

‘OSTEOPOROSE DOOR CITRAAT CVVH: FEIT OF FICTIE?’

Een prospectief onderzoek naar stijging van het parathormoon bij citraat gebruik tijdens continue veno veneuze hemofiltratie

J.P. van Berkel-Boon^A, H.H. Ponssen^B, O.C. van Haren^C

^A Renal Practitioner i.o., Intensive Care, Albert Schweitzer ziekenhuis

^B Internist-Intensivist, Intensive Care, Albert Schweitzer ziekenhuis

^C Afdelingshoofd, Intensive Care, Albert Schweitzer ziekenhuis

Abstract

Achtergrond

In een case report (2018) zijn 2 patiënten casussen beschreven waarbij een verhoogd PTH gemeten is bij beide patiënten gedurende citraat CVVH behandeling. Dit zou verklaard kunnen worden door een te lage calciumsuppletie, waardoor er ongewenst calcium gemobiliseerd wordt vanuit de botten om het calcium tekort aan te vullen. Bedlegerige IC patiënten hebben al een verhoogde kans op osteoporose als gevolg van o.a. immobiliteit en dit zou verergerd kunnen worden door mobilisatie van calcium uit de botten onder invloed van PTH.

Doelstelling

Het doel van dit onderzoek is om inzichtelijk te maken of er sprake is van een stijging van het parathormoon bij patiënten met citraat CVVH behandeling met constante intraveneuze calciumsuppletie volgens het huidige protocol in het Albert Schweitzer ziekenhuis.

Methode

Het betreft een single center, prospectief, observationeel onderzoek. De onderzoeksperiode liep van 1 december 2018 tot 1 mei 2019 en vond plaats op G2IC in het Albert Schweitzer ziekenhuis. Er werden totaal 13 patiënten geïncludeerd die totaal 19 CVVH-sessies opleverden geschikt voor analyse.

Resultaat

Voor aanvang CVVH bij de eerste meting, was 89.5% (n=17) van de metingen van het PTH boven de normaalwaarde; mean 32.3 ± 16.2 (bereik normaalwaarde 1.95-8.49 pmol/L). En 94.7% (n=18) van de metingen van het iCa onder de normaalwaarde; mean 1.01 ± 0.1 (bereik normaal waarde 1.24-1.34 mmol/L). Er is een significant verhoogd PTH in de dagen na dag 1 (dag 2, p=0.05 dag 3, p=0.01, dag 4, p=0.03). Er is een significante daling te zien van het iCa van de beginmeting naar dag 1 (p= <0.01), dit effect verdwijnt in de dagen erna. Ook is er een significante stijging van de calciumsuppletie aangetoond (dag 1 p= <0.01, dag 2 p= <0.01). Er is een significante negatieve correlatie tussen het PTH en het iCa ($r=-0.51$ p=<0.01).

Conclusie

Vanaf dag 2 is er een significant verhoogd PTH gemeten. De resultaten laten een significante daling van het iCa zien na het starten van de CVVH, ondanks een significante stijging van de calciumsuppletie. Er is een negatieve correlatie tussen PTH en iCa aangetoond.

Setting

Het Albert Schweitzer ziekenhuis behoort tot de vereniging Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ). Met drie locaties en één buitenpolikliniek is het Albert Schweitzer ziekenhuis de zorgpartner voor inwoners van de regio Zuid-Holland-Zuid. Het motto van het ziekenhuis is zorg met ‘hoofd, hart en ziel’, zoals

terug te vinden is in het logo. Maar de passie voor zorg komt vooral tot leven in de twee speerpunten van het ziekenhuis: veiligheid en gastvrijheid. Er kan gerekend worden op een veilige zorgzame en professionele behandeling, waarbij ruim 200 medisch specialisten en bijna 4.000 medewerkers garant staan¹. Het Albert Schweitzer ziekenhuis beschikt totaal over 515 klinische bedden verdeeld

over de locaties. De Intensive Care (IC) is gevestigd op de hoofdlocatie, locatie Dordwijk in Dordrecht. De IC heeft totaal 16 bedden ter beschikking, waarvan 14 beademingsbedden. Er zijn twee afdelingen, afdeling G2 met 10 bedden en afdeling F2 met 6 bedden (2 zonder beademing). De 'complexere' zorg wordt gecentreerd op afdeling G2, waaronder de behandelingen buikbeademing en Continue Venose Hemofiltratie (CVVH) vallen. Deze behandelingen worden niet uitgevoerd op F2. De CVVH zorg is dus geheel op afdeling G2 gecentreerd en hier zijn 3 CVVH-machines voor beschikbaar van het type NxStage (Dirinco®), zo nodig is er de mogelijkheid extra machines te leasen.

In 2018 zijn totaal 558 patiënten opgenomen op de IC, waarvan 41 patiënten een CVVH behandeling hebben gehad met een gezamenlijke behandelingsduur van 219 dagen.

Het IC-team heeft totaal 68.08 FTE IC-verpleegkundigen (i.o.), 5.8 FTE intensivisten, 6.8 FTE arts-assistenten IC. Er zijn 6 practitioners werkzaam, 2 Ventilation Practitioners, 2 Circulation Practitioners en 2 Renal Practitioners (waarvan 1 in opleiding)².

