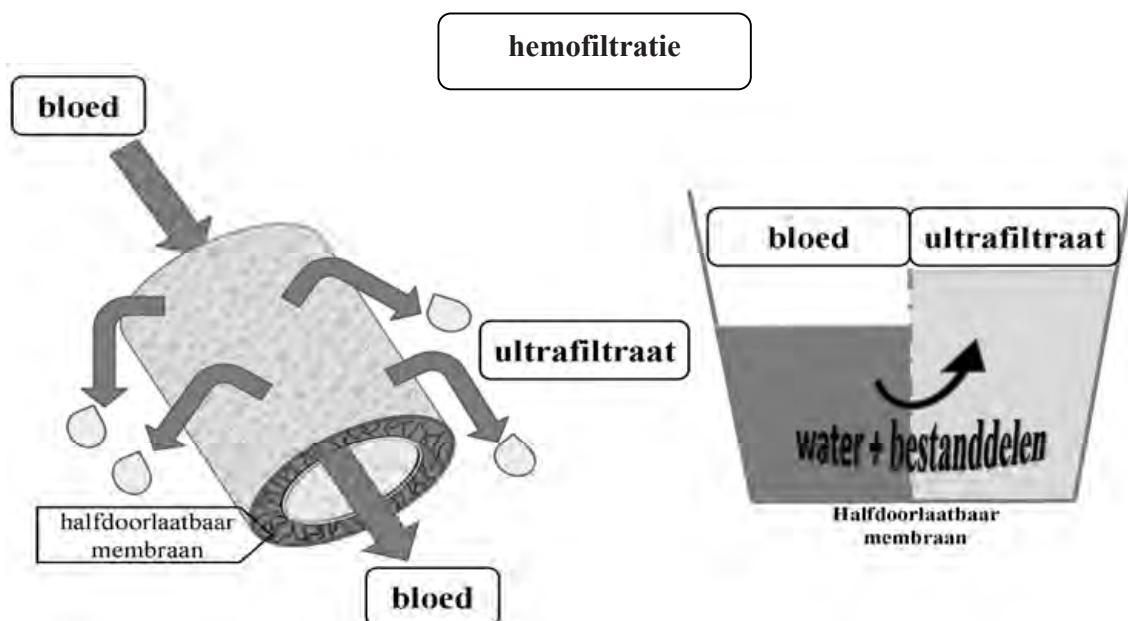
Nierfunctievervangende behandeling

Er zijn verschillende vormen van nierfunctievervangende behandeling mogelijk. Op de IC's kunnen doorgaans twee technieken worden toegepast namelijk hemodialyse of hemofiltratie.

Bij hemodialyse wordt het bloed door een kunstnier geleid langs speciale dialysevloeistof (dialysaat) gescheiden door middel van een halfdoorlaatbaar membraan. Door het nauwe contact kan het bloed zijn afvalstoffen kwijtraken aan het dialysaat.



Bij hemofiltratie wordt het bloed onder druk door een kunstnier gestuwd. Door deze druk wordt het bloed door een halfdoorlaatbaar membraan gepompt met als gevolg de vorming van een residu (ultrafiltraat). Grote stoffen, zoals bloedcellen en eiwitten, kunnen het halfdoorlaatbaar membraan niet passeren. Op deze manier wordt een hoeveelheid plasmawater met alle daarin opgeloste bestanddelen verwijderd. Dit verlies aan vocht wordt vervolgens gecompenseerd door het teruggeven van een vloeistof met een ideale samenstelling (substitutievloeistof). Door deze substitutie ontstaat geleidelijke verdunning van het bloed, leidend tot verlaging van de concentratie afvalstoffen. Na filtratie en substitutie wordt het bloed weer teruggeven aan het lichaam.



Wereldwijd wordt op de IC's het meest gebruik gemaakt van hemofiltratie waarbij de behandeling continu wordt gegeven gedurende 24 uur. Om het bloed uit het lichaam te halen wordt er een speciale catheter in een grote ader (vene) van het lichaam geplaatst. Deze catheter bevat 2 kanalen: 1 kanaal om het bloed uit het lichaam te halen en 1 kanaal om het gezuiverd bloed weer terug te geven. Het bloed wordt dus uit een vene gehaald en teruggeven aan dezelfde vene (venoveneus). Deze behandelingsvorm heet dan ook continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH).

