

CRRT; Time to stop?

Dynamische nierfunctie als handvat voor het stoppen van CVVH?

A.J. van Arkel¹

met ondersteuning van: Drs. T. T. Pieters ², Mr dr. M.J. van Dam ³, S. Wilmer ⁴

¹ Renal Practitioner i.o., ² arts onderzoeker, ³ Intensivist, ⁴ physician assistant

Abstract

Achtergrond

In de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC) is het tijdstip van stoppen van de nierfunctie vervangende therapie niet opgenomen. Tevens is er weinig onderzoek gedaan naar criteria die het tijdstip van stoppen van de nierfunctie vervangende therapie ondersteunen.

In het Universitair Medisch Centrum in Utrecht is de dynamic creatinine clearance calculation (D3C) formule ontwikkeld om de dynamische nierfunctie te evalueren en dit lijkt een handvat te zijn voor een richtlijn om te stoppen met de nierfunctie vervangende therapie.

Doel

Het doel van dit onderzoek is om met behulp van de D3C formule een richtlijn te ontwikkelen om het stoppen van de nierfunctie vervangende therapie te evalueren.

Methode

De studie is een prospectieve, observationele, single center onderzoek zonder controle groep.

Er zijn 32 patiënten geïncludeerd en met behulp van 37 metingen zijn de data verkregen.

Resultaten

De gemiddelde dialyseuduur was 10 dagen, het gemiddelde creatinine ten tijde van afsluiten was 110 $\mu\text{mol/L}$ en de gemiddelde urineproductie onder dialyse was 792 ml/dag.

De gemiddelde creatinine klaring van de patiënten in de eerste 4 uur na afsluiten was 28 ml/min.

Na het berekenen van de D3C concludeer ik dat de D3C een sterkere correlatie met urine creatinine klaring ($r^2=0.10$, $p=0.05$) dan de urine productie ($r^2=0.06$, $p=0.15$) had. De D3C gaf wel een overschatting van de urine creatinine klaring (gemiddeld 66 ml/min) in een deel van de patiënten (gemiddelde overschatting = 38 ml/min).

Conclusie

Het is ingewikkeld om de ideale maat te vinden voor evaluatie van de nierfunctie na stoppen CVVH

D3C voorspelt goed het creatinine beloop na het stoppen van de CVVH, echter overschatting van de nierfunctie maakt D3C nog niet bruikbaar en is verder onderzoek nodig.

Het is uit dit onderzoek niet mogelijk gebleken om met de D3C formule een richtlijn te ontwikkelen om het stoppen van de nierfunctie vervangende therapie te evalueren.

Inleiding

Een veel voorkomend probleem op de intensive care (IC) is acuut nierfalen, acute kidney injury (AKI). Tot 57% van de opgenomen patiënten krijgen AKI en 13.5 % heeft nierfunctie vervangende therapie (renal replacement therapy; RRT) nodig (Hoste EA, 2015).

AKI ontstaat bij IC patiënten als onderdeel van multipel orgaan falen als gevolg van sepsis, shock of trauma. AKI is vaak omkeerbaar als de oorzakelijke aandoening herstelt of uitlokkende factor wegvalt (Oudemans-van Straaten, H. M., 2010).

Om de periode van AKI te overbruggen wordt nierfunctie vervangende therapie toegepast. Vanwege hemodynamische instabiliteit is dit bij ernstig zieke IC patiënten vaak continue nierfunctie vervangende therapie (continious renal replacement therapy; CRRT).

AKI is geassocieerd met een hoge mortaliteit en verhoogde opname duur (Hoste EA, 2015).

CRRT is levensreddend, maar moet niet langer toegepast worden dan noodzakelijk.

Op de IC van het UMCU wordt de richtlijn van de NVIC gevolgd bij de behandeling met nierfunctie vervangende therapie: CNVT, starten, stoppen en doseren (Oudemans-van Straaten, H. M., 2012).

Het is opvallend dat in deze richtlijn het starten en doseren van de CRRT is beschreven, maar niet het stoppen met CRRT.

In de verschillende onderzoeken zijn geen richtlijnen terug te vinden wanneer te stoppen met CRRT (Uchino, S (2009), Stads, S (2019)).

Een mogelijkheid om de mate van herstel in te schatten is met de eGFR (Chen, S. 2013).

Uit onderzoek van Yoshida T (2019) is aangetoond dat de geschatte glomerulaire filtratie snelheid van een niet stabiel serum creatinine een voorspeller kan zijn voor herstel van nierfunctie.

Op de IC in het UMCU worden gemiddeld jaarlijks 80 patiënten op de IC behandeld met een continue nierfunctie vervangende therapie.

Jaartal	2018	2019	2020
Aantal opnames	1929	2030	2051
Aantal patiënten met CRRT	80	80	97
Aantal CRRT behandeldagen	872	706	1034

De therapie die gebruikt wordt is de CVVH; continue veno veneuze hemofiltratie. In het CVVH protocol zijn er geen voorwaarden opgenomen waaraan moet worden voldaan om te stoppen met de therapie.

De indicatie om de therapie te stoppen is op basis van de mate van het ziekteherstel en de kwantitatieve urineproductie van de patiënt, vaak samen met het eindigen van de levensduur van het filter t.g.v. stolling of gebruiksduur.

Na het stoppen van de CVVH wordt het herstel van de patiënt vervolgd en op basis bloeuitslagen en de vochtbalans wordt dagelijks bepaald of het stoppen van de CVVH juist was of niet.

Recent is onderzocht in niertransplantatie patiënten dat de nieuwe nierfunctie formule de dynamic creatinine clearance calculation (D3C) (Pieterse, T.T. 2020) gebruikt kan worden voor het bepalen van de nierfunctie tijdens snelle stijging of daling van het creatinine.

Het voordeel van de D3C boven urine sparen is ook dat je de D3C kan gebruiken als de urineproductie erg laag is en de creatinine klaring niet betrouwbaar is.

Assumptions Dynamic Creatinine Clearance Calculation (D3C):

$$Vd(ml) = Weight(grams) * 0.6$$

$$Generatedcreat(\mu mol/min) = (140 - Age(years)) * Weight(g) * [1.23 \text{ if Male}, 1.04 \text{ if Female}]$$

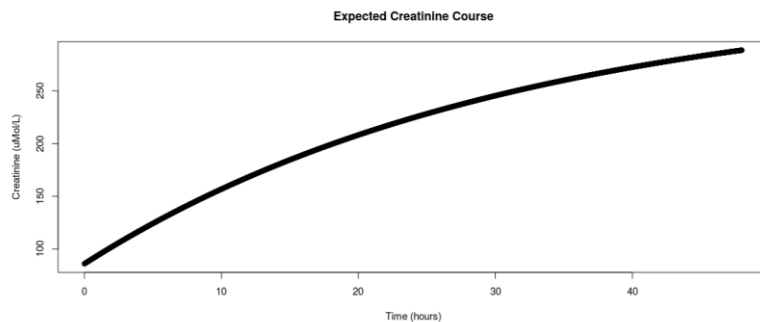
Na het stoppen van de nierfunctie vervangende therapie stijgt het creatinine tot een nieuw steady state (figuur 1).

Deze curve kan worden berekend met de D3C.

Dynamic Creatinine Clearance Calculation

Gender:	Age (years):	Time passed (hours):	Creatinine concentration at T0 (uMol/L):
Male	50	4	86
Creatinine concentration at T1 (uMol/L):			
117			

D3C = 17 ml/min/1.73m²



Figuur 1: creatinine beloop na afsluiten nierfunctie vervangende therapie

Het doel van deze studie is of de D3C formule gebruikt kan worden om de nierfunctie na het stoppen van nierfunctie vervangende therapie te evalueren als handvat voor het wel of niet herstarten van de nierfunctie vervangende therapie.

Probleemstelling

Is het mogelijk binnen 6 uur na het stoppen van de nierfunctie vervangende therapie, met gebruik van de D3C formule, duidelijk te hebben of het stoppen van de nierfunctie vervangende therapie succesvol zal zijn of dat herstarten van de nierfunctie vervangende therapie nodig is?

Doelstelling

Het doel van dit onderzoek is om met behulp van D3C formule een richtlijn te ontwikkelen om het stoppen van de nierfunctie vervangende therapie te evalueren. Op basis van serum creatinine en kwalitatieve 4 uren urine sparen komen er drie behandeladviezen:

1. De nierfunctie is niet of onvoldoende hersteld; herstart nierfunctie vervangende therapie.
2. De nierfunctie is herstellende, afwachten is geïndiceerd.
3. De nierfunctie is voldoende hersteld; nierfunctie vervangende therapie is niet meer nodig, de centraal veneuze dialyse katheter mag verwijderd worden.

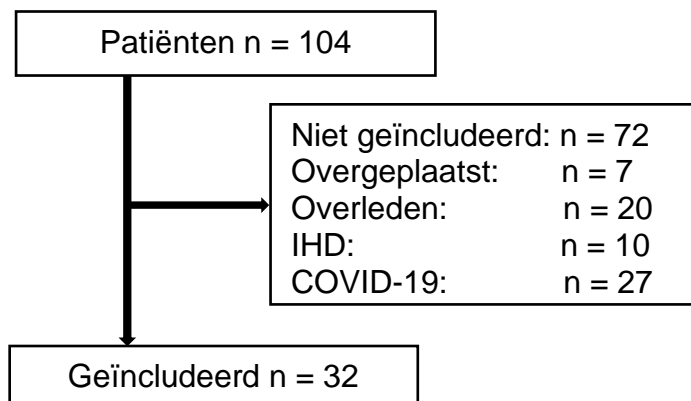
Opzet en methode

De studie loopt van 1-11-2019 tot 1-1-2021.

Het onderzoek is niet WMO plichtig, maar is wel voorgelegd aan de medisch ethische commissie van het UMCU.

Tevens is er toestemming verkregen van de Onderzoekscommissie van de divisie vitale functies van het UMCU.

Alle patiënten die behandeld zijn geweest met CVVH en stoppen met de therapie worden geïnccludeerd. Gedurende deze periode zijn 32 patiënten geïnccludeerd.



Figuur 1: aantal patiënten die geïnccludeerd zijn

De studie is een prospectieve, observationele, single center onderzoek zonder controle groep.

Inclusie criteria:

- Leeftijd > 18 jaar
- Patiënt moet een CVVH behandeling ondergaan hebben

Exclusie criteria:

- Urogenitaal letsel of neoblaas met het risico op absorptie van creatinine
- Gebruik van Cimetidine®, Trimethoprim® of pyrimethamine®.
- Palliatieve zorg
- Levensverwachting korter dan 48 uur
- Patiënten opgenomen met Covid-19 pneumonie

Data verzamelen:

- Geslacht (m/v)
- Leeftijd (jaar)
- Lengte (m)
- Gewicht (kg)
- Opname indicatie
- Datum stop CVVH (dag-maand-jaar)

- Uitgangswaarden bij stoppen CVVH (6.00 uur lab): T1
 - Creat ($\mu\text{mol/l}$)
 - Ureum (mmol/l)
 - Kalium (mmol/l)
 - Bicarbonaat (mmol/l)
 - Urineproductie (ml)
 - Reden / motivatie van stop CVVH (eigen diurese, filter overleving)

- Data na het stoppen van de CVVH: T2
 - T2 (moment van stop CVVH) serum creatinine
 - T3 (+ 4 uur na stop CVVH) serum creatinine
 - Ureum en creatinine in de 4 uurs urine (T0-T4)
 - Totaal volume van de 4 uurs urine

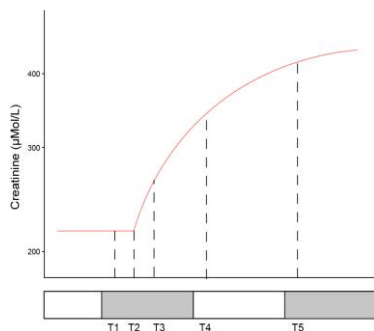
- Data dag 2 (T4) en 3 (T5) na stoppen CVVH (6 uur lab)
 - Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)
 - Ureum (mmol/l)
 - Kalium (mmol/l)
 - Bicarbonaat (mmol/l)
 - Urineproductie (ml)
 - Is CVVH blijvend gestopt? (j/n)
 - Afgewacht? (uit de status)
 - Indien CVVH weer aangesloten; wanneer? waarom?

Procedure:

- Voor stoppen en afkoppelen van de CVVH:
 - Bloedafname tbv bepaling creatinine in serum: T2
 - Nieuwe urimeter aanhangen en de urine gedurende 4 uur verzamelen
 - na 4 uur: urinezak legen in een bokaal en noteren van het totaal volume op de aanvraag; bepaal de urine op ureum en creatinine en stuur de verzamelde urine in
- neem 4 uur na afkoppelen van de CVVH bloed af en bepaal het creatinine in het serum T3.

Tijdlijn

Na stopzetten CVVH: 4 uur urine sparen met aan begin en einde meten van het plasma creatinine.



Figuur 2: tijdlijn onderzoek

T1: Eerste meting voor stoppen CVVH
T2: Tijdstip van stoppen CVVH
T3: 4 uur na stoppen CVVH
T4: 1 dag na stoppen CVVH
T5: 2 dagen na stoppen CVVH

Variabelen:

De variabelen in dit onderzoek zijn:

1. De urine productie de eerste 4 uur na afsluiten CVVH
2. Het creatinine op T2 en T3
3. Keuze van de intensivist om nierfunctie vervangende therapie weer te herstarten of niet

Referentie voor nierfunctie in deze studie:

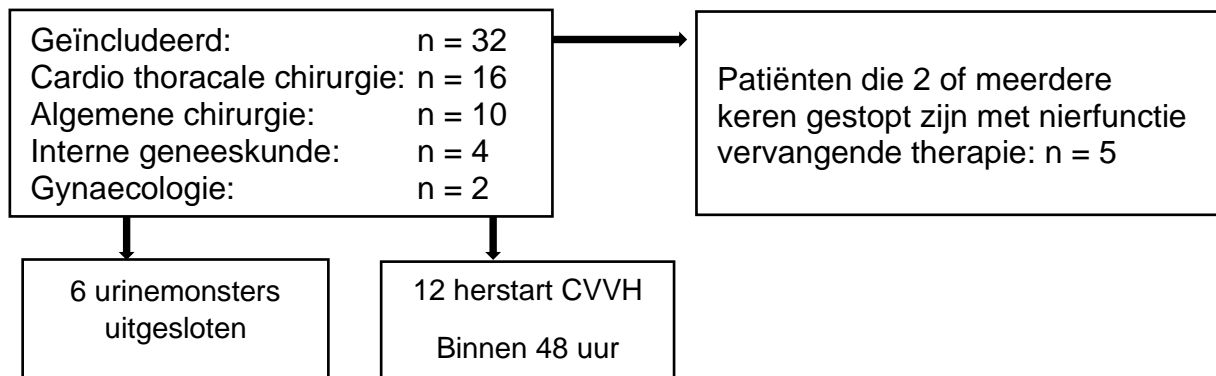
Creatinine klaring op basis van de plasma creatinine waarden en getimede urine portie (4h)

Statistiek

Correlaties zijn berekend als de R^2 waarde van standaard lineaire regressie. Over- of onderschatting werd vastgesteld met de gemiddelde predictiefout. De Mann-Whitney-U test is gebruikt om gemiddelden tussen groepen te vergelijken. Wij beschouwen p-waarden van onder de 0.05 als significant.

Resultaten

Wij hebben 32 patiënten geïnccludeerd met in totaal 37 metingen.



Door de samenwerking met de afdeling nefrologie was het voor mij mogelijk om de resultaten samen met de arts onderzoeker Drs. T.T. Pieters te analyseren. Ik heb zijn expertise gebruikt en weergegeven in dit artikel.

De gemiddelde dialyseuduur was 10 dagen, het gemiddelde creatinine ten tijde van afsluiten was 110 $\mu\text{mol/L}$ en de gemiddelde urineproductie onder dialyse was 792 ml/dag.

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken

Karakteristiek	Waarde
Geslacht (man/vrouw)	22/10
Leeftijd (jaren)	57 \pm 14
Gewicht (kg)	87 \pm 18
Lengte (cm)	177 \pm 9
CVVH duur (dagen)	10 \pm 11
Opnameduur ICU (dagen)	13 \pm 12
Urineproductie onder dialyse (ml/24u)	792 \pm 624
Creatinine ten tijde van afsluiten ($\mu\text{mol/L}$)	110 \pm 63

Eerst hebben wij gekeken naar het vermogen van urineproductie en de D3C om de onderliggende urine creatinine klaring te schatten.

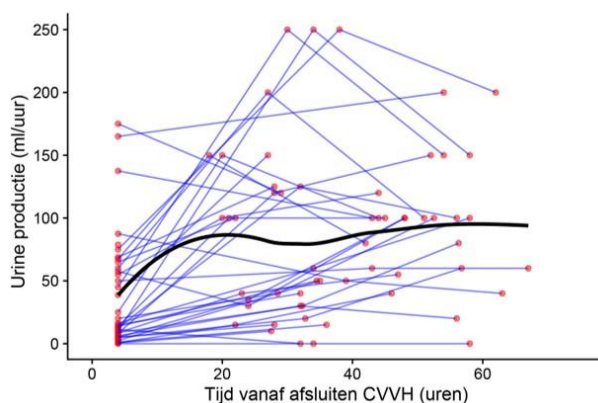
In de 4 uur na het afsluiten van de CVVH was de gemiddelde urineproductie 36 ml/uur en steeg het plasma creatinine gemiddeld 20 $\mu\text{mol/L}$ over 4 uur.

Van 6 metingen was de urineproductie na afsluiten niet voldoende (< 20 ml/4 uur) om een creatinineklaring mee te berekenen; deze patiënten zijn uitgesloten van de analyses met creatinineklaring.

Van 12 metingen werd de patiënt binnen twee dagen weer aangesloten aan de CVVH.

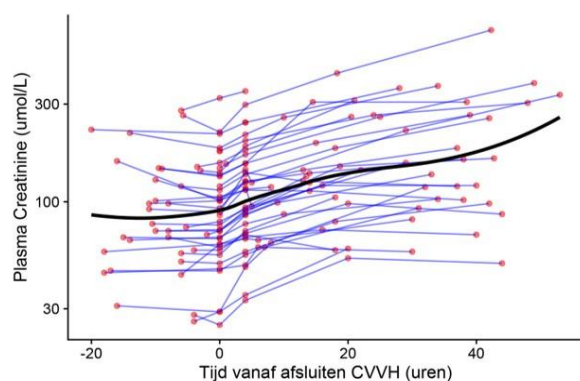
De gemiddelde creatinine klaring van de patiënten in de eerste 4 uur na afsluiten was 28 ml/min.

Urine productie



Figuur 3: urine productie vanaf afsluiten CVVH

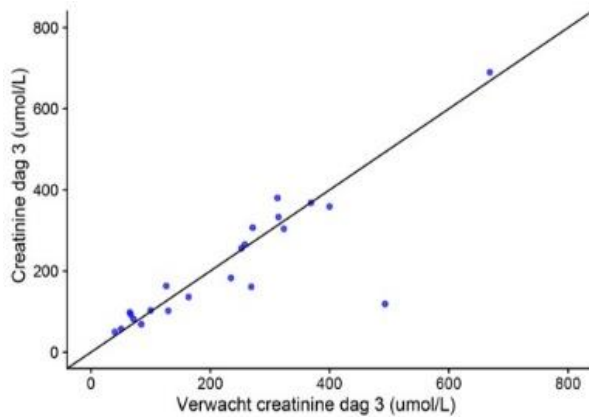
Plasma creatinine



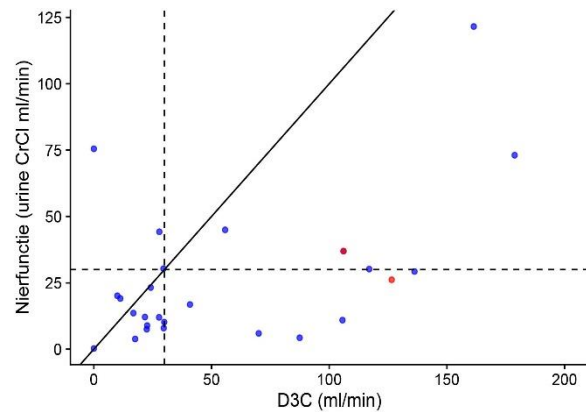
Figuur 4: plasma creatinine vanaf afsluiten CVVH

Na het berekenen van de D3C is concludeer ik dat de D3C een sterkere correlatie met urine creatinine klaring ($r^2=0.10$, $p=0.05$) dan de urine productie ($r^2=0.06$, $p=0.15$) had.

De D3C gaf wel een overschatting van de urine creatinine klaring (gemiddeld 66 ml/min) in een deel van de patiënten (gemiddelde overschatting = 38 ml/min).



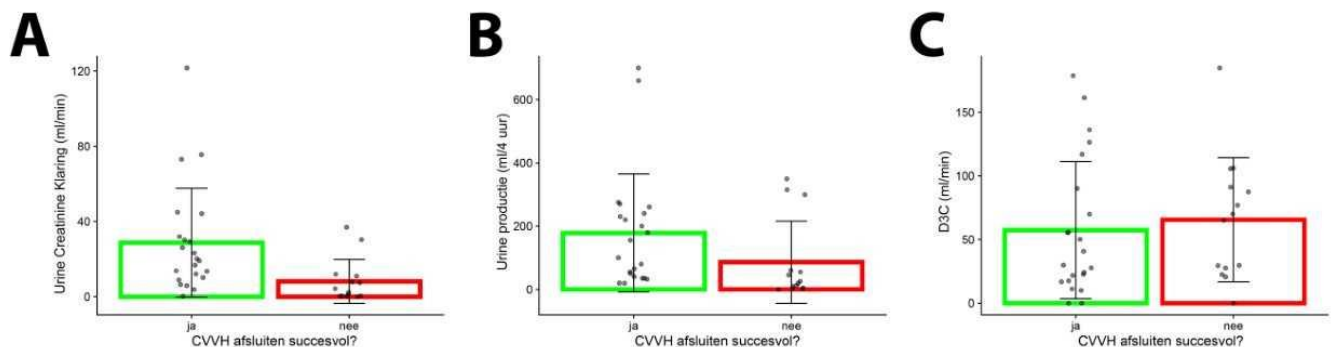
Figuur 5: verwacht creatinine op dag 3



Figuur 6: overschatting nierfunctie

Vervolgens hebben wij gekeken welke maat de beste voorspeller was van het wel of niet succesvol afsluiten van de CVVH.

Figuur 7 laat de gemiddelde waarde zien van urine creatinine klaring (A), urine productie (B) en de D3C (C) bij patiënten die wel en niet succesvol afgesloten waren. Gemiddeld genomen was de urine productie ($p=0.03$) en urine creatinine klaring ($p=0.002$) significant lager in de groep die niet succesvol was, de D3C ($p=0.43$) verschilde niet significant tussen deze groepen.



figuur 7

Discussie

In het onderzoek zijn de 3 belangrijkste parameters, urine creatinine klaring, urine productie en D3C, die bepalen of de CVVH gestopt kan blijven, geëvalueerd.

In de 4 uur na het afsluiten van de CVVH was de gemiddelde urineproductie 36 ml/uur en steeg het plasma creatinine gemiddeld 20 $\mu\text{mol/L}$ over 4 uur. De gemiddelde gemeten klaring was 28 ml/min.

Na het berekenen van de D3C concludeer ik dat de D3C een sterkere correlatie heeft met urine creatinine klaring dan de urine productie; is dit dan een betrouwbare maat voor de evaluatie van het stoppen van de CVVH?

De D3C gaf wel een overschatting van de urine creatinine klaring(gemiddeld 66 ml/min) in een deel van de patiënten (gemiddelde overschatting = 38 ml/min). Dit spreekt het zijn van een betrouwbare maat weer tegen en is verder onderzoek nodig. Het meest waarschijnlijke komt de overschatting door spiermassa verlies van de IC patiënt, dit is niet meegenomen in dit onderzoek.

Deze overschatting zie je ook terug in figuur 7C waar geheel tegen de verwachting in de voorspelling voor het succesvol stoppen minder goed is.

Wel zie je dat de D3C het creatinine gehalte 3 dagen na afsluiten goed voorspelt (figuur 5) en dat de fluctuatie in creatinine goed wordt corrigeert.

Dit maakt dat de D3C geen goede maat is voor de evaluatie van het stoppen van de CVVH?

Bedenk ook dat bij het maken van beleid veel meer parameters bepalend zijn om het stoppen van de CVVH te evalueren.

De rol van de renal practitioner

Een sterk punt van het onderzoek is de samenwerking met Tobias Pieters, arts onderzoeker van de nefrologie. Door deze samenwerking had ik het onderzoek snel opgezet en kon ik mijn kracht in de praktische uitvoering van het onderzoek tonen. De eerste resultaten waren veel belovend, dit zorgde voor een nauwere samenwerking. De hulp van Tobias Pieters bij het interpreteren van de data was essentieel voor de uitkomst van het onderzoek. Wij geloven in de D3C en daarom blijf ik het onderzoek van Pieters ondersteunen. Het 4 uurs urine sparen, de twee serum creatinine bepalingen worden onderdeel van het CVVH protocol zodat onderzoek van Pieters naar de D3C formule voortgang krijgt.

Een minder sterk punt is dat ik het onderzoek alleen heb uitgevoerd, waardoor niet elke patiënt die hiervoor in aanmerking kwam geïnccludeerd is. Dit is nu geborgd door de metingen op te nemen in het CVVH protocol.

Conclusie

- Het is ingewikkeld om de ideale maat te vinden voor evaluatie van de nierfunctie na stoppen CVVH.
- D3C voorspelt goed het creatinine beloop na het stoppen van de CVVH, echter overschatting van de nierfunctie maakt D3C nog niet bruikbaar en is verder onderzoek nodig.
- Het is uit dit onderzoek niet mogelijk gebleken om met de D3C formule een behandeladvies te maken.

Literatuurlijst

Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-1423.

Oudemans-van Straaten, H. M. (z.d.). *Guideline Timing and dose CRRT final 3-5-12.pdf*. Geraadpleegd van <https://nvic.nl/richtlijnen/cnvt-starten-stoppen-en-doseren-2012>

Elseviers, M. M., Lins, R. L., Van der Niepen, P., Hoste, E., Malbrain, M. L., Damas, P., & Devriendt, J. (2010). Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical Care*, 14(6), R221. <https://doi.org/10.1186/cc9355>

Kellum, J. A., Lameire, N., & KDIGO AKI Guideline Work Group. (2013). Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical Care*, 17(1), 204. <https://doi.org/10.1186/cc11454>

Uchino, S., Bellomo, R., Morimatsu, H., Morgera, S., Schetz, M., Tan, I., ... Kellum, J. A. (2009). Discontinuation of continuous renal replacement therapy: A post hoc analysis of a prospective multicenter observational study*. *Critical Care Medicine*, 37(9), 2576–2582. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181a38241>

Stads, S., Kant, K. M., de Jong, M. F. C., de Ruijter, W., Cobbaert, C. M., Betjes, M. G. H., ... Oudemans-van Straaten, H. M. (2019). Predictors of short-term successful discontinuation of continuous renal replacement therapy: results from a prospective multicentre study. *BMC Nephrology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1327-9>

Chen, S. (2013). Retooling the Creatinine Clearance Equation to Estimate Kinetic GFR when the Plasma Creatinine Is Changing Acutely. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(6), 877–888. <https://doi.org/10.1681/asn.2012070653>

Yoshida, T., Matsuura, R., Komaru, Y., Miyamoto, Y., Yoshimoto, K., Hamasaki, Y., ... Doi, K. (2019). Kinetic estimated glomerular filtration rate as a predictor of successful continuous renal replacement therapy discontinuation. *Nephrology*, 24(3), 287–293. <https://doi.org/10.1111/nep.13396>

de Oliveira Marques, F., Oliveira, S. A., de Lima e Souza, P. F., Nojoza, W. G., da Silva Sena, M., Ferreira, T. M., ... Libório, A. B. (2017). Kinetic estimated glomerular filtration rate in critically ill patients: beyond the acute kidney injury severity classification system. *Critical Care*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1873-0>

Chen, S. (2013). Retooling the Creatinine Clearance Equation to Estimate Kinetic GFR when the Plasma Creatinine Is Changing Acutely. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(6), 877–888. <https://doi.org/10.1681/asn.2012070653>

Pieters, T. T., Beele, P., Van Zuilen, A. D., Verhaar, M. C., Huitema, A. D. R., & Rookmaaker, M. B. (2020). Early Estimation of Renal Function After Transplantation to Enable Appropriate Dosing of Critical Drugs: Retrospective Analysis of 103 Patients in a Single Center. *Clinical Pharmacokinetics*, 59(10), 1303–1311. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00893-z>

Bijlage 1

De rol van de Renal Practitioner in het UMCU op micro-, meso- en macroniveau

Microniveau: Persoonlijke en vakinhoudelijke ontwikkeling

- Gecertificeerde renal practitioner blijven door lidmaatschap van de vereniging Practitioners Nederland en te voldoen aan de eisen van het kwaliteitsregister.
- Jaarlijkse renal symposium bijwonen.
- Op de hoogte zijn van de laatste ontwikkelingen op het gebied van Continue Renal Replacement Therapy (CRRT).
- Bezoeken van symposia en congressen met betrekking tot CRRT en nefrologie.
- Lezen van vakliteratuur.

Mesoniveau: binnen de IC

- Aanspreekpunt zijn voor de collega's van alle disciplines op de ic op gebied van nierfunctieverlies en nierfunctievervangende therapie
- Klinisch meedenken door de CVVH behandelingen na te lopen, zo nodig beleid bespreken met de intensivist om de zorg te verbeteren door van elkaar te leren
- Na COVID weer pas op de plaats; veel aanpassingen van protocol en materialen geweest door tekorten en weer vlot een nieuw nulpunt creëren.
- Deskundigheidsbevordering:
 - Organiseren van refereermiddag voor een bezemgroep als nieuwe start voor implementatie van nieuwe protocol
 - Implementeren van een nieuw protocol naar richtlijn van de NVIC
 - Aanpassingen in metavision zodat afwijkende instellingen beter kunnen worden geregistreerd (zodat het duidelijk is voor iedereen)
 - protocollen die hierbij gemaakt zijn beheren en reviseren indien nodig
 - trouble shooting uitwerken en beschikbaar maken voor collega's
 - onderwijs structureren en vooral ook onderwijs materiaal op vindbare plaats wegzetten, zodat dit achteraf ook op te zoeken is.
- materiaal beheer/keuze samen met de senior materialen
- Veiligheid verhogen door invoeren van time-out/dubbelcheck en flowcharts
- Onderzoek: voortzetten van Time to Stop?

Macroniveau: buiten de IC

- Les nierfunctievervangende therapie op de UMC academie, aan IC verpleegkundigen i.o., verzorgen.
- Intercollegiale contacten leggen en overleg met de collega Renal Practitioners in het WKZ .
- contacten onderhouden met andere Renal Practitioners in Nederland; netwerk onderhouden.