

'Keep the filters running'

Citraat in combinatie met heparine, het antistollingsbeleid voor een langere filteroverlevingsduur bij CVVH gekoppeld aan ECMO?

M.B. Ooms^a

^a Renal Practitioner i.o. Intensive care volwassenen, Amsterdam UMC locatie AMC

Samenvatting

Achtergrond

Systemische antistolling met ongefractioneerde heparine (UFH) is de meest toegepaste antistollingstechniek bij Continue Venovenueuze Hemofiltratie (CVVH) gekoppeld aan Extra Corporele Membraan Oxygenatie (ECMO)^{2,3}.

Daarentegen is regionale citraat antistolling (RCA) de meeste toegepaste antistollingstechniek bij CVVH en geeft een langere filteroverlevingsduur in vergelijking met UFH^{4,5,6}. Toch kiezen de meeste ziekenhuizen ervoor om alleen UFH als antistollingsmiddel te geven als CVVH wordt gekoppeld aan ECMO. Het doel van dit onderzoek is om de meest effectieve manier van antistolling te onderzoeken bij CVVH gekoppeld aan ECMO. RCA in combinatie met UFH of alleen UFH als antistollingsmiddel?

Methode

Literatuur en praktijkonderzoek werd uitgevoerd. Literatuuronderzoek vond plaats door middel van een literatuursearch in de databases PubMed en Cochrane. Er werd gebruikt gemaakt van de zoektermen: CRRT, CVVH, ECMO, ECLS, anticoagulation, heparine, UFH, citrate en RCA. Praktijkonderzoek vond plaats doormiddel van een online enquête, verstuurd onder de 16 thoraxcentra⁹ in Nederland. Hiernaast vond er een klein praktijkonderzoek plaats in het Amsterdam UMC locatie AMC (AUMC), waarbij retrospectief data is verzameld van 4 patiënten die zijn behandeld met CVVH gekoppeld aan ECMO. Doel van het gehele onderzoek was inzicht te krijgen in de verschillende antistollingstechnieken van CVVH gekoppeld aan ECMO en welke antistollingsstrategie de meest lange filteroverlevingsduur van de CVVH-machine geeft.

Resultaten

Uit het literatuuronderzoek kwamen een aantal interessante resultaten. Het onderzoek van Giani et al⁷ liet een statistisch significante toename zien van de levensduur van het filter van de CVVH gekoppeld aan ECMO bij RCA-UFH antistolling in vergelijking met UFH als enige antistollingsmiddel. Uit de enquête onder de thoraxcentra kwam naar voren dat vrijwel alle thoraxcentra over het algemeen de 72 uur behandelduur van de CVVH-machine behalen. Hierbij lijkt géén verschil te zijn in antistollingsmethode. Bij het kleine praktijkonderzoek in het AUMC hebben vrijwel alle CVVH machines de 72 uur behandelduur behaald met RCA-UFH antistolling. Helaas is er met dit onderzoek géén vergelijking gemaakt met UFH als enige antistollingsmiddel.

Uit zowel de literatuur als het praktijkonderzoek komt naar voren dat er een correlatie lijkt te zijn tussen stollingswaarden (APTT, trombocyten en D-dimeer) en filteroverlevingsduur van de CVVH-machine. Waarbij een hogere APTT-waarde en lagere D-dimeer waarde mogelijk een gunstiger effect hebben op de filteroverlevingsduur van de CVVH-machine.

Conclusie

RCA-UFH antistolling bij CVVH gekoppeld aan ECMO kan de filteroverlevingsduur mogelijk vergroten. Echter is onderzoek met hogere bewijslast nodig om tot een harde uitspraak te komen. Wel heeft het onderzoek aangetoond dat toepassing van beiden antistollingsmiddelen een veilige behandelmethode is.

Sleutelwoorden

CVVH, CRRT, ECMO, ECLS, antistolling, citraat, heparine, filteroverlevingsduur

Introductie

Op de Intensive Care (IC) van het Amsterdam UMC, locatie AMC (AUMC) vinden jaarlijks tussen de 40 en 60 ECMO therapieën plaats. ECMO is een therapie waarbij met behulp van een extra corporeel systeem de hart en/of longfunctie tijdelijk overgenomen kan worden. Er zijn twee vormen van ECMO. Venovenueuze (VV)-ECMO, waarbij alleen de longfunctie wordt ondersteund en Venoarteriële (VA)-ECMO, waarbij zowel de hart als longfunctie wordt ondersteund. De praktijk laat zien dat het aantal ECMO therapieën in de afgelopen jaren steeds meer toeneemt, met name door ECMO bij Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) maar ook door nieuwe indicaties zoals Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) sinds enkele jaren.