Voor de behandeling is verder nog nodig een hemofiltratiemachine: deze machine zorgt ervoor dat het bloed via de catheter uit het lichaam wordt gehaald en door de kunstnier wordt gestuwd. Deze machine regelt de toediening van de substitutievloeistof en zorgt ervoor dat het bloed weer wordt teruggegeven aan het lichaam. De kunstnier (filter) is een kolom met kleine capillairen waar het bloed doorheen stroomt. De wand van deze capillairen bestaat uit een halfdoorlaatbaar membraan. Bloed dat uit het lichaam treedt en in contact komt met de capillairen van het halfdoorlaatbare membraan heeft de sterke neiging te stollen. Stolling in de kunstnier betekent dat er een inefficiënte behandeling plaatsvindt en dat er een belangrijke hoeveelheid bloed verloren gaat. Om dit te voorkomen zijn doorgaans stollende remmende medicijnen noodzakelijk om zo deze behandeling ongecompliceerd te laten verlopen.

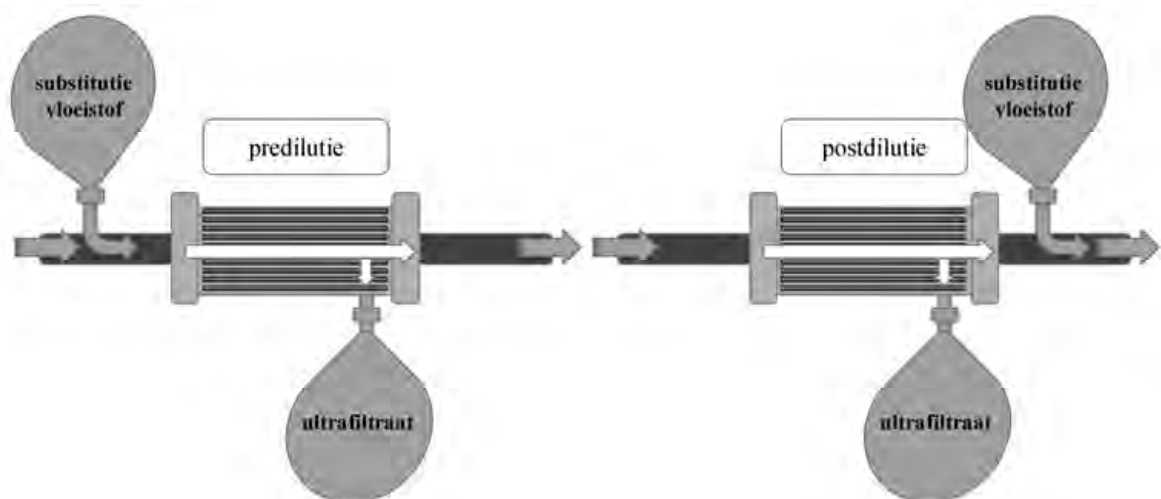
Hoewel de techniek van de nierfunctievervangende behandeling afgelopen decennia een stormachtige ontwikkeling heeft doorgemaakt, is het verrassend en tegelijkertijd teleurstellend dat er zo weinig overeenstemming bestaat over deze manier van behandeling. Zo is niet goed bekend op welk moment er moet worden gestart met nierfunctievervangende, met welke techniek en met welke bloedverdunners. Evenmin is bekend wat de optimale intensiteit van de behandeling moet zijn en of er een onderscheid moet worden gemaakt naar de oorzaak van het nierfalen. Dit proefschrift behandelt diverse facetten van acuut nierfalen op de IC waarbij vooral onderzoek is gedaan naar enkele onderwerpen waar veel discussie over bestaat. Omwille van de overzichtelijkheid is het proefschrift in 2 delen gesplitst.

Deel 1 omvat 2 hoofdstukken. **Hoofdstuk 2** betreft een algemeen overzicht over het onderwerp acuut nierfalen op de IC. Hierin komen onderwerpen aan de orde zoals definities van acuut nierfalen, de historische ontwikkeling van nierfunctievervangende behandeling op de IC, de verschillende vormen van nierfunctievervangende therapie alsmede de praktische aspecten daarvan. Ook de meer controversiële onderwerpen zoals de criteria om te starten en intensiteit van nierfunctievervangende, bloedverdunners en bloedzuiverende behandeling voor andere indicaties dan nierfalen worden besproken.