Inleiding

Op de IC in het Albert Schweitzer ziekenhuis worden patiënten met acute kidney injury (AKI) behandeld met CVVH middels de NxStage met predilutie toediening van substitutievloeistof. Er zijn twee soorten behandeling mogelijk, namelijk citraat CVVH en bicarbonaat CVVH. De standaard behandeling en eerste keus is citraat CVVH, tenzij hier contra-indicaties voor zijn (ernstig leverfalen, ernstig lactatemie, rhabdomyolyse en hypernatriëmie (na > 150 mmol/L)³. Bij citraat CVVH wordt door predilutie citraat gebufferde substitutievloeistof (HF-CIT-PRE) voor het filter geïnfundeerd. Hierdoor wordt het vrije, niet aan albumine gebonden geïoniseerde calcium (iCa) gebonden aan citraat wat zich in de substitutievloeistof bevindt. Calcium is een belangrijke cofactor voor activatie van een aantal stollingsfactoren. Zo ontstaat in het filter een zeer lage contractie van iCa, waardoor de stolling in het filter niet opgang komt³. Het in het filter gevormde citraat-calcium complex komt voor ongeveer 1/3 terecht in het ultrafiltraat (UF) en ongeveer 2/3 terecht in de systemische circulatie^{4,7,8,9}. Het citraat wordt in de lever, niercortex en skeletspieren gemetaboliseerd waarbij bicarbonaat vrijkomt, wat als buffer dient. Het iCa in de systemische circulatie stijgt weer doordat er iCa vrijkomt uit het calcium-citraat complex en het citraat is

gemetaboliseerd³. Voor een optimale regionale antistolling is de streef citraat concentratie voor het filter van 3-5 mmol/L, om hiermee een iCa concentratie van < 0.35 mmol/L in het filter te bereiken. Er wordt intraveneuze calciumsuppletie (calciumgluconaat) gegeven postfilter, om het in het ultrafiltraat verloren calcium aan te vullen. In tabel 1 staat het overzicht van de instellingen van de CVVH, waarbij op basis van gewicht de instellingen van de bloedflow, substitutief flow en startdosering van de calciumsuppletie is ingedeeld.

Gewicht kg	Bloed-flow ml/min	Substitutief flow l/uur	Calciumchloride (0,225 mmol/ml) ml/uur
< 70	170	1.9	11
70-80	190	2.1	12.5
80-90	220	2.4	14
90-100	240	2.7	16
100-110	270	3.0	18
110-120	290	3.2	19.5
120-130	320	3.5	21.5
> 130	340	3.8	o.g.v. serum iCa

Tabel 1: Flow schema predilutie citraat CVVH met HF-CIT-PRE³

De streefwaarde van het serum iCa in de systemische circulatie is tussen de 0.9 – 1.1 mmol/L. Er wordt standaard drie keer daags lab controles gedaan waarbij o.a. het iCa wordt gemeten. Aan de hand van de gemeten iCa wordt de intraveneuze calciumsuppletie verhoogd of verlaagd om tot de streefwaarde te komen³. In het afgelopen jaar (2018) is opgevallen dat na enige tijd van behandeling met citraat CVVH de calciumsuppletie verlaagd en in sommige gevallen zelfs gestopt kon worden, waarbij het serum iCa stabiel tussen de 0.9 – 1.1 mmol/L bleef. Hierover is een case report van 2 patiënten beschreven door Renal Practitioner W. Rijdsdijk. In dit case report is een verhoogd parathormoon (PTH) gemeten bij beide patiënten gedurende citraat CVVH behandeling⁴. Dit zou mogelijk verklaard kunnen worden door er een te lage calciumsuppletie, waardoor er ongewenst calcium gemobiliseerd moet worden vanuit de botten om het calcium tekort aan te vullen. Bedlegerige IC patiënten hebben al een verhoogde kans op osteoporose als gevolg van o.a. immobiliteit^{14,15} en dit zou verergerd kunnen worden door mobilisatie van calcium uit de botten onder invloed van PTH¹⁶.

Probleem-, vraag- en doelstelling

In het case report van 2 patiënten met citraat CVVH behandeling op de IC in het Albert Schweitzer ziekenhuis werd er een stijging van het PTH gemeten, waarbij het geïoniseerde calcium

stabiel bleef en de intraveneuze calciumsuppletie zelfs verminderd en gestopt kon worden. Op dit moment wordt er geen PTH gemeten bij de patiënten die CVVH krijgen en is er geen inzicht in het beloop hiervan. De volgende vraag rijst dan ook:

'Is er een significante stijging van de parathormoon meetbaar tijdens citraat-CVVH behandeling, met constante protocollaire intraveneuze calciumsuppletie, bij de IC patiënt in het Albert Schweitzer ziekenhuis?'

Hierbij zou dan mogelijk calcium vrijgemaakt worden door botresorptie.

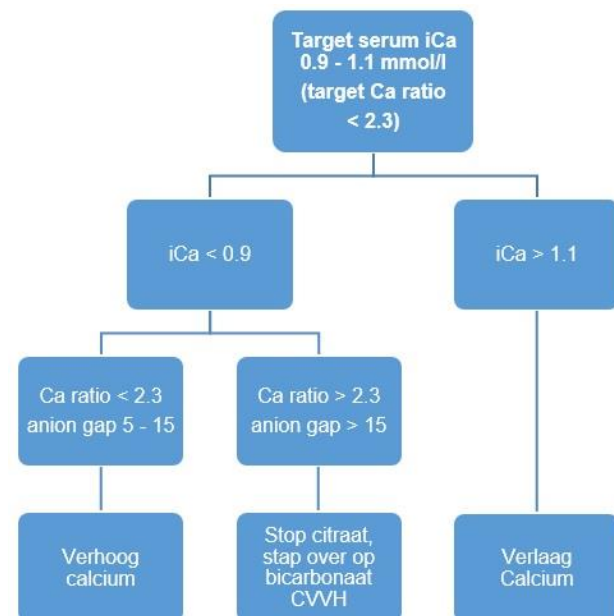
Het doel van dit onderzoek is dan ook om inzichtelijk te maken of er sprake is van een stijging van het PTH bij patiënten met citraat CVVH behandeling met constante intraveneuze calciumsuppletie volgens het huidige protocol in het Albert Schweitzer ziekenhuis.

Met de resultaten die voortvloeien uit het onderzoek kunnen aanbevelingen gegeven worden voor de behandeling van citraat CVVH op de IC in het Albert Schweitzer ziekenhuis.

Conceptualisering

Calciumsuppletie

Op de intensive care in het Albert Schweitzer ziekenhuis wordt tijdens citraat CVVH het calcium intraveneus gesuppleerd buiten het extracorporale circuit om. Het gaat om calciumgluconaat 10% (100 mg/ml is 2.25 mmol Ca^{2+} in 10 ml) met een eindconcentratie van 0.225 mmol/ml.



Figuur 1: Beslisschema bij verlaagd/verhoogd calcium³

De pompstand is afhankelijk van het gewicht, bloedflow en substitutiefloor volgens het flow schema, zoals vermeld in tabel 1.

Veranderingen in het geïoniseerde calcium worden gemonitord door bepaling van iCa in het bloed. In het protocol staat beschreven wat er moet gebeuren bij een verlaagd of verhoogd iCa, waarbij onder andere figuur 1 wordt gebruikt als hulpmiddel.

Literatuur

De calcium-fosfaatbalans wordt beïnvloed door hormoonsystemen en de belangrijkste is het parathormoon. Het PTH is een snelle regulator van het iCa en staat primair ten dienste van het extracellulaire iCa, wat binnen nauwe grenzen wordt gereguleerd. Secundair staat het ten dienste aan de regulatie van het plasmafosfaat, dit is minder nauwkeurig dan de regulatie van het iCa. Er ontstaat een directe afgifte van PTH uit de bijnieren als het iCa daalt, via iCa-receptoren in het membraan van bijniercellen. Deze calciumsignalerende receptoren zijn zeer gevoelig voor kleine variaties in de extracellulaire iCa. Wanneer het iCa stijgt leidt dit tot een remming van de PTH afgifte. PTH zorgt op drie manieren voor het stijgen van het calcium: mobilisatie van calcium uit het bot, stimulatie van calciumterugresorptie in de nier en door stimulatie van calciumopname in de darm. Bij een stijging van het iCa heeft dit een omgekeerd effect op de botten, nier en darm. De normaalwaarde van PTH is 1.95-8.49 pmol/L bij een normaal iCa (1.24-1.34 mmol/L)⁵. Fosfaat is net als calcium één van de belangrijkste componenten van het skelet. Daarnaast speelt fosfaat een rol in metabole processen en is het een belangrijke pH-buffer in zowel het bloed als de urine. Het plasmafosfaat varieert sterk (0.8 – 1.4 mmol/L) bij toediening van voeding stijgt het en daalt weer snel door de renale uitscheiding. Het wordt dus niet zo nauw gereguleerd als het iCa. Ook voor fosfaat geldt dat de botmassa continu fosfaat kan opnemen of afstaan. Fosfaat wordt volledig renaal uitgescheiden door filtratie en proximale tubulaire resorptie dat gereguleerd wordt door PTH. De resorptie kan sterk variëren afhankelijk van de PTH waarde; zo'n 85% resorptie bij een laag PTH en 0% bij een hoog PTH. Door een stijging of daling van de fosfaatconcentratie, daalt of stijgt het iCa doordat er calciumfosfaatcomplexen in het lichaam ontstaan bij een verhoogd fosfaat. Dit wordt bijgestuurd door het PTH en calcitriol⁵. Veel onderzoek naar de invloed van nierfunctievervangende therapie (CRRT) is nog niet gedaan. Een studie uit 2013, waarbij gestreefd wordt naar fysiologische waarden van het iCa, laat zien dat hierbij stabiele PTH waarden worden bereikt.⁹ Een single center controle trial uit 2004,

waarbij een hoge dosis en lage dosis calciumsuppletie wordt vergeleken, laat zien dat veranderingen in het iCa acute veranderingen geven in PTH afgifte⁶. Ook bij een studie (2007) waarbij nadroparin en citraat gebaseerde CRRT werd vergeleken, zorgt citraat CRRT voor acute veranderingen in het PTH. Verder zijn er 2 case reports, waarbij er bij langdurig CRRT botresorptie werd gezien bij een verhoogd PTH^{11,12}.

Onderzoeksmethode

Het betreft een single center, prospectief, observationeel onderzoek. De onderzoeksperiode liep van 1 december 2018 tot 1 mei 2019 en vond plaats op G2IC in het Albert Schweitzer ziekenhuis. Er is geen toestemming benodigd van de Medisch Ethische Toetsingscommissie, omdat patiënten niet aan handelingen werden onderworpen en er geen extra interventies werden uitgevoerd. Het materiaal wat via bloedafname werd gekregen, is beoordeeld als 'waste material'. Er werd op deze tijdstippen al protocollair bloed afgenomen tijdens de behandeling met CVVH. Dit is in samenspraak met de medisch begeleider en klinisch chemicus van het klinisch laboratorium die de bepalingen heeft uitgevoerd.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patiënten met citraat CVVH op de IC in het ASz 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patiënten met heparine CVVH op de IC in het ASz ▪ Patiënten zonder CVVH op de IC in het ASz ▪ Patiënten met CVVH behandelduur <24 uur ▪ Patiënten < 18 jaar ▪ Patiënten met schildklierafwijkingen (hyperthyreoïdie, hypothyreoïdie en hypoparathyreoïdie) ▪ Patiënten die behandeld worden met levothyroxine en/of calcitonine

Tabel 2 : Inclusie- en exclusiecriteria

Het parathormoon werd voor de start van CVVH en daarna twee maal daags gemeten gedurende de gehele periode dat de patiënten behandeld werden met citraat CVVH. Daarnaast werden de dagelijkse labcontroles uitgevoerd volgens protocol³, waaronder iCa, totaal calcium, calcium ratio, fosfaat, magnesium, arterieel bloedgas, waarbij ook een meting voor start CVVH plaatsvond. In de analyse is ook de intraveneuze calciumsuppletie, de bloedflow, substitutief flow meegenomen. Deze instellingen zijn volgens protocol gestart en op

basis van lichaamsgewicht, zoals beschreven is in tabel 1. Intraveneuze calciumsuppletie werd zo nodig aangepast volgens protocol³.

Patiënten krijgen op de intensive care in het Albert Schweitzer ziekenhuis niet standaard vitamine D gesuppleerd. Geen van de geïncludeerde patiënten heeft extra vitamine D suppletie ontvangen. Vitamine D is in dit onderzoek niet mee genomen in de analyse.

De demografische gegevens zijn te zien in tabel 3 waarbij geslacht, opnamediagnose, APACHE IV, laboratoriumuitslagen bij aanvang CVVH en instellingen van de CVVH.

Data-analyse

Voor de statistische analyse is het programma R (versie 3.6) en SPSS (statistics 24) gebruikt. De analyse is mede uitgevoerd door S. Willemse, statisticus uit het Erasmus MC te Rotterdam.

Voor het beloop van het PTH, iCa, fosfaat en calciumsuppletie werd een linear mixed-effects model gebruikt. Een p-waarde ≤ 0.05 wordt beschouwd als significant. Over het PTH en iCa is vervolgens nog een Pearson-correlatie berekend. Voor de demografische gegevens is er een mean en standaarddeviatie (\pm SD) uitgerekend, evenals de instellingen van de CVVH. De standaarddeviatie laat zien hoe de spreiding is binnen de populatie.

Resultaten

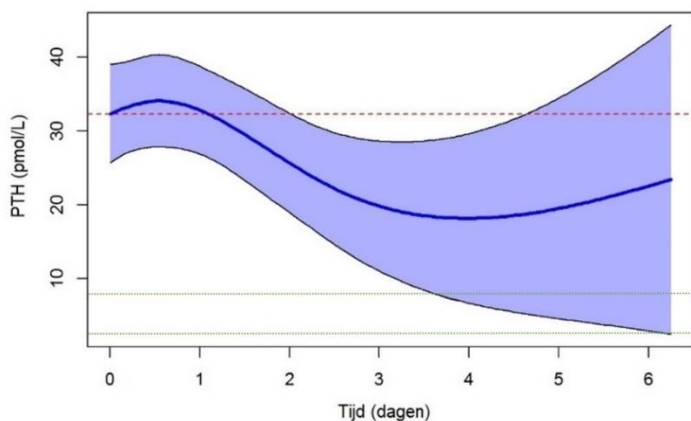
Onderzoekspopulatie	N = 13
Leeftijd	68.8 \pm 5.6
Geslacht %	
Man	46% (6)
Vrouw	54% (7)
Opnamediagnose %	
Respiratoir insufficiënt	15% (2)
Sepsis	62% (8)
Anders	23% (3)
APACHE IV score	115.2 \pm 36.4
Laboratoriumuitslagen bij aanvang CVVH	
Serum Creatinine, μmol/L	319.8 \pm 167.8
Serum Ureum, mmol/L	25.9 \pm 13.9
Serum calcium (totaal)	1.83 \pm 0.19
Calcium ratio	1.95 \pm 0.17
Geïncludeerde sessies	N = 19
CVVH instellingen, NxStage	
Gewicht, kg	83.5 \pm 19.4
Bloedflow, ml/min	203.2 \pm 40.9
Substitutief flow, L/h	2.2 \pm 0.44
Calciumsuppletie, mmol/h	3.3 \pm 0.76
Duur, dagen	4.3 \pm 1.4

Tabel 3 Getallen zijn gemiddeld met \pm SD tenzij anders vermeld.

In totaal ontvingen 23 patiënten CVVH behandeling in de periode van 1 december 2018 tot 1 mei 2019. Hiervan zijn 13 patiënten geïnculdeerd. Een aantal patiënten heeft in de onderzoeksperiode meerdere keren CVVH ontvangen, waarbij de periode tussen CVVH sessies minstens 24 uur bedroeg. Hierdoor komen totaal 19 sessies uit de 13 geïnculdeerde patiënten, waarbij totaal 148 bloedafnames zijn geanalyseerd. De 10 patiënten die geëxcludeerd werden vielen af, omdat zij heparine antistolling kregen (n=4), binnen 24 uur kwamen te overlijden en daarbij niet voldoende metingen waren afgenomen (n=3) en laboratoriumwaarden incompleet waren (n=3). De demografische gegevens en data gerelateerd aan de CVVH zijn te vinden in tabel 3.

Parathormoon

Voor aanvang CVVH, bij de eerste PTH meting (dag 0), was bij 89.5% van de metingen (n=17) van het PTH boven de normaalwaarde: mean 32.3 ± 16.2 (bereik normaalwaarde 1.95-8.49 pmol/L). In de grafiek 1 is er een stijging te zien van het PTH van de dag 0 naar dag 1, deze stijging is niet significant (p=0.85). Echter is er een significant verhoogd PTH (t.o.v. normaalwaarde) gedurende de dagen erna (dag 2, p=0.05 dag 3, p=0.01, dag 4, p=0.03). In volgende dagen is geen significant verhoogd PTH aan te tonen. Het verloop van het PTH is te zien in grafiek 1. NB. De legenda voor alle grafieken is te zien in figuur 2.



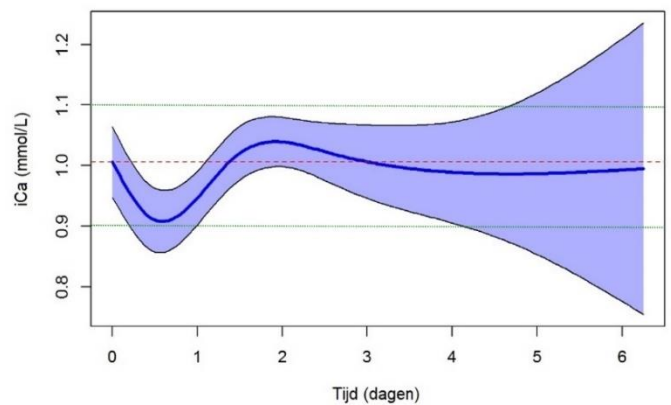
Grafiek 1: Verloop parathormoon (pmol/L) in dagen.

- = baseline (startwaarde meting)
- = verloop mean
- = begrenzing normaalwaarden

Figuur 2: Legenda behorende bij de grafieken.

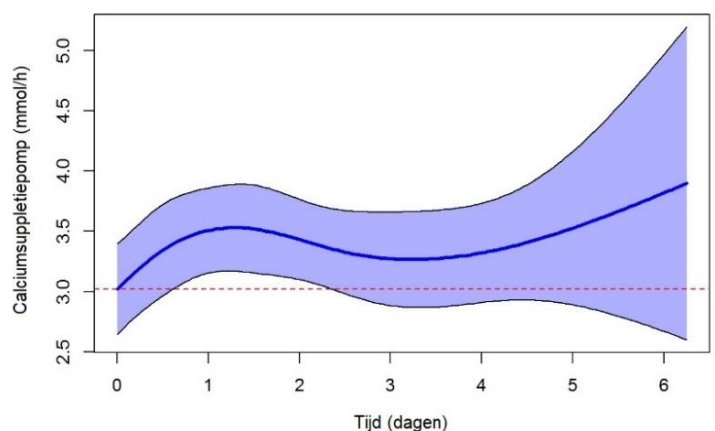
Geïoniseerd calcium

Voor aanvang CVVH, bij de eerste iCa meting (dag 0), was bij 94.7% van de metingen (n=18) van het iCa onder de normaalwaarde: mean 1.01 ± 0.1 (bereik normaalwaarde 1.24-1.34 mmol/L). Het iCa wordt tijdens CVVH behandeling tussen de 0.9-1.1 mmol/L gehouden, als er binnen deze range gemeten wordt dan is bij aanvang 5,3% (n=1) verlaagd, 78.9% (n=15) binnen bereik en 15.8% verhoogd (n=3). In grafiek 2 is er een significante daling te zien van het iCa van de dag 0 naar dag 1 (p=<0.01), dit effect verdwijnt in de dagen na dag 1, hierbij wordt gezien dat de waarde weer terugkomt op de baseline. Dit is terug te zien in grafiek 2.



Grafiek 2: Verloop geïoniseerd calcium (mmol/L) in dagen.

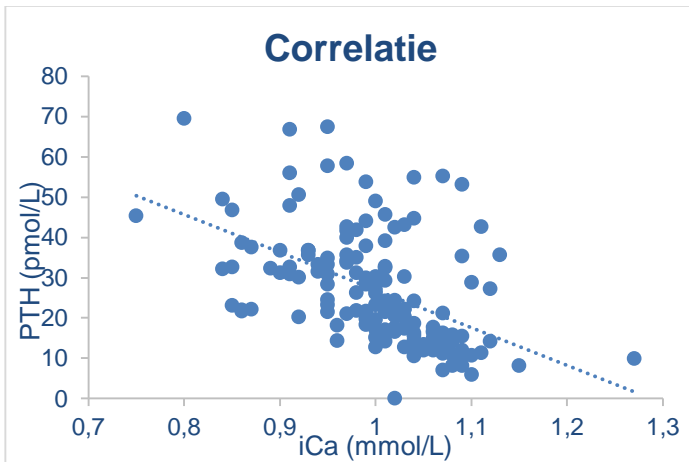
De stijging van het geïoniseerd calcium is te verklaren omdat dit volgens het protocol binnen de 0.9-1.1 mmol/L gehouden moet worden. Dit betekent dat de pompstand zo nodig wordt verhoogd. Dit is te zien in grafiek 3, waarbij een significante stijging van de calciumsuppletiepomp is te zien (dag 1 p=<0.01, dag 2 p=<0.01). Dit betekent dat de pomp in het begin van de therapie eerst fors opgehoogd is om het iCa te kunnen corrigeren. Het verloop van de calciumsuppletie is te zien in grafiek 3.



Grafiek 3: Verloop calciumsuppletie (mmol/h) in dagen.

Parathormoon en geïoniseerd calcium

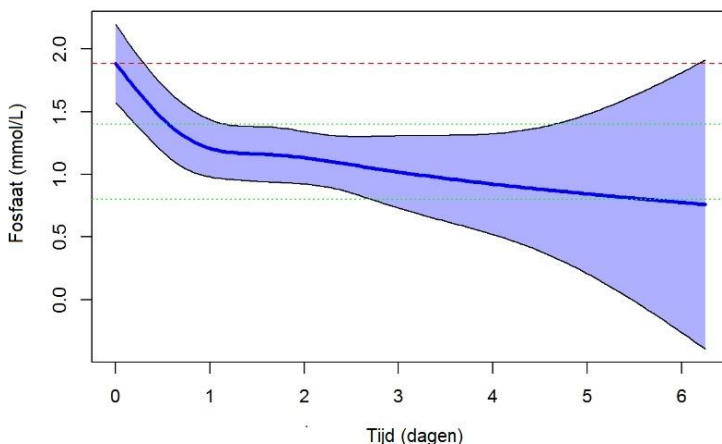
Over de metingen van het iCa en het PTH is een Pearson correlatie berekend. Er is een significante negatieve correlatie, $r=-0.51$ $p<0.01$. Dit betekent dat als het geïoniseerd calcium daalt het parathormoon stijgt. De correlatie is weergegeven in een scatterplot, scatterplot 1.



Scatterplot 1: PTH en iCa voor correlatie.

Fosfaat

De normaalgrenzen van fosfaat zijn gesteld tussen 0.8-1.4 mmol/L. Ook voor het fosfaat is een grafiek (grafiek 5) gemaakt, waarin te zien is dat in het begin de resultaten allemaal boven de 1.4 mmol/L liggen ($p=0.001$). Dit niveau daalt snel en na ongeveer 6 uur ligt het op de bovengrens (1.4 mmol/L). Na ongeveer 28 uur (net na dag 1) ligt het betrouwbaarheidsinterval binnen de grenzen van 0.8-1.4 mmol/L. Gemiddeld genomen is dan het niveau goed (enkele individuen zullen mogelijk buiten de grenzen liggen). Dag 1 en 2 zijn dan ook significant binnen het niveau (dag 1 $p=0.05$, dag 2 $p=0.006$). Vanaf dag 3 loopt de significantie terug (dag 3 $p=0.07$).



Grafiek 5: Verloop fosfaat (mmol/L) in dagen, de groene lijnen geven de normaalwaardengrenzen aan.

Discussie

Dit onderzoek laat zien dat er een significant verhoogde PTH level is gedurende citraat CVVH behandeling en dat het iCa significant daalt in de 1^e 24 uur. Dit ondanks dat er direct gestart wordt met calciumsuppletie bij aanvang van de therapie. Het onderzoek kent ook een aantal beperkingen:

Populatie

Het is een klein onderzoek met uiteindelijk slechts 13 patiënten waarvan er 19 sessies geïnccludeerd zijn. Dit is een kleine populatie waardoor de validiteit en betrouwbaarheid van resultaten verminderen.

Vitamine D

Er is tijdens dit onderzoek geen vitamine D gemeten. Vitamine D3 (cholecalciferol) is een vetoplosbaar steroïd dat in voeding zit en geproduceerd kan worden onder UV licht door de huid. Dit wordt omgezet in de lever tot calcidiol en vervolgens in de nier tot calcitriol, dit is de sterkste vorm van vitamine D. Dit proces wordt gestimuleerd door PTH. Vitamine D staat ten dienste van een positieve calcium- en fosfaatbalans. Het directe effect van calcitriol op de botten is stimulatie van osteoclasten en mobilisatie van calcium en fosfaat. Toch is het netto-effect juist stimulatie van botvorming, omdat zowel een stijging van het plasmacalcium en – fosfaat, als suppressie (negatieve feedback op PTH) van PTH de botresorptie remt⁵. In literatuurstudies, waarbij wel het vitamine D is meegenomen, heeft dit een trager effect dan PTH. Daarnaast is ook aangetoond in eerdere studies dat de nieren, bij patiënten met nierinsufficiëntie, niet in staat zijn calcidiol om te zetten in calcitriol. Gezien vitamine D in enkele andere studies^{6,9,10} ook niet sterk heeft meegewogen in de conclusie, is besloten in deze studie het vitamine D buiten beschouwing te houden. Achteraf is dit jammer geweest, omdat een groot aantal van de patiënten voorafgaande aan het starten van de CVVH een verlaagd iCa en een verhoogd PTH hadden. Dit zou ook kunnen passen bij een vitamine D deficiëntie. In een studie uit 2018, wordt namelijk ook een hoog percentage vitamine D deficiëntie gezien bij IC patiënten¹⁷.

Tijdstip afname

De tijdsduur die tussen de 1^e afname (voor CVVH) en de 2^e afname (tijdens CVVH) zit, is niet bij alle patiënten gelijk. Om zoveel mogelijk patiënten te includeren en de werklust van de verpleegkundigen laag te houden, is er besloten

de 1^e meting van het PTH en iCa voor start CVVH af te nemen en de 2^e meting en volgende metingen dan in de 'normale' ronde af te nemen. Dit zorgt voor een bias, doordat de uren tussen de 1^e en de 2^e meting fluctueert. PTH blijft echter een vlug hormoon, die ook snel fluctueert in waarden waarbij überhaupt een half uur al een verschil kan opleveren.

Magnesium & Fosfaat

Voor zowel productie als afgifte van PTH is voldoende magnesium nodig. In het onderzoek is het magnesium niet beschreven in de resultaten. Het CVVH protocol geeft aan bij een magnesium <0.70 mmol/L het magnesium gesuppleerd moet worden tot normaalwaarde. Dit protocol wordt uiterst nauwkeurig uitgevoerd en daarom is het magnesium niet meegenomen in de resultaten.

Het fosfaat is in dit onderzoek gemeten en is bij aanvang gemiddeld verhoogd. Aan het begin kan calciumverlies dus optreden door het vormen van calciumfosfaatcomplexen bij een verhoogd fosfaat. Maar dit effect is al binnen één dag weg. Daarna blijft het fosfaat binnen de normaal waarden, wat hier dus geen verdere invloed heeft op het iCa en op het PTH. Fosfaat wordt door CVVH ook door het filter gefiltreerd en zal hierdoor verminderd zijn. Pas bij een fosfaat <0.68 mmol/L wordt het fosfaat gesuppleerd. In dit onderzoek is de suppletie van fosfaat niet meegenomen in de resultaten.

Externe factoren

Er wordt er in eerdere onderzoeken ook gesproken over de invloed van factoren die niet direct met calcium, fosfaat, magnesium en vitamine D verband houden. Zo wordt leeftijd geassocieerd met een verhoogd PTH (geen significante resultaten). Een studie met gezonde proefpersonen liet zien dat catecholemines effect hebben op PTH door het effect op calcium. En ook oxidatieve stress leidt tot verminderde biologische functie van PTH, waardoor er een verhoogde PTH level gemeten kan worden.

Als laatste worden er in meerdere studies benoemd dat er een verhoogd PTH wordt gemeten bij kritiek zieke patiënten met sepsis en bij grote chirurgische ingrepen. Een onbegrepen verlaagd serum calcium zou een oorzaak kunnen zijn. Mogelijke verklaringen voor het verlaagde calcium zouden kunnen zijn: verhoogde toediening van NaCl met verminderde terugresorptie van calcium in de proximale tubulus, calciumlek in de nieren door PTH activiteit, verhoogde calcitonine spiegels, wisselend magnesium of verhoogd fosfaat (meer fosfaatcalcium complex). Ook een alkalose zorgt voor een daling van het iCa, doordat er meer H⁺-ionen vrij komen van albumine,

waardoor er meer iCa bindt aan albumine. Een acidose doet het tegenovergestelde, echter als de acidose langer duurt, ontstaat er toch een daling van het iCa door de invloed van het lage pH op de nierfunctie. Alle oorzaken zijn een uiting van ziek zijn en in de studies worden verhoogde PTH levels en verstoorde calciumbalans geassocieerd met botresorptie en slechte outcome bij acute zieke patiënten^{5,6,7,8,9,10}.

Ook in dit onderzoek zijn van de geïnccludeerde patiënten slechts 5 patiënten (38%) die hun ziekte hebben overleefd. De lange termijn consequenties zijn nog nooit specifiek onderzocht in prospectieve studies, dan blijven de case reports over waarin botresorptie wordt gezien als gevolg van langdurig citraat CVVH met verhoogde PTH levels^{11,12}.

Conclusie

Vanaf dag 2 is er een significant verhoogd PTH gemeten. De resultaten laten een significante daling van het iCa zien na het starten van de CVVH, ondanks een significante stijging van de calciumsuppletie. Er is een significante negatieve correlatie tussen PTH en iCa aangetoond.

Vanuit dit onderzoek, en de daarbij behorende tekortkomingen, kan er niet direct gezegd worden of er echt sprake is van osteoporose. Geen significante stijging van het PTH (dag 0 naar dag 1), echter wel een significant verhoogd PTH gedurende de dagen erna. Zoals eerdere studies al aantoonen leidt dit, samen met de verstoorde calciumbalans, tot botverlies en slechte outcome^{6,8,9}.

Aanbevelingen

Om meer inzicht te verkrijgen in de gevolgen van het parathormoon gedurende citraat CVVH, worden onderstaande aanbevelingen gedaan.

- Een nieuw prospectief onderzoek, met een langere periode voor het onderzoek (tenminste één jaar) waardoor de populatie vergroot wordt. Daarbij zullen ook de tijden van afname strikter gehanteerd moeten worden en ook vitamine D als parameter beoordeeld moeten worden. Mogelijk kan vervolgonderzoek ook in samenwerking gedaan worden met andere ziekenhuizen, zodat hiermee de populatie vergroot wordt.
- Bot-densitometrie onderzoek doen bij de patiënten met citraat CVVH en bestuderen of patiënten met een verhoogd PTH meer botverlies hebben.
- Het geïoniseerd calcium daalt significant bij aanvang CVVH. Een suggestie ter

voorkoming van deze 'dip', is door hoger in te zetten met de calciumsuppletie of vooraf een bolus te geven, bij patiënten die al met een laag iCa starten. Hiervoor is nog meer literatuurstudie nodig om een duidelijke aanbeveling op het beleid te kunnen geven. Ook omdat extra calciumsuppletie een grotere kans geeft op stolling in het filter en downtime. Er zal gekeken moeten worden naar de juiste balans hierin en gezien worden of een dergelijk beleid zal leiden tot lagere PTH spiegels.

Voor bovenstaande aanbeveling zou een randomized controlled trial ook een idee zijn, waarbij één groep wel een bolus iCa krijgt bij aanvang en één groep de nu 'standaard' behandeling krijgt. Hierbij kan dan gekeken worden naar het verloop van iCa en PTH en ook de verschillen in downtime door stolling in het filter. De Renal Practitioner wil bovenstaande voorleggen aan de intensivisten en collega Renal Practitioner.

- Standaard PTH meting tijdens citraat CVVH behandeling, dit kan gebruikt worden als parameter naast het iCa voor het aanpassen van de calciumsuppletie.
- Deze studie aan medisch specialisten, arts assistenten en IC verpleegkundigen presenteren. Om zo ook meer bekendheid te geven aan het probleem met PTH.
- Binnen het netwerk RP meer bekendheid geven over dit onderzoek en ook vragen naar ervaringen in andere ziekenhuizen met PTH.

Rol Renal Practitioner

Het is de taak aan de Renal Practitioner om de medisch specialisten en de collega Renal Practitioner van het Albert Schweitzer ziekenhuis op de hoogte te brengen van de resultaten van het onderzoek. In samenspraak met de medisch begeleidend specialist en de collega Renal Practitioner kan er vanuit dit onderzoek vervolg onderzoek voortvloeien. Ook ander soort onderzoek, zoals densitometrie onderzoek kan overwogen worden. Het is de taak van de schrijver van het onderzoek hier het voortouw in te nemen. Daarnaast is de taak van de Renal Practitioner om in overleg met de medisch specialisten en collega Renal Practitioner een besluit te nemen over de calciumsuppletie en zonodig aanpassingen te doen aan de hand van dit onderzoek en ander evidence based practice. Daarnaast gaat de Renal Practitioner ook het medisch en het verpleegkundig team op de hoogte stellen van het onderzoek doormiddel van onderwijs. Uitgebreide beschrijving van de verdere invullingen van de rol van Renal Practitioner is te vinden in bijlage 1.

Literatuur

1. Albert Schweitzer ziekenhuis (2018). Jaaroverzicht, bestuursverslag. Dordrecht. Beschikbaar op: <http://www.jaarverslag.asz.nl/jaaroverzicht/>
2. Albert Schweitzer ziekenhuis (2018). Jaarverslag G2IC en F2IC ASz. Dordrecht.
3. Richtlijn medisch behandelplan (2018). NxStage CVVH met HF-CIT-PRE protocollen ASz
4. Rijdsdijk, W. (2018). Stabilisation of serum ionized calcium levels with calcium supplementation phasing out in citraat-based CVVH treatment. Case Report ASz
5. Jong, de P., Koomans, H. & Weening, J. (2005). Klinische Nefrologie. Amsterdam: Reed Business Education
6. Raimundo, M., Crichton, S., Lei, K., Sanderson, B., Smith, J., Brooks, J., Ng, J., Lemmich, J., McKenzie, C., Beale, C., Dickie, H., Ostermann, M. (2013). Maintaining normal levels of ionized calcium during citrate-based renal replacement therapy is associated with stable parathyroid hormone levels. *Nephron Clinical Practice* 2013: 124-131
7. Lind, L., Carlstedt, F., Rastad, J., Stjernström, H., Stridsberg, M., Lunggren, O., Wide, L., Larsson, A., Hellman, P., Ljunghall, S. (2000). Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Critical Care Medicine* V28 I1:93-99
8. Carlstedt, F., Lind, L., Rastad, J., Stjernström, H., Wide, L., Ljunghall, S. (1998). Parathyroid hormone and ionized calcium levels are related to the severity of illness and survival in critically ill patients. *European Journal of Clinical Investigation* 28:898-903
9. Apsner, R., Gruert, D., Walter, Hörl, W., Sunder-Plassmann, G. (2004). Parathyroid hormone secretion during citrate anticoagulated hemodialysis in acutely ill maintenance hemodialysis patients. *Anesthesia and analgesia* 99:1199-1204
10. Voort, v.d., P., Postma, S., Kingma, W., Boerma, E., Heide, de, L., Bakker, A. (2007). An observational study on the effects of nadroparin-based and citrate-based continuous venovenous hemofiltration on calcium metabolism. *Blood Purif* 25:267-273

11. Wang, P-L., Meyer, M., Orloff, S., Anderson, S. (2004). Bone resorption and 'relative' immobilization hypercalcemia with prolonged continuous renal replacement therapy and citrate anticoagulation. *National Kidney Foundation Inc* 44:1110-1114
12. Klingele, M., Seiler, S., Poppleton, A., Lepper, P., Fliser, D., Seidel, R. (2014). The gap between calculated and actual calcium substitution during citrate anticoagulation in an immobilised patient on renal replacement therapy reflects the extent of bone loss – a case report. *BMC Nephrology* 15:163
13. Fourax, M. (2018) Labgids Result Laboratorium – Referentiewaarden. Laatste wijziging: 2018 Bereikbaar op: <https://resultlaboratorium.nl/wp-content/uploads/2018/05/Referentielijst-2018-met-logo-links.pdf>
14. Parry, S., Puthuchery, Z. (2015) The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. *Extreme Phys Med* 4:16
15. Rawal, J., McPhail, M., Ratnayake, G., Chan, P., Moxham, J., Harridge, S., Hart, N., Montgomery, H., Puthuchery, Z. (2015) A pilot study of change in fracture risk in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care* 19:165
16. Lewiecki, M., Miller, P. (2013) Skeletal effects of primary hyperparathyroidism: bone mineral density and fracture risk. *Journal of Clinical Densitometry* 16:1 28-32
17. Gomes, T., Fernandes, R., Vieira, L., Schincaglia, R., Mota, J., Nóbrega, M., Pichard, C., Pimentel, G. (2018). Low vitamin D at ICU admission is associated with cancer, infections, acute respiratory insufficiency, and liver failure. *Nutrition*, 60:235-240

Bijlage 1:

De rol van de Renal Practitioner

Microniveau

De ontwikkeling tot Renal Practitioner is in de afgelopen 14 maanden door de opleiding gevormd. Nu de opleiding klaar is, is het aan mij om de ontwikkeling voort te zetten. Op het gebied van medisch inhoudelijke kennis is er veel groei geweest, maar hier ben ik nog niet op uitgeleerd. Deze ontwikkeling wil ik voort zetten door literatuur te blijven lezen, casussen opnieuw te bekijken, zoals dit tijdens de opleiding is gedaan, om op deze manier weer nieuwe inzichten te verkrijgen en scherp te blijven. Samen met mijn medisch begeleider zou ik deze dan kunnen bespreken en interessante casussen te delen met mijn collega Renal Practitioner. Maar ook het bijhouden van vakliteratuur vormt hierbij een belangrijk aspect. Hierbij is het belangrijk om deze kennis te delen met specialisten en collega Renal Practitioner.

Op het gebied van implementatie heb ik tijdens de opleiding een eerste stap gemaakt, dit vormt de basis voor implementaties in de toekomst. Wanneer er een nieuwe implementatie aanstaande is, zal ik me hiervoor vroegtijdig op voorbereiden.

Mesoniveau

Gedurende de opleiding heb ik al scholingen op de IC verzorgd, op deze manier heb ik tijdens de opleiding al een basis gevormd. Als Renal Practitioner blijft het belangrijk de scholingen te verzorgen voor het IC personeel. Dit zal tijdens de tweejaarlijkse IC bijscholingen zijn, waarbij naast theorie, de praktische vaardigheden getoetst worden voor de IC verpleegkundigen. Daarnaast worden de arts assistenten geschoold door alle Practitioners en zal voor mij het stukje 'renal' met daarbij CVVH, samen met mijn collega Renal Practitioner worden waargenomen. Daarnaast worden er op de donderdagmiddag klinische lessen verzorgd; hierin wil ik een actieve bijdrage leveren. Als laatste blijft dan de scholing van de IC verpleegkundigen i.o., hiervoor verzorgen mijn collega Renal Practitioner een stukje praktische scholing over de CVVH machine. Bedside teaching is ook zeker een belangrijke functie van de Renal Practitioner.

De Renal Practitioner heeft een 'consult' functie. Wanneer een patiënt nierfalen heeft op de IC kan de Renal Practitioner een actieve rol spelen in het meedenken in de behandeling en voorstellen tot verbetering doen. In overleg met de medisch specialist kan besloten worden een patiënt een bepaalde behandeling te geven, gebaseerd op de laatste evidence based practice. Daarom is het bijhouden van vakkennis zeer essentieel. Innoveren en implementeren is ook een belangrijke taak als Renal Practitioner. Voor het project tijdens de opleiding heb ik een e-learning en instructievideo's gemaakt voor het opbouwen, afsluiten en recirculeren van de CVVH machine. Ik wil hiermee verder, zodat de video's bedside af te spelen zijn. Om dit te realiseren heb ik al contacten gelegd binnen het ziekenhuis en zijn de eerste stappen hiervoor gezet. Hiermee wil ik als Renal Practitioner vernieuwend blijven en mee gaan met het huidige (digitale) tijdperk.

De CVVH protocollen hebben mijn collega Renal Practitioner en ik dit jaar herzien. Van belang is het deze up-to-date te houden.

Verder valt de verantwoording voor de materialen en middelen binnen de taak van de Renal Practitioner. Ook wanneer nieuwe materialen/middelen geïmplementeerd moeten worden.

Macroniveau

Het aansluiten bij de vereniging Practitioners Nederland is de eerste stap, ik ben nu aspirant lid en zal me na het examen aansluiten als 'volwaardig' lid. Via de vereniging kan het netwerk met andere Renal Practitioners uit andere ziekenhuizen gelegd worden en zo nodig geconsulteerd worden.

Verder vind ik de CZO erkenning voor de opleiding erg belangrijk, deze is nu in behandeling bij het CZO, maar nog niet afgegeven. Als ik mijn bijdrage hieraan kan leveren, zal ik dit zeker doen, vooral met betrekking tot het retrograad erkennen van de opleiding.

Ook externe scholingen geven wordt verwacht als Renal Practitioner; hierin ga ik mijn bijdrage leveren. Voor nu staat er al een externe scholing gepland in oktober en november 2019 op Schakels in de Zorg (regionale bijscholing). Daarnaast nog door het bezoeken van (inter)nationale congressen kan er kennisoverdracht plaats vinden.