Gemiddeld 63% van deze patiëntengroep ontwikkelt een Acute Kidney Injury (AKI) ¹ waarvoor tijdelijk, dan wel langdurig, CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy) nodig is. Sinds kort is het AUMC gestart met koppeling van CVVH aan ECMO. Het voordeel hiervan is dat er géén extra Centraal veneuze lijn (CVL) geprikt hoeft te worden, maar de CVVH direct aan de ECMO gekoppeld kan worden. Het koppelen van de CVVH aan de ECMO kent ook risico's. Met name de kans op lucht in het membraan bij koppeling is een belangrijk risico. De grootste kans op het ontstaan van een luchtembolie bij het membraan is bij aan-en afkoppeling van de CVVH. Om de handeling zo veilig mogelijk uit te voeren zal de perfusionist bij aan/afkoppeling van de CVVH aan de ECMO aanwezig zijn. Echter is de perfusionist niet 24/7 in huis. Het is daarom dermate belangrijk dat de kunstnier van de CVVH zo lang mogelijk meegaat om downtime (bij sneuvelen CVVH, wanneer de perfusionist niet in huis is) te voorkomen.

Op dit moment wordt er als antistollingsmiddel voor het membraan van de ECMO systemische antistolling gegeven in de vorm van heparine, waarbij een APPT tussen

45-60 sec. wordt nagestreefd bij VV-ECMO en een APTT tussen 50-70 sec. bij VA-ECMO. Systemische antistolling met heparine blijkt in veel centra (waar zij deze handeling al uitvoeren) en in de literatuur ^{2,3} ook de meest gebruikte methode van antistolling bij CVVH gekoppeld aan ECMO (als antistolling voor zowel het membraan als de kunstnier).

Probleemstelling

Verschillend onderzoek naar antistolling voor het filter van de CVVH heeft aangetoond dat regionale citraat antistolling een langere filteroverlevingsduur geeft in vergelijking met systemische antistolling met heparine ^{4,5,6}. Mijn hypothese is, dat dit vergelijkbaar zal zijn bij koppeling van CVVH aan ECMO. Is dit echter ook het geval, of is heparine antistolling voldoende omdat er altijd een goede aanvoer is vanuit de ECMO-canules?

Doelstelling

De doelstelling van het onderzoek is inzichtelijk te krijgen door middel van literatuur en praktijkonderzoek welke antistollingsmethode bij CVVH gekoppeld aan ECMO het meest effectief is op de filterduur van de CVVH, met de minste downtime van de CVVH-machine. Waarna er naar aanleiding van de resultaten aanbevelingen kunnen worden gedaan naar de afdeling.

Onderzoeksvraag

Resulteert regionale citraat antistolling in combinatie met heparine antistolling bij patiënten met CVVH gekoppeld aan ECMO in een langere filteroverlevingsduur (van de kunstnier) en minder downtime van de CVVH in vergelijking met de standaard heparine antistolling?

Methode

Dit onderzoek betreft een literatuur- en praktijkonderzoek.

Literatuuronderzoek

Literatuur werd gezocht in de databases PubMed en Cochrane. Er werd gebruikt gemaakt van de volgende zoektermen: CRRT, CVVH, ECMO, ECLS, anticoagulation, heparine,

UFH, citrate en RCA

Er werden een aantal in- en exclusiecriteria opgesteld. Patiënten moesten een leeftijd >18jaar hebben, moesten behandeld worden met CVVH gekoppeld aan ECMO, UFH antistolling werd vergeleken met RCA-UFH antistolling en filteroverlevingsduur moest onderzocht zijn. Exclusiecriteria waren artikelen ouder dan 10 jaar en artikelen waarvan geen full-tekst aanwezig was. Uit deze zoekstrategie kwamen drie resultaten naar voren, waarvan twee artikelen. Één⁷ artikel voldeed aan alle in- en exclusie criteria, probleem en doelstelling. Het tweede artikel⁸ voldeed niet aan de inclusiecriteria waarbij RCA-UFH werd vergeleken met UFH antistolling. Toch waren sommige onderzoeksresultaten wel interessant om mee te nemen voor de probleem/doelstelling van dit onderzoek. Daarom is er voor gekozen dit onderzoek wel mee te nemen in deze studie.

Praktijkonderzoek

Het praktijkonderzoek heeft plaatsgevonden door middel van een enquête onder de 16 thoraxcentra in Nederland⁹. De enquête had als doel inzicht te krijgen welke antistollingsmethode wordt gehanteerd bij CVVH gekoppeld aan ECMO in de verschillende centra in Nederland en wat daarbij de gemiddelde filteroverlevingsduur van de CVVH-machine is. De enquête is online verstuurd naar een intensivist en perfusionist van elk centrum. De aangeschreven centra hebben twee weken de tijd gekregen om de enquête in te vullen. Na één week is een reminder verstuurd en drie dagen voor de deadline nogmaals een reminder. Van ieder centrum kwam minimaal 1 enquête retour, waarmee de respons 100% was.