Nierfunctieervangende behandeling is een ingrijpende interventie die niet zonder risico's is. Het is belangrijk dat een ieder die deze behandeling voorschrijft zich bewust is van de mogelijke complicaties. In **hoofdstuk 3** wordt een overzicht gegeven van de mogelijke gevaren die nierfunctieervangende behandeling met zich meebrengt.

De studies die wij hebben verricht op het gebied van nierfunctieervangende behandeling op de IC komen in deel 2 van het proefschrift aan bod.

Bij de behandeling met CVVH wordt het verlies van plasmawater gecompenseerd door de toediening van substitutievloeistof. Door deze vloeistof wordt de bloedsamenstelling verdund. Dit leidt tot een verlaging van de concentratie afvalstoffen en dus tot zuivering van het bloed. Punt van discussie is regelmatig waar deze substitutievloeistof moet worden toegediend. Deze vloeistof kan worden toegediend voordat het bloed door de kunstnier gaat (predilutie). Het voordeel is dat de stroperigheid van het bloed lager wordt en mogelijk dat daarom de kans op stolling in de kunstnier kleiner is. De efficiëntie en dus ook de intensiteit van de behandeling is echter minder, omdat een deel van de substitutievloeistof wordt gefiltreerd in de kunstnier i.p.v. bloed. Als de substitutievloeistof wordt gegeven nadat het bloed is gefiltreerd in de kunstnier (postdilutie) bestaat er een grotere kans op stolling in de kunstnier. Echter, omdat het gefiltreerde bloed niet vooraf is vermengd met substitutievloeistof is de intensiteit van de behandeling wel groter.



Predilutie: toevoeging van substitutievloeistof aan het bloed voordat het bloed door de kunstnier gaat

Postdilutie: toevoeging van substitutievloeistof aan het bloed nadat het bloed door de kunstnier is gegaan

Het is regelmatig een punt van discussie of predilutie beter of slechter is dan postdilutie. Teneinde hier meer duidelijkheid in te krijgen hebben we twee groepen patiënten met elkaar vergeleken die werden behandeld met CVVH (**hoofdstuk 4**): één groep werd behandeld middels predilutie CVVH en de andere groep middels postdilutie CVVH. Alle patiënten kregen heparine als bloedverdunner teneinde stolling in de kunstnier te voorkomen. Uit de analyse bleek dat predilutie geen voordeel gaf wat betreft het voorkomen van stolling. Voorts bleek dat ondanks het feit dat de intensiteit van behandeling bij predilutie 20% minder was t.o.v. postdilutie, dit niet leidde tot een verschil in de mate van bloedzuivering afgemeten aan de concentratie afvalstoffen in het bloed. Pre- en postdilutie CVVH bleken dus gelijkwaardige behandelingsvormen te zijn bij patiënten die bloedverdunding kregen in de vorm van heparine.

Afgelopen decennium was er veel discussie over het belang van de intensiteit van nierfunctievervangende behandeling en de prognose. Bij chronische hemodialyse patiënten is een dergelijke associatie wel bekend. In 2000 werd een dergelijke associatie voor het eerst beschreven bij patiënten met een acuut nierfalen op de IC. Er werd gesteld dat patiënten die met CVVH werden behandeld een minimaal ultrafiltraatvolume moesten hebben van 35 ml per kilogram lichaamsgewicht per uur. Deze laatste bevinding leidde ertoe dat op veel IC's over de gehele wereld het beleid aangaande nierfunctievervangende behandeling moest worden aangepast. Afgelopen 5 jaren zijn er echter meerdere groots opgezette onderzoeken geweest die deze associatie niet vonden. Inmiddels lijkt er overeenstemming te bestaan dat een intensiteit van meer dan 25 ml ultrafiltraatvolume per kilogram lichaamsgewicht per uur geen bewezen voordelen heeft. Een nadeel van alle onderzoeken op dit gebied is dat alle patiënten met acute nierinsufficiëntie werden verzameld ongeacht het onderliggend lijden. De vraag rijst of dit terecht is. Er zijn namelijk aanwijzingen dat patiënten met sepsis gebaat zijn bij een hogere intensiteit van de CVVH behandeling. Achteraf is er in de grote onderzoeken een scheiding gemaakt naar patiënten met en zonder sepsis en in de analyse daarvan bleef een voordelig effect van een hogere intensiteit uit. Toch is dit een vraag die menig wetenschapper bezighoudt. Wij hebben een grote groep patiënten onderzocht die in het verleden met CVVH was behandeld i.v.m. acuut nierfalen a.g.v. sepsis. De resultaten van deze analyse staan in **hoofdstuk 5** vermeld. Tot op dag 28 na start van de CVVH behandeling was 44% van de onderzoeksgroep overleden. Als de groep overlevenden vervolgens werd vergeleken met de groep overledenen dan bleek de intensiteit van de CVVH behandeling wel degelijk van invloed te zijn op de overleving. Hoe lager de intensiteit des te hoger de sterfte. Als dezelfde analyse vervolgens werd gedaan bij een groep patiënten met acuut nierfalen maar dan zonder

sepsis dan werd dit verband niet gevonden (**hoofdstuk 6**). Bij deze groep patiënten werd de prognose vooral bepaald door ziekte ernst en onderliggend lijden. Wij pleiten er dan ook voor om nierfalen door sepsis als een aparte aandoening te beschouwen met een aparte behandeling in vergelijking tot nierfalen door een andere oorzaak dan sepsis.

Zoals eerder genoemd is het bij de nierfunctievervangende behandeling vaak noodzakelijk om bloedverdunners toe te dienen, omdat het bloed anders in de kunstnier stolt. Voor dit doel wordt doorgaans heparine gebruikt. Heparine is een prima bloedverdunnend middel, maar het nadeel is dat afgezien van het bloed dat door de kunstnier gaat, het bloed in het lichaam ook verdund wordt (systemische antistolling). Dit laatste kan leiden tot bloedingen. Daarnaast kan er in een klein percentage van de gevallen ook een allergische reactie op heparine ontstaan. Tenslotte is er een groep patiënten met een verhoogde bloedingsneiging die geen heparine mag krijgen. Idealiter wordt een bloedverdunner gebruikt die alleen het bloed verdunt dat buiten het lichaam stroomt waarbij het bloed in het lichaam gewoon stolbaar blijft: dit noemen we regionale antistolling. Citraat wordt meer en meer gebruikt als regionale bloedverdunner. Het heeft als eigenschap dat het de vrije calciumconcentratie in het bloed sterk verlaagd. Calcium is een essentieel element in de bloedstolling. Zonder calcium is het bloed onstolbaar. Citraat moet worden toegediend vlak voordat het bloed door de kunstnier gaat. Het met citraat verdunde bloed dat wordt teruggegeven aan het lichaam, raakt vermengd met een relatief grote hoeveelheid bloed in het lichaam waardoor het effect in het lichaam niet meer merkbaar is. Het citraat wordt vervolgens voornamelijk door de lever afgebroken tot bicarbonaat. Deze stof zorgt er voor dat de zuurgraad van het bloed op peil blijft. Als de leverfunctie te kort schiet, bestaat de kans dat citraat onvoldoende wordt afgebroken. Dit leidt dan tot citraatstapeling in het bloed. Citraatstapeling veroorzaakt een verlaging van het vrije calciumgehalte in het bloed met als belangrijkste gevaar potentieel fatale hartritmestoornissen. Bij de citraatbehandeling is het daarom belangrijk meerdere keren per dag te controleren op citraatstapeling. Er zijn ruwweg 2 technieken van citraattoediening. De eerste en meest toegepaste techniek omvat de toediening van zeer geconcentreerde citraatoplossing via een spuitpomp aan het CVVH circuit. Na de kunstnier (postdilutie) wordt er substitutievloeistof teruggegeven aan het bloed. Deze vloeistof bevat ook calcium waardoor het citraateffect wordt geneutraliseerd. Als er teveel citraat wordt toegediend, bestaat er een risico dat door de afbraak in de lever er teveel bicarbonaat wordt gevormd waardoor er een ontregeling ontstaat in de zuur-base balans. Bij de tweede en zeer weinig toegepaste citraattechniek, is citraat verwerkt in de

substitutievloeistof. Het gevaar van overdosering is hier in principe niet aanwezig. Bij deze techniek moet de substitutievloeistof vóór de kunstnier (predilutie) worden toegediend. Theoretisch is deze tweede techniek eenvoudiger en mogelijk ook veiliger, maar de ervaring ermee is vrij beperkt met name vanwege de zeer beperkte beschikbaarheid van de speciale substitutievloeistof. Vanwege de potentiële voordelen hebben we enkele jaren geleden gekozen voor de citraattechniek met de speciale citraat bevattende substitutievloeistof. Een farmaceutisch industrie heeft deze vloeistof voor ons geproduceerd. In **hoofdstuk 7** geven wij een gedetailleerde beschrijving van deze techniek zoals die in ons ziekenhuis wordt toegepast.

Voordat wij de beschikking hadden over de citraat bevattende vloeistof werden alle patiënten die geen heparine mochten krijgen vanwege een verhoogde bloedingsneiging standaard behandeld met CVVH met predilutie toediening van substitutievloeistof zonder antistolling. Dit betrof circa 35% van alle patiënten. Na de beschikbaarheid van de speciale vloeistof werd deze categorie patiënten vervolgens standaard behandeld met regionale antistolling met citraat bevattende substitutievloeistof. In **hoofdstuk 8** worden de resultaten beschreven van een onderzoek waarbij we deze twee behandelmethodes met elkaar vergeleken. Geheel volgens verwachting, was de behandeling met citraat superieur wat betreft de efficiëntie van de behandeling en het voorkomen van stolling in de kunstnier. Complicaties ten gevolge van de behandeling werden niet gezien.

Een mogelijk nadeel van de citraat bevattende substitutievloeistof is dat de correctie van de zuur-base en mineraal balans moeilijker en mogelijk trager verloopt. Ter analyse van dit aspect hebben we deze vloeistof vergeleken met de gangbare en veel gebruikte bicarbonaat bevattende substitutievloeistof (**hoofdstuk 9**). Uit dit onderzoek bleek dat beide vloeistoffen volstrekt gelijkwaardig waren. De correctie van zuur-base balans verliep even snel met een gelijkwaardige correctie van mineralen.

De belangrijkste vraag die beantwoord moet worden bij de introductie van een nieuwe vloeistof voor de behandeling van patiënten, is uiteraard wat de effectiviteit en veiligheid is. We hebben alle patiënten onderzocht die vanwege een contra-indicatie voor heparine, zijn behandeld met citraat predilutie CVVH gedurende de eerste 2 jaar na introductie van de vloeistof. De resultaten van deze studie staan in **hoofdstuk 10** beschreven. De ziekenhuissterfte van deze groep patiënten was 60% en was niet hoger dan op basis van patiëntenkenmerken werd verwacht. De behandeling met de citraat bevattende

substitutievloeistof heeft dus niet geleid tot een oversterfte. De effectiviteit van de behandeling afgemeten aan de snelheid van daling van afvalstoffen en correctie van de zuur-base balans was adequaat. Citraatstapeling kwam bij circa 9% voor en werd tijdig herkend. Citraatstapeling heeft niet geleid tot complicaties. Aan de hand van deze studie is geconcludeerd dat CVVH met citraat veilig en effectief is bij patiënten die geen bloedverdunding mogen krijgen.

Uiteraard zijn er nog zeer veel vragen onbeantwoord. Is CVVH voor een andere indicatie dan acuut nierfalen zinvol? Wat is het beste moment om te starten met CVVH? Moeten alle patiënten met acuut nierfalen op de IC met citraat CVVH worden behandeld? Met name de laatste vraag hopen we te kunnen beantwoorden met de CASH-studie (Citraat Antstolling versus Systemische Heparine). In de CASH studie, een vanuit het VU medisch centrum geïnitieerd onderzoek waaraan meerdere IC's in Nederland participeren, worden twee groepen patiënten met acuut nierfalen met elkaar vergeleken. Een groep werd behandeld met CVVH met heparine als systemische bloedverdunding en de andere groep werd behandeld met citraat. De resultaten zullen in de loop van 2012 bekend worden.