

# Een langere filteroverleving: Heparine of citraat antistolling?

M. Bruin, C. Kleppe, D. Sep, A. Soomers, J. Dekker, M. van der Hoorn  
Noordwest Ziekenhuisgroep, locatie Alkmaar  
Care Training Group, te Ridderkerk

---

## **Samenvatting:**

**Achtergrond** Voor Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) doormiddel van Continue Venose Hemofiltratie (CVVH) is antistolling noodzakelijk om stolling in het extracorporele systeem te voorkomen. Het doel is om een zolang mogelijke filteroverleving te realiseren. Op de Intensive care (IC) van de Noordwest Ziekenhuisgroep (NWZ) zijn er voor het voorkomen van deze stolling twee mogelijkheden: Regionale antistolling met citraat of systemische antistolling met heparine. De laatste methode is de eerste keus indien er geen contra-indicaties bestaan. In eerdere onderzoeken is echter gebleken dat de regionale antistolling met citraat voordelen biedt voor de levensduur van het filter. Met dit onderzoek willen we in onze lokale situatie kijken of dat ook voor onze IC geldt en aan de hand van de uitkomsten het huidige geldende protocol aanpassen.

Daarnaast hebben we gekeken of er verschil is in de levensduur van het filter en het extracorporele circuit bij de verschillende katheter posities (jugularis/femoralis) van de CVVH lijn die werd gebruikt voor de behandeling.

**Methode** Prospectieve single center studie waarbij IC patiënten zijn geïnccludeerd die in aanmerking kwamen voor een CVVH behandeling en antistolling ontvingen. De keuze voor de manier van antistolling werd gemaakt door de intensivist op basis van de klinische situatie van de betreffende patiënt. De levensduur van de filters werd bijgehouden, de reden van sneuvelen en de positie van de CVVH lijn.

Primaire uitkomst maat is de overlevingsduur van het filter, secundaire uitkomsten maten zijn hoeveel filters de maximale tijd (70 uur) hadden behaald en of er verschil was in overleving van het systeem bij een andere positie voor veneuze toegang voor de CVVH.

**Resultaten** Er werden 24 patiënten geïnccludeerd, 6 in de heparinegroep, 12 in de citraatgroep en 6 patiënten hebben zowel heparine als citraat gehad. In totaal 77 filters gebruikt. Er waren geen significante verschillen tussen de heparine groep en de citraat groep. (41.4 vs 44.0 uur,  $p = 0.602$ ) Vijftien (63%) van de patiënten had een dialyselijn in de v femoralis, 9 (37%) in de v jugularis. Er werd geen significant verschil aangetoond in overlevingstijd van het extracorporele circuit. (42 vs 43.5 uur,  $p = 0.775$ ) bij verschillende katheter posities.

**Conclusie** Uit het onderzoek zijn geen significante verschillen naar voren gekomen in overlevingsduur van het filter tussen antistolling bij CVVH door middel van heparine vergeleken met antistolling door middel van citraat. Ook lijkt er geen verschil te zijn in overlevingstijd van het extracorporele circuit als je kijkt naar de positie van de veneuze toegang voor de CVVH behandeling. De onderzoekspopulatie was echter klein en daarnaast was de data registratie niet compleet.

**Keywords** CVVH, heparine antistolling, citraat antistolling, filteroverleving

---

## Introductie:

Acute nierinsufficiëntie komt bij meer dan de helft van de IC patiënten voor (1). 13.5 % van de ernstig zieke IC patiënten worden uiteindelijk behandeld door middel van CVVH. (1).

Het bloed wordt dan uit het lichaam door slangen langs een kunstnier (filter) geleid, waar filtratie plaatsvindt en gaat vervolgens via de slangen weer terug naar het lichaam. Omdat het bloed in contact komt met lichaamsvreemd materiaal ontstaat hierbij het risico op het ontstaan van stolsels in het circuit of het filter. Er zijn verschillende mogelijkheden om deze stolling te voorkomen. Dit kan door de patiënt systemisch te ontstollen doormiddel van heparine, maar ook door lokale antistolling van het circuit en het filter toe te passen met behulp van citraat. In de literatuur is beschreven dat regionale ontstolling met behulp van citraat voordelen biedt voor de overlevingsduur van het filter. (2, 7).

Een filter dat langer meegaat biedt verschillende voordelen, ten eerste hoeven er minder filterwisselingen plaats te vinden, ten tweede hoeft de machine minder vaak te worden opgebouwd, de patiënt zal dus langer aan de CVVH kunnen liggen de behandeling zal daardoor effectiever zijn. Daarnaast brengt het vaker vervangen van filters en systemen ook extra kosten met zich mee. Uiteindelijk zal de behandeling kosten effectiever worden. De maximale levensduur van een filter is 72 uur. Hier is de kans op stolling of ontstaan van scheurtjes in het systeem vergroot. Ondanks dat inmiddels beschreven is dat filters een langere levensduur hebben indien er gebruik gemaakt wordt van citraat is op de IC van het NWZ systemische antistolling middels heparine nog steeds de eerste keus. Alleen als er contra-indicaties zijn voor het systemisch ontstollen van de patiënt wordt er gekozen voor regionale antistolling met citraat in de substitutievloeistof.

Nadelen van heparine antistolling zijn: kans op bloedingen, HIT, soms lastig instellen van ApTT. Nadelen van citraat antistolling zijn: metabole complicaties t.a.v. het calcium, kans op citraat accumulatie.

Naar onze mening komt het met enige regelmaat voor dat de maximale overlevingsduur van het filter in het NWZ niet gehaald wordt. Hiervoor kunnen verschillende oorzaken zijn. Eén van de oorzaken zou het verschil in antistolling kunnen zijn, de positie van de toegang van de katheter, maar ook het niet juist interpreteren van alarmen waardoor 'de machine stilstaat waarbij de kans op stolling.

10 jaar geleden hebben we op de onze IC patiënten geïnccludeerd voor de CASH trial. (2). Uit deze studie was er geen voordeel wat betreft mortaliteit van de patiënten, daarentegen werden er (minder complicaties) beschreven effectiviteit en kostenreductie in het voordeel van de groep waarbij stolling werd tegengegaan d.m.v. citraat. Destijds waren de verschillen te klein en is gekozen om heparine als eerste keus te behouden. Deze keus was ook gebaseerd op het feit dat zowel artsen en verpleegkundigen bekender waren met de methode met heparine en dat er meer onbekendheid was met citraat en het signaleren van citraat accumulatie. De afgelopen jaren is het gebruik van citraat CVVH echter dermate toegenomen dat inmiddels iedereen ervaring heeft met citraat. Daarnaast vragen we ons af of de plaats waar de dialyselijn is ingebracht ook nog van invloed kan zijn op de werkingsduur van de CVVH machine.

In de literatuur konden we hier geen duidelijke aanwijzingen voor vinden.(3). Het primaire doel van deze studie is om op onze IC afdeling te kijken naar het verschil in overlevingsduur van het filter bij systemisch of regionaal antistolling. Mocht blijken dat de filteroverleving zoals eerder beschreven langer is met regionale antistolling dan zullen we daar ons protocol op aanpassen. Daarnaast willen we kijken of de plaats van de dialyse lijn nog invloed heeft op het beëindigen van de CVVH behandeling.

## Patiënten en methoden:

Het betreft een prospectief single center studie uitgevoerd op de IC van Noordwest, locatie Alkmaar. De afdeling bestaat uit 11 IC bedden en 5 MC bedden waar jaarlijks ongeveer 1200 patiënten worden opgenomen. Per jaar worden er ongeveer 60 patiënten behandeld door middel van CVVH. We hebben in de periode van 1 november 2017 tot en met 1 juni 2018 alle patiënten geïncludeerd die nierfunctie vervanging kregen door middel van CVVH met heparine of citraat antistolling.

Inclusiecriteria: een indicatie voor CVVH, ouder dan 18 jaar, een van antistolling vormen. (heparine/ citraat). Bij de patiënten die systemische antistolling kregen door middel van heparine, werd de heparine gedoseerd op basis van de APTT (tussen 40-60 sec indien er geen andere indicatie was voor antistolling en streef APTT tussen 60 en 80 indien er wel een indicatie was voor antistolling). De substitutievloeistof bestond uit een bicarbonaatbuffer (HF32BICE). De patiënten die citraat antistolling kregen werden behandeld met een substitutievloeistof waar de citraat aan was toegevoegd ( CITRA-HF-PRE). Bij beide vormen werd er predilutie toegepast.

Alle patiënten werden behandeld met de machine Aquarius van de firma Direnco en er werd bij alle patiënten gebruikt gemaakt van het aquamax hemofilter. De bloedflow en substitutief flow werd ingesteld zodat er een klaring van 25-35 ml/kg/uur werd bereikt. Vasculaire toegang werd bij alle patiënten verkregen met behulp van een Victoria katheter (citragen) van 14 french. Afhankelijk van de plaats van inbrengen varieerde de lengte van 20 (jugularis) of 30 cm. (femoralis)

Inclusiecriteria:	Exclusiecriteria:
Volwassen > 18 jaar	Patiënten < 18 jaar
Indicatie voor CVVH	
Antistolling met heparine/ citraat	Contra-indicatie voor beide vormen van antistolling

## Studie protocol:

De keus van de vorm van antistolling werd gemaakt door de behandelend intensivist waarbij het huidige geldende protocol werd aangehouden. Dit houdt in dat de voorkeurs behandeling bestaat uit antistolling middels heparine bij contra-indicaties citraat. De verpleegkundigen hielden op een 24 uren lijst de gegevens van de machine en het filter bij. Tijdens refereravonden zijn verpleegkundigen en artsen geïnformeerd over de studie en de werkwijze voor het noteren van gegevens.

De verzameling van data viel geheel binnen de reguliere behandeling/zorg. Hierdoor hebben patiënten en IC medewerkers geen aanvullende onderzoeken, dan wel extra aanvullende handelingen hoeven te verrichten. Destijds was hier geen toestemming voor nodig van ethische commissie.

Statistiek berekend via het programma SPSS. Verschillen tussen twee groepen met dichotome variabelen werden vergeleken met de Chi-square test. Verschillen tussen twee groepen met continue variabelen werden vergeleken met de Mann-Whitney-U non-parametrische test.

Tabel 1. Demografische gegevens:

Onderzoek populatie:	N = 24
Gemiddelde leeftijd in jaren:	69 jaar (49-79)
Geslacht: Man (%) Vrouw (%)	N = 13 (54%) N = 11 (46%)
Gemiddelde behandelduur CVVH:	7.2 dagen
Reden voor opname IC:	
- Sepsis	15 (63%)
- Circulatoir falen	1 ( 4%)
- Trauma	1 ( 4%)
- Na cardiac arrest	1 ( 4%)
- Post operatief	3 ( 13%)
- Anders.	3 ( 13%)
Gemiddelde APACHE IV score	95 (64 – 159)
Vasculaire toegang:	
Vena femoralis:	15 (62%)
Vena jugularis:	9 (38%)
Beademing:	17 (70%)
Inotropie:	19 (79%)

## Resultaten:

In de periode van het onderzoek werd er bij 35 patiënten gestart met CVVH, hiervan voldeden er 24 aan de inclusiecriteria. Van de 24 patiënten zijn er 6 (25%) behandeld met heparine, 12 (50%) werden er behandeld met citraat. Bij de overige 6 (25%) patiënten zijn beide manieren van antistolling na elkaar toegepast. De karakteristieken van de onderzoekspopulatie is vermeld in tabel 1. De filters die zijn afgesloten i.v.m. met onderzoek of uiteindelijk overlijden zijn niet meegenomen in de studie.

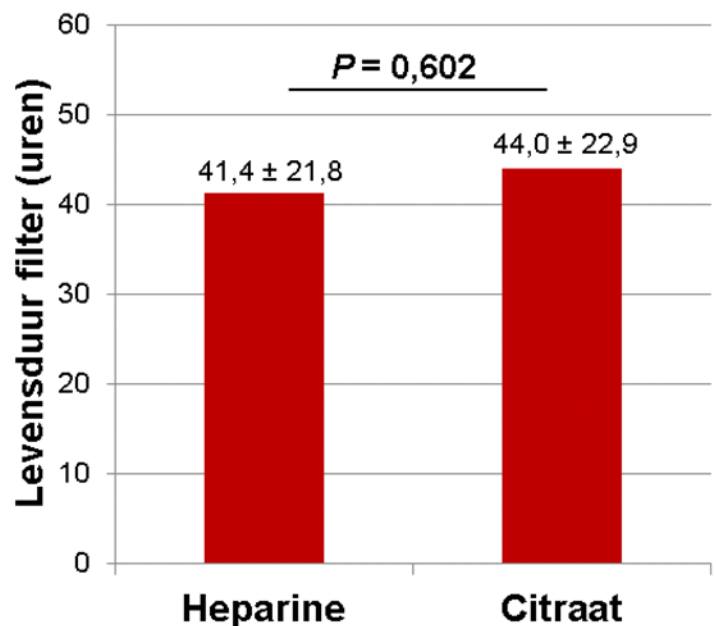
De CVVH machine werd 77 keer opgebouwd, 39 keer voor een behandeling met heparine en 38 keer voor een behandeling met citraat. De gemiddelde overlevingsduur heparine 41.4 uur en citraat 44.0 uur niet significant bij een p waarde 0.602.

Bij 7 patiënten uit de heparine groep was er een filteroverleving > 70 uur, in de citraatgroep waren dit 9 patiënten.

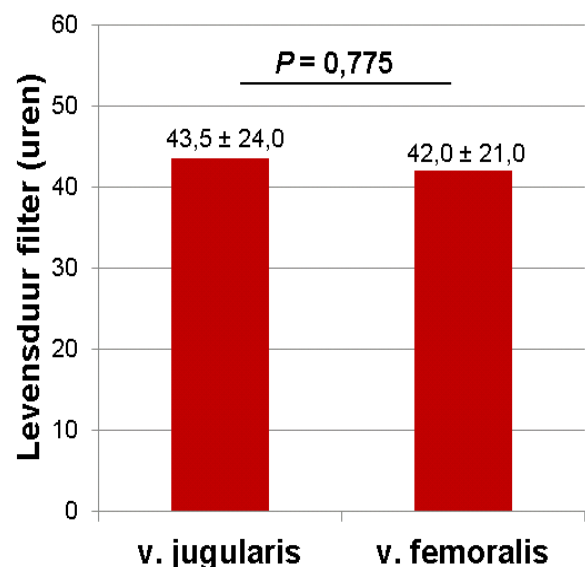
We hebben ook naar het verschil in veneuze toegang gekeken. Bij 15 (63%) van de patiënten werd er gebruik gemaakt van een CVVH lijn ingebracht in de vena femoralis. Bij 9 (37%) patiënten werd de vena jugularis gebruikt als toegangsplaats voor de CVVH lijn. Zoals eerder vermeld werd de machine 77 keer opgebouwd, 43 (56%) keer gebeurde dat in geval van een femoralislijn, 34 (44%) was er sprake van een jugularislijn.

In de heparine groep werd de v. jugularis in 13 van de 39 gevallen (33,3%) als toegangsroutte gebruikt en in de citraat groep werd de v. jugularis in 21 van de 38 gevallen (55,3%) als toegangsroutte gebruikt ( $P = 0.053$ ). Zowel bij de v. jugularis als v. femoralis waren er 8 patiënten waarbij er sprake was van een filteroverleving > 70 uur.

De CVVH machines die opnieuw moesten worden opgebouwd hadden in geval van een jugularislijn gemiddeld 43,5 uur gefunctioneerd, in geval van een femoralislijn was dit gemiddeld 42.0 uur. Gemiddelde van 43.5 tot 42.0 p waarde van  $p = 0.77$ .



Figuur 1. Filteroverleving in uren met heparine en citraat als antistollingsmiddel.



Figuur 2. Filteroverleving in uren van positie lijn.

## Discussie:

### Filteroverleving:

In ons onderzoek hebben we geen verschil kunnen aantonen in verschil in filter overleving als we de ontstollingsmethodes heparine en citraat met elkaar vergelijken. Eerdere onderzoeken hebben dit wel aan kunnen tonen. (2,4,5,6).

Aan ons huidige onderzoek zitten wel wat beperkingen waardoor het verschil in uitkomst mogelijk veroorzaakt kan zijn. Ten eerste hebben we ten gevolge van de korte looptijd van de studie slechts een klein aantal patiënten onderzocht waardoor de onderzochte groep eigenlijk te klein is om significante verschillen aan te kunnen tonen. Daarnaast zijn ondanks de nauwkeurige instructie vooraf toch niet alle oorzaken van het sneuvelen van de CVVH machine genoteerd op het daarvoor bestemde formulier. (In 22% van de gevallen). We hebben voor de analyse dan ook geen onderscheid gemaakt in oorzaken van het sneuvelen van de machine. Het kan zijn als we dit alsnog doen dat blijkt dat bij de patiënten die met citraat behandeld werden de is gesneuveld ten gevolge van een andere oorzaak dan het ontstaan van stolling in het systeem of in het filter. Als we de patiënten waarvan de oorzaak van sneuvelen van de machine niet duidelijk is excluseren blijft er echter zo'n klein aantal over dat we ook dan geen significante verschillen verwachten. Er waren in het onderzoek patiënten die zowel met citraat als heparine behandeld zijn (6 patiënten is 25 %) Dit heeft het onderzoek bemoeilijkt omdat we daardoor de karakteristieken tussen de beide patiëntengroepen niet goed meer konden vergelijken. Vooraf hadden we hier geen rekening mee gehouden. Ook hier geldt weer dat weglaten van deze patiënten groep de uiteindelijke hoeveelheid geïncludeerde patiënten nog verder naar beneden zou brengen.

Tijdens de studie is ook gebleken dat niet alle intensivisten zich houden aan het protocol. De laatste jaren is de ervaring met citraat CVVH sterk toegenomen waardoor er sneller voor gekozen wordt ook al zijn er geen contra-indicaties voor heparine. Daarnaast is de afgelopen jaren de intensivisten groep uitgebreid waarbij er ook intensivisten bij gekomen zijn uit centra waar citraat CVVH de eerste keus van behandeling was. Dit kan verklaren waarom er slechts 6 patiënten in de heparine groep zitten terwijl dit tot op heden de eerste keus is op onze afdeling.

Tot slot hebben we in de studie niet gekeken in de heparine groep of de antistolling adequaat is geweest. We hebben geen informatie verzameld over de APTT waarde. Het niet bereiken van een adequate APTT zou hebben kunnen bijdragen aan het stollen van het filter.

We hebben in de studie niet gekeken naar eventuele complicaties van de verschillende vormen van antistolling bij de CVVH behandeling en niet naar kosten. Dit viel buiten het bestek van deze studie. Dit zijn wel onderdelen die je bij een beslissing voor eventuele voorkeursbehandeling met betrekking tot de manier van antistolling mee zou moeten wegen.

### **Veneuze toegang bij CVVH**

Naast de filteroverleving hebben we nog gekeken naar de locatie van de CVVH lijn en of we daaruit konden afleiden dat er voordeel zou zijn bij een bepaalde locatie. In de literatuur is beschreven.....

Een significant verschil hebben we niet kunnen aantonen. Ook hiervoor is de groep te klein en hebben we onvoldoende inzicht in de oorzaken van het sneuvelen van de CVVH machine. Wel valt op dat de voorkeur voor de plaatsing van een CVVH lijn op onze IC toch de femoralis positie is. Van deze locatie is echter bekend dat het de plaats is waar het risico op het ontstaan van een lijninfectie het grootst is. Waarschijnlijk wordt toch vaak voor deze positie gekozen omdat het vaak kritisch zieke patiënten betreft waarbij er zich reeds een centrale lijn in de rechter vena jugularis bevindt.

### **Conclusie:**

Uit het onderzoek zijn geen significante verschillen naar voren gekomen in overlevingsduur van het filter tussen antistolling bij CVVH door middel van heparine vergeleken met antistolling door middel van citraat. Ook lijkt er geen verschil te zijn in overlevingstijd van het extracorporele circuit bij verschillende posities van de veneuze toegang voor de CVVH behandeling. De onderzoekspopulatie was echter klein en

daarnaast was de data registratie niet compleet.

### **Praktijk:**

Hoewel we geen harde conclusies kunnen trekken heeft dit onderzoek ons verder geholpen in het maken van een keuze voor de toekomst. Gezien het feit dat blijkbaar de laatste jaren stilzwijgend het beleid is opgeschoven van heparine en citraat laat zien dat de behandelende intensivisten eigenlijk een voorkeur hebben voor behandeling middels citraat. Inmiddels is de expertise hiermee groot genoeg dat dit veilig gedaan kan worden op onze IC. Ook de literatuur ondersteunt deze keuze.

### **Aanbevelingen:**

Na aanleiding van deze onderzoek gegevens kan gesteld worden dat er weinig tot geen verschil zit in de filteroverleving ten aanzien van de beide vormen van antistolling binnen de IC van het Noordwest.

Desondanks lijkt er voorkeur te zijn voor citraat antistolling als eerste keus voor behandeling van CVVH.

Het vergt verder en langer onderzoek om een duidelijker beeld van te krijgen van de filteroverleving.

Aanbevelingen voor een langere filteroverleving zijn:

- Scholing: theorie en praktijktrainingen over o.a. protocollen en interpretaties van alarmen om stolling in het filter/systeem te voorkomen.

### **Referenties:**

1. Hoste. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients the multinational AKI-EPI study. Intensive care medicine 2015; 41:1411-1423.
2. Louise Schilder, S Azam Nurmohamed, Frank H Bosch, Ilse M Purmer, Sylvia S den Boer, Cynthia G Kleppe, Marc G Vervloet, Albertus Beishuizen, Armand RJ Girbes, Pieter M ter Wee, AB Johan Groeneveld (2014). Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. Critical Care, 2014; 18(4): 472.

- Duidelijkheid creëren binnen het IC team ten aanzien van de standaard behandeling voor CVVH
- Vervolgonderzoek naar de filteroverleving tussen beide vormen van antistolling zodat deze vergeleken kan worden met deze studie.

### **Rol van de Renal Practitioner:**

De Renal Practitioner dient, in samenspraak met de medische specialisten een het protocol over heparine herzien, en meer toegepast voor de CVVH. Er zal een standaard behandeling voor citraat CVVH mogelijk moeten worden gemaakt aan de hand van de literatuur c.q. vergelijk van andere centra's in Nederland. Dit bij de keuze voor een nieuwe machine voor het geven van CVVH.

Daarbij zal het citraat protocol ook aangepast moeten gaan worden omdat het een andere manier van werken zijn met citraat en calcium over de pompen van de machine i.p.v. via de substitutievloeistof of de patiënt.

Voor deze implementatie en scholing zal de Renal Practitioner zorg dragen.

Verantwoordelijk zijn voor alle protocollen deze evt. herzien waarin de best practice is meegenomen.

Wat betreft de scholing zal er meer aandacht besteed moeten worden aan de interpretaties van alarmen en de verpleegkundige acties hierop.

De Renal Practitioner zal de gegevens rond om de filteroverleving blijven verzamelen om aan te blijven tonen wat de filteroverleving blijft binnen de IC van het Noordwest.

3. Brain. Non anticoagulant factors associated with filter life in continuous renal replacement therapy (CRRT): a systematic review and meta analysis. *BMC nephrology*(2017)18:69
4. Gatas. A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults. *Crit care medicine* 2015 43:1622-1629
5. Oudemans-van Straaten HM<sup>1</sup>, Kellum JA, Bellomo R. (2011)  
Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy--heparin or citrate?  
*Crit Care*. 2011 Jan 24;15(1):202. doi: 10.1186/cc9358
6. Oudemans-van Straaten HM.(2014)  
Citrate for continuous renal replacement therapy: safer, better and cheaper  
*Crit Care*. 2014 Dec 3;18(6):661. doi: 10.1186/s13054-014-0661-3
7. Borg R, Ugboma D, Walker DM, Partridge R. (2017)  
Evaluating the safety and efficacy of regional citrate compared to systemic heparin as anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: A service evaluation following a change in practice. *Intensive Care Society*. 2017 Aug;18(3):184-192. doi: 10.1177/1751143717695835. Epub 2017 Mar 14.