Naast de enquête onder de thoraxcentra werden ook de resultaten van de eerste patiënten waarbij CVVH is gekoppeld aan ECMO in het AUMC, locatie AMC meegenomen. Sinds 1 september 2020 is CVVH gekoppeld aan ECMO geïmplementeerd op de IC van het AUMC. In de periode van 1

september tot en met 1 november 2020 heeft bij vier patiënten de koppeling van CVVH aan ECMO plaatsgevonden. Met de data van deze patiënten is gekeken naar de methode van antistolling ten tijde van de CVVH koppeling aan ECMO, wat hierbij de APTT-waarden waren en hoelang de filteroverlevingsduur van de CVVH-machine was.

Resultaten

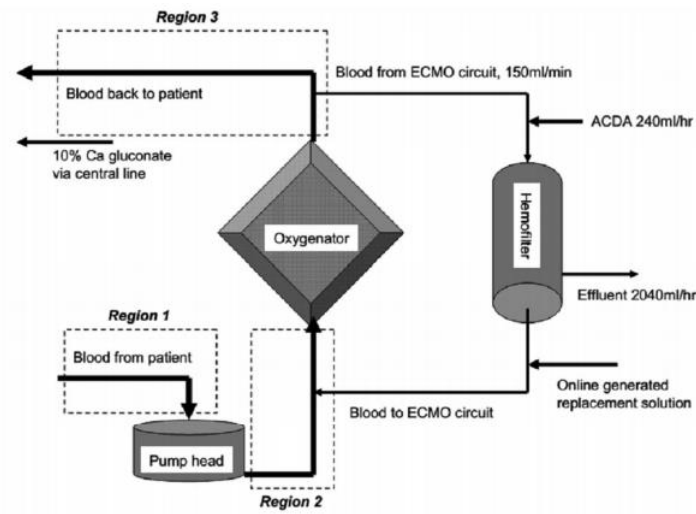
Literatuuronderzoek

In 2014 hebben Shum et al.⁸ onderzoek gedaan naar het gebruik van RCA bij CVVH gekoppeld aan ECMO. Doelstelling van dit onderzoek was met name gericht op de veiligheid van RCA in combinatie met UFH bij CVVH gekoppeld aan ECMO. Waarbij de onderzoekers hebben gekeken naar hemofilterstolling, bloedingen, ernstige elektrolytstoornissen, metabole alkalose en citraatintoxicatie.

Studieopzet was retrospectief, waarbij zij data in de periode mei 2009 tot mei 2013 hebben gebruikt. Onderzoek vond plaats op de volwassen IC van Pamela Youde Nethersole Easterns Hospital in Hong Kong. 63 patiënten werden behandeld aan ECMO (zowel VV, VA als VVA). Hiervan werden 29 patiënten behandeld met RCA-CRRT gekoppeld aan ECMO. In de studie werden géén duidelijke in- exclusiecriteria beschreven. Alle patiënten die in bovengenoemde periode zijn behandeld met ECMO in combinatie met CRRT zijn meegenomen in de studie. Ook patiënten die niet in aanmerking kwamen voor RCA-CRRT bij een contra-indicatie voor RCA of andere antistolling werden meegenomen in het onderzoek. Zij kregen pre-dilutie CRRT zonder antistolling.

CRRT werd gekoppeld aan het ECMO membraan, waarbij de aanvoerende lijn van de CRRT werd aangesloten na het membraan van de ECMO en de terugvoerende lijn werd aangesloten voor het membraan van de

ECMO, wat vergelijkbaar is met de werkwijze in het Amsterdam UMC (figuur 1).



ACDA: Anticoagulant Citrate Dextrose A solution; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation
 Figuur 1: Shum et al. 2014 Koppeling RCA-CRRT aan ECMO-circuit

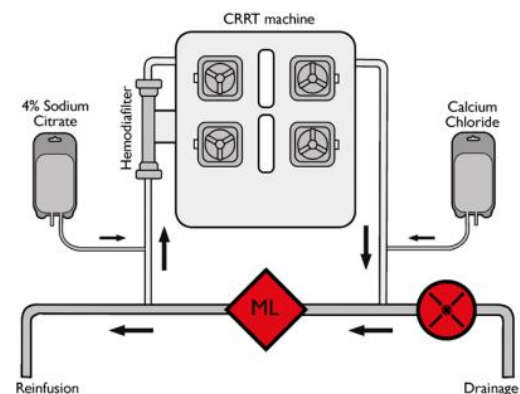
Belangrijkste resultaten uit het onderzoek waren dat het filter van de CRRT gemiddeld 27 uur mee ging, waarbij de CRRT-machines in alle gevallen niet werden afgekoppeld vanwege stollingsproblematiek maar om andere redenen (transport, operatie, einde behandelduur). Bij geen van de patiënten waren er tekenen van citraat-accumulatie. Géén van de uitkomsten waren echter significant. Daarnaast kan er getwijfeld worden aan de betrouwbaarheid van het onderzoek, gezien het maar een kleine studie met een retrospectieve studieopzet betreft. Hierbij is niet duidelijk de vergelijking gemaakt tussen RCA-CRRT en UFH-CRRT. Ook werden alle CRRT-machines standaard na 30 uur gewisseld. Dit werd gedaan i.v.m. betere cytokineverwijdering en minder kans op ontstaan van micro-trombi in het filter. Door het vroeg wisselen van de filters is niet geheel duidelijk of de filters ook langer mee konden dan 30 uur, waardoor de gegevens minder betrouwbaar zijn.

In navolging op het hierboven beschreven onderzoek hebben Giani et al.⁷ in 2019 een onderzoek gedaan, waarbij zij naast de veiligheid van RCA-CRRT bij ECMO ook hebben gekeken naar filteroverlevingsduur van het

CRRT-circuit bij RCA-UFH in vergelijking met UFH antistolling bij CRRT gecombineerd met ECMO.

De studieopzet was retrospectief, waarbij data van de periode juni 2009 tot mei 2018 werden gebruikt. De studie vond plaats op de IC van het San Gerardo Hospital in Italië. Inclusiecriteria waren: leeftijd > 18 jaar, patiënten moesten worden behandeld met CRRT gekoppeld aan ECMO en patiënten hadden de diagnose ARDS. Exlusiecriteria waren: CRRT niet gekoppeld aan ECMO en niet volledige medische informatie.

Aan de hand van de toegepaste antistolling techniek werden patiënten onderverdeeld in de RCA-UFH groep of UFH groep. CRRT werd gekoppeld aan ECMO op vrijwel dezelfde wijze als bij het onderzoek van Shum et al.⁸ Met het enige verschil dat de calciumpomp werd toegediend op de terugvoerende lijn van de CRRT voor het membraan van de ECMO en niet na het membraan via een CVL (figuur 2).



Figuur 2: Giani et al. 2019 Koppeling RCA-CRRT aan ECMO-circuit

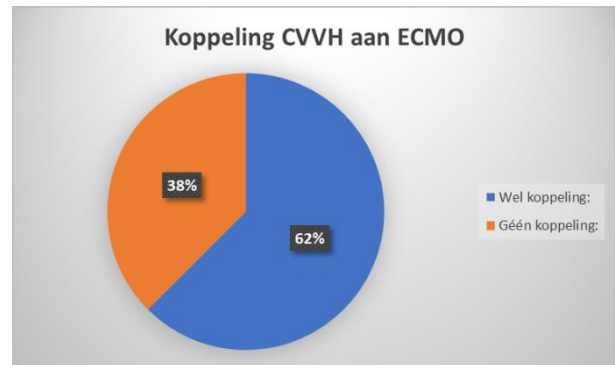
113 patiënten met ARDS werden behandeld met aan VV-ECMO, waarvan 48 patiënten (44%) CRRT moesten ondergaan. 22 patiënten zaten in de RCA-UFH groep en 15 patiënten in de UFH groep. De overige 11 patiënten ondergingen beiden therapieën op verschillende momenten tijdens IC-opname.

Uit dit onderzoek zijn wel een aantal interessante en significante resultaten gekomen. De snelheid van filterstolling was groter in de UFH-groep in vergelijking met de RCA-UFH groep. Waarbij ze een statistisch significante toename van de levensduur van het filter zagen bij de RCA-UFH groep (56 uur) in vergelijking met de UFH-groep (50 uur) $P < 0,001$. Dit werd bevestigd bij de groep patiënten die beiden therapieën hebben ondergaan. Wanneer RCA werd toegevoegd moesten filters minder snel vervangen worden. (12% vs 60%) $P < 0,001$. Verder zagen zij géén complicaties optreden als gevolg van citraat, waarbij calciumratio $< 2,5$ bleef bij alle patiënten. Ook zagen zij géén verschil in mortaliteit tussen de twee groepen. Als laatst is er een klein maar significant verschil gesignaleerd in de trombocyt en D-dimeer waarde tussen de twee groepen. Waarbij de gemiddelde trombocytewaarde ($110 \cdot 10^3/\mu\text{l}$) hoger lag in de RCA-UFH groep en de D-dimeer (2543 mg/dL) waarde lager lag in deze groep in vergelijking met de UFH-groep ($75 \cdot 10^3/\mu\text{l}$) (4830 md/dL), wat mogelijk de snellere filterstolling in de UFH groep verklaart. Kritisch punt bij dit onderzoek is dat het een kleine observationele studie betreft. Hiernaast nam de uiteindelijk gemiddelde levensduur van het filter van de CRRT niet significant toe in de RCA-UFH-groep, wat mogelijk te maken had met de frequentere electieve circuitwissel in deze groep i.v.m. het behalen van 72 uur behandelduur.

Praktijkonderzoek Enquête

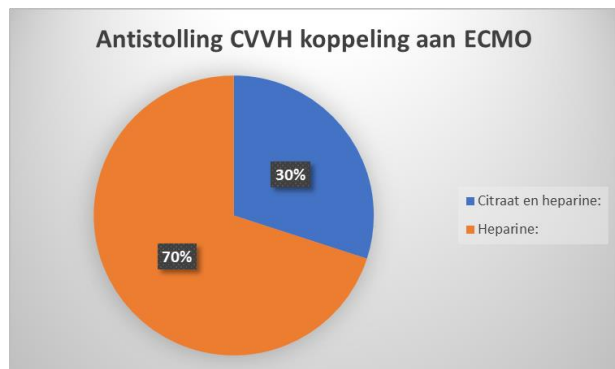
Met de enquête is onderzocht of er in de thoraxcentra koppeling van CVVH aan ECMO plaatsvindt en wat hierbij het antistollingsbeleid en de gemiddelde filteroverlevingsduur van de CVVH is. Van de 16 aangeschreven thoraxcentra passen 15 centra ECMO-behandeling toe. Van deze 15 centra, koppelen 10 centra de CVVH aan ECMO (figuur 3). Van de aangeschreven centra gaven 14 centra aan RCA als eerste keus antistolling te hanteren bij CVVH en 2 centra wisten niet welke antistollingsmethode werd

gehanteerd in hun centrum, mogelijk doordat deze enquêtes waren ingevuld door perfusionisten.



Figuur 3: Koppeling van CVVH aan ECMO in thoraxcentra in Nederland

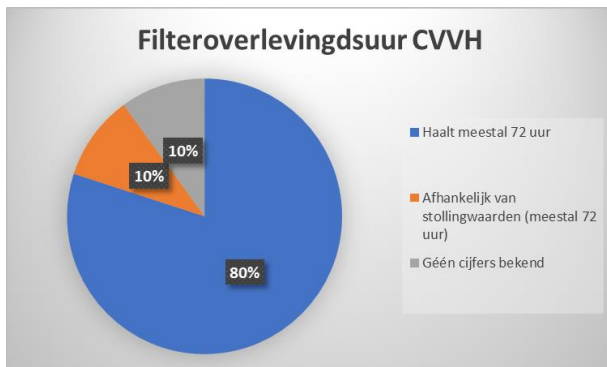
Ook al wordt citraat als eerste keus antistolling gehanteerd bij CVVH, kiezen de meeste centra ervoor om bij koppeling van CVVH aan ECMO het antistollingsbeleid toch aan te passen. In 7 centra wordt bij koppeling van CVVH aan ECMO, UFH als antistolling gegeven en bij 3 centra worden zowel RCA als UFH gegeven als antistollingsmiddel (figuur 4).



Figuur 4: Antistollingsbeleid bij koppeling CVVH aan ECMO in thoraxcentra in Nederland

De centra die het antistollingsbeleid aanpassen bij koppeling van CVVH aan ECMO gaven aan dit te doen omdat er bij ECMO al UFH als antistollingsmiddel wordt gegeven en zij dit daarom voldoende achten, wanneer zij de CVVH koppelen aan ECMO. De vraag blijft hierbij of dit inderdaad voldoende is en of zij dit terugzien in de filteroverlevingsduur van de CVVH-machine? Van de 10 centra die CVVH koppelen aan ECMO, gaven 8 centra aan vrijwel altijd de 72 uur behandelduur te behalen. 1 centrum gaf aan géén cijfers hierover te hebben en één centrum gaf aan dat de filteroverlevingsduur

afhankelijk is van de stollingswaardes, maar meestal wel de 72 uur behaald (figuur 5).



Figuur 5: Gemiddelde filteroverlevingsduur CVVH gekoppeld aan ECMO in de thoraxcentra in Nederland

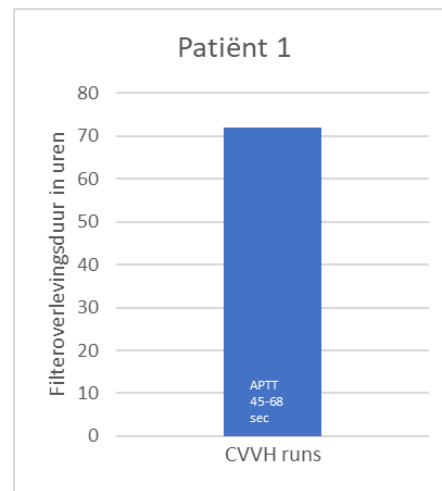
Eén centrum heeft in de enquête aangegeven dat zij eerst UFH als enige antistollingsmiddel gebruiken bij koppeling van CVVH aan ECMO, maar sinds kort toch RCA toevoegen bij CVVH gezien filters geregeld sneller sneuvelen dan na 72 uur. Exacte cijfers konden zij niet geven, maar sinds toevoeging van RCA halen filters van de CVVH-machines vrijwel altijd de 72 uur behandelduur.

Praktijkonderzoek Amsterdam UMC

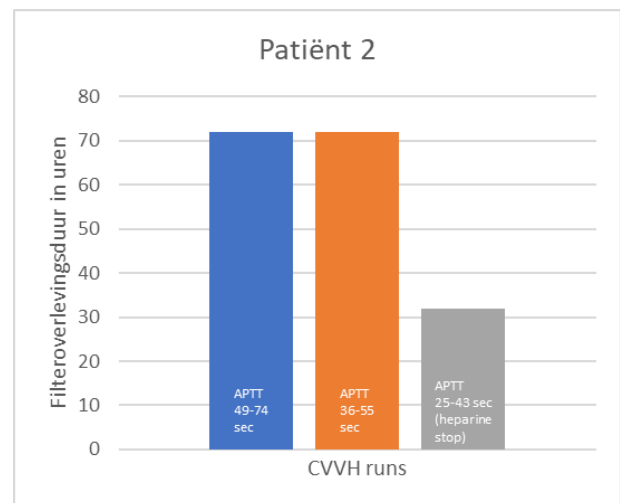
Sinds 1 september 2020 vindt er in het AUMC, locatie AMC, koppeling plaats van CVVH aan ECMO. De keus is gemaakt om RCA als eerste keus antistolling te hanteren bij CVVH en UFH als antistollingsmiddel te continueren voor het ECMO-membraan bij koppeling van CVVH aan ECMO.

Hierbij wordt hetzelfde antistollingsbeleid gehanteerd, dan wanneer separaat van elkaar CVVH en ECMO draaien. In de periode van 1 september t/m 1 november 2020 heeft bij 4 patiënten koppeling van CVVH aan ECMO plaatsgevonden. Opvallend was dat bij vrijwel alle patiënten de CVVH-machine 72 uur behandelduur behaalde. Bij sommige patiënten werd zelfs meerdere keren de 72 uur behandelduur behaald. Drie patiënten kregen zowel RCA als UFH als antistollingsmiddel. APTT tussen de 45-70 seconden werden nagestreefd. Eén patiënt (patiënt 3) kreeg geen UFH maar therapeutisch Fraxiparine als

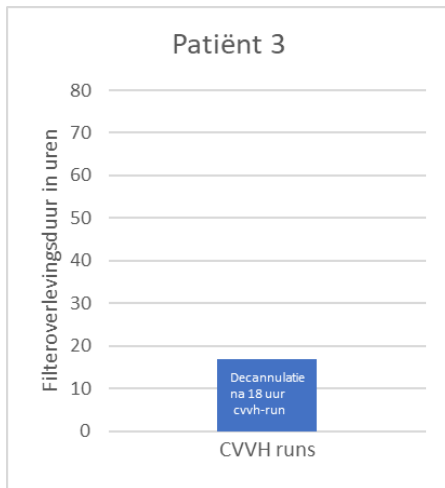
antistollingsmiddel voor ECMO in het kader van onderzoek. Van de totaal 7 runs bij 4 verschillende patiënten, hebben 4 CVVH-machines de 72 uur behandelduur behaald, 2 CVVH-machines zijn na 17 (patiënt 3) en 20 (patiënt 4) uur afgekoppeld i.v.m. decannulatie van de ECMO-canules en één machine is na 32 uur (patiënt 2) afgekoppeld i.v.m. oplopende drukken en tekenen van stolling. Opvallend hierbij was dat de heparine bij deze patiënt tijdelijk was gestaakt i.v.m. persisterende bloedingen uit de insteekopeningen van de ECMO-canules, waarbij maar een APTT tussen 25-43 seconden werd behaald. Hierbij lijkt dus wel een verband te zijn tussen APTT en filteroverlevingsduur.



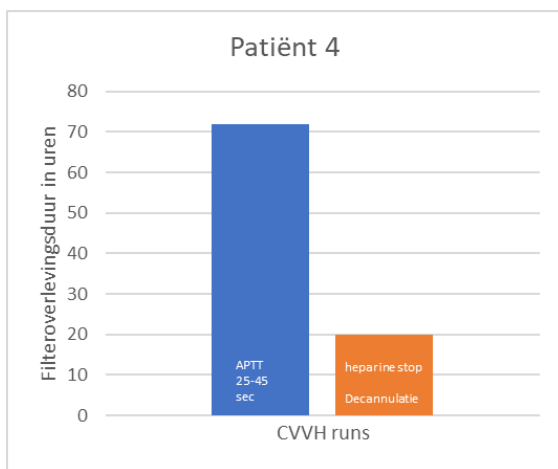
Figuur 6: Patiënt 1, praktijkonderzoek AUMC



Figuur 7: Patiënt 2, praktijkonderzoek AUMC



Figuur 8: Patiënt 3, praktijkonderzoek AUMC



Figuur 9: Patiënt 4, praktijkonderzoek AUMC

Discussie

In het literatuuronderzoek zijn twee retrospectieve onderzoeken gebruikt met beiden een redelijk kleine studieomvang. Grote gerandomiseerde onderzoeken zijn nog niet uitgevoerd m.b.t. dit onderwerp, waardoor er getwijfeld kan worden aan de betrouwbaarheid van het literatuuronderzoek. Uit het onderzoek van Giani et al.⁷ zijn wel een aantal interessante significante uitkomsten gekomen. Zo zagen zij een statistisch significante toename van de levensduur van het filter bij de RCA-UFH groep in vergelijking met de UFH groep, wat ook werd bevestigd bij de groep patiënten die beide therapieën hebben ondergaan. Echter nam de gemiddelde levensduur van het filter van de CRRT niet significant toe in de RCA-UFH-groep. Ook een interessante uitkomst is dat de

trombocytenwaarde hoger lag in de RCA-UFH groep en de D-dimeer waarde lager lag in deze groep in vergelijking met de heparinegroep. Wat mogelijk de snellere filterstolling in de heparine-groep verklaard.

Uit de enquête onder de thoraxcentra zijn géén duidelijke conclusies te trekken m.b.t. filteroverlevingsduur bij verschillende antistollings-strategieën. Vrijwel alle centra gaven aan dat het filter van de CVVH meestal de 72 uur behandelduur behaald. Hierin lijkt géén verschil te zitten tussen het gebruik van RCA gecombineerd met UFH in vergelijking met alleen UFH als antistollingsmiddel. Wel gaf één centrum aan het antistollingsbeleid bij koppeling van CVVH aan ECMO recent aangepast te hebben, gezien zij toch zagen bij alleen UFH als antistollingsmiddel dat CVVH-machines geregeld eerder verwisseld moesten worden dan 72 uur. Echter heeft geen centrum officiële cijfers kunnen geven over de filteroverlevingsduur van de CVVH, waardoor de cijfers als observatie beschouwd moeten worden en niet als harde cijfers kunnen worden gezien.

Het kleine praktijkonderzoek in het AUMC toonde aan dat RCA gecombineerd met UFH bij CVVH gekoppeld aan ECMO in de meeste gevallen de 72 uur behandelduur behaalde. Bij één patiënt is de CVVH eerder afgekoppeld i.v.m. stolling van het filter na 32 uur behandelduur. Hierbij lijkt wel een correlatie te zijn tussen de APTT-waarde en stolling van het filter. Op het moment van deze behandeling kreeg de patiënt tijdelijk géén heparine, maar alleen RCA voor de CVVH. Hiernaast betrof dit een Covid-patiënt. Bij deze patiëntengroep wordt veel hypercoagulabiliteit gezien, waardoor deze patiëntengroep lastig te vergelijken is met andere patiëntengroepen aan de ECMO. Ook dit was echter maar een zeer klein observationeel onderzoek zonder statistische analyse, waardoor het maar een lage bewijslast heeft. Hiernaast is er géén

vergelijking tussen RCA in combinatie met UFH en alleen UFH als antistollingsmiddel.

Conclusie

Uit het literatuuronderzoek kan geconcludeerd worden dat RCA in combinatie met UFH antistolling bij koppeling van CVVH aan ECMO de levensduur van het filter mogelijk kan verlengen in vergelijking met alleen UFH.

Uit het praktijkonderzoek kan géén harde conclusie worden getrokken of er een significant verschil is tussen RCA in combinatie met UFH in vergelijking met UFH als enige antistollingsmiddel.

Wel lijkt er in zowel het literatuuronderzoek als praktijkonderzoek een correlatie te zijn tussen stollingswaarden (APTT, trombocyten en D-dimeer) en filteroverlevingsduur van de CVVH-machine. Waarbij een hogere APTT-waarde en lagere D-dimeer waarde mogelijk een gunstiger effect hebben op de filteroverlevingsduur van de CVVH-machine.

Echter is onderzoek met hogere bewijslast nodig om een harde uitspraak te kunnen doen of RCA in combinatie met UFH een langere filteroverlevingsduur van de CVVH geeft in vergelijking met UFH als enige antistollingsmiddel bij CVVH gekoppeld aan ECMO. Wel heeft het onderzoek aangetoond dat toepassing van beiden antistollingsmiddelen een veilige behandelmethode is.

Aanbevelingen

Naar aanleiding van de onderzoeksgegevens kan geconcludeerd worden dat verder onderzoek met een hogere bewijslast nodig is om een harde conclusie te maken over de beste antistollingsmethode bij CRRT gekoppeld aan ECMO. Wel zou ik als toekomstig 'Renal Practitioner' de volgende aanbeveling willen doen naar de praktijk:

Blijven hanteren van het huidige antistollingsprotocol bij CVVH, waarbij RCA de eerste keus antistolling is en UFH alleen wordt

toegediend indien er een contra-indicatie voor RCA is. Dit protocol zal ook worden toegepast indien CVVH wordt gekoppeld aan ECMO. UFH blijft hiernaast als antistollingsmiddel gecontinueerd voor het ECMO-circuit. De calciumpomp wordt bij voorkeur aangesloten op een apart lumen van de CVL, 2^e keus is doormiddel van een kraantje op de terugvoerende lijn van de CVVH (voor het membraan van de ECMO).

Voordelen van deze aanbeveling zijn:

- (Mogelijk) langere filteroverlevingsduur van de CVVH en daardoor minder downtime.
- Eenduidig protocol, waarbij géén aanpassingen nodig zijn indien CVVH wordt gekoppeld aan ECMO. Dit voorkomt fouten.
- Minder kans op lucht in het systeem bij substitutievloeistof met citraat in vergelijking met bicarbonaat, waardoor veiliger.
- Mogelijk minder kans op stolling van ECMO-membraan door calciumpomp op een apart lumen van de CVL aan de sluiten.

Afkortingen

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

AKI: Acute Kidney Injury

AMC: Academisch Medisch Centrum

AUMC: Amsterdam Universitair Medisch Centrum

CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy

CVVH: Continue Venoveneuze Hemo Filtratie

ECPR: Extracorporeale cardiopulmonary resuscitation

ECMO: Extra Corporele Membraan Oxygenatie

IC: Intensive Care

RCA: Regional Citrate Anticoagulation

UFH: Unfractionated Heparin

Referenties

1. Thongprayoon, C., Cheungpasitporn, W., Lertjitbanjong, P., Aeddula, N. R., Bathini, T., Watthanasuntorn, K., Srivali, N., Mao, M. A., & Kashani, K. (2019). Incidence and Impact of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 981. <https://doi.org/10.3390/jcm807098>
2. Coughlin, M. A., & Bartlett, R. H. (2015). Anticoagulation for Extracorporeal Life Support. *ASAIO Journal*, 61(6), 652–655. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000000273>
3. Legrand, M., Darmon, M., Joannidis, M., & Payen, D. (2012). Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Medicine*, 39(1), 101–108. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2706-x>
4. Borg, R., Ugboma, D., Walker, D.-M., & 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. *Journal of the Intensive Care Society*, 18(3), 184–192. <https://doi.org/10.1177/1751143717695835>
5. Brandenburger, T., Dimski, T., Slowinski, T., & Kindgen-Milles, D. (2017). Renal replacement therapy and anticoagulation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 31(3), 387–401. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.08.005>
6. Schilder, L., Nurmohamed, S. A., Bosch, F. H., Purmer, I. M., den Boer, S. S., Kleppe, C. G., Vervloet, M. G., Beishuizen, A., Girbes, A. R. J., ter Wee, P. M., & Groeneveld, A. B. J. (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*, 18(4), . <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0472-6>
7. Giani, M., Scaravilli, V., Stefanini, F., Valsecchi, G., Rona, R., Grasselli, G., Bellani, G., Pesenti, A. M., & Foti, G. (2020). Continuous Renal Replacement Therapy in Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO Journal*, 66(3), 332–338. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001003>
8. Shum, H.-P., Kwan, A. M.-C., Chan, K.-C., & Yan, W.-W. (2014). The Use of Regional Citrate Anticoagulation Continuous Venovenous Hemofiltration in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO Journal*, 60(4), 413–418. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000000085>
9. Amphia Ziekenhuis, Amsterdam UMC locatie VUMC en AMC, Catharina ziekenhuis, Erasmus MC, Haga ziekenhuis, Isala klinieken, Leids Universitair Medisch Centrum, Maastricht UMC, Medisch centrum Leeuwarden, Medisch Spectrum Twente, Onze Lieve Vrouwengasthuis, Radboud UMC, Sint Antonius Ziekenhuis, UMC Groningen, UMC Utrecht

Bijlage 1

Rol van Renal Practitioner n.a.v. dit onderzoek/implementatieproject

Voor de opleiding tot Renal Practitioner heb ik koppeling van CVVH aan ECMO geïmplementeerd op de IC van het AUMC. Het onderzoek naar antistollingsbeleid bij CVVH gekoppeld aan ECMO liep gelijktijdig, waarbij ik de eerste resultaten van het onderzoek ook mee heb kunnen nemen bij de implementatie.

Bij een implementatie en zeker bij deze implementatie, was te merken dat sommige collega's het erg spannend vonden om de CVVH te koppelen aan ECMO. Hierbij is het erg belangrijk om de onzekerheden bij collega's weg te nemen. Dit heb ik gedaan door het schrijven van een duidelijk protocol, het geven van klinische lessen en het maken van instructievideo's over de koppeling. Ook werden collega's gerustgesteld zodra zij wisten dat de perfusionist aanwezig is bij aan/afkoppelen. Dit vind ik daarom ook een heel belangrijk punt om als toekomstig practitioner mee te nemen. Zoveel mogelijk onzekerheden bij collega's wegnemen. Dit begint met achterhalen waar behoeftes liggen bij collega's. Welke informatie missen zij, aan welke extra informatie hebben zij behoefte? Op deze manier kun je gericht scholing/trainingen gaan geven.

Verder vind ik het belangrijk om het simpel te houden. Informatie blijft beter hangen wanneer het op een simpele manier wordt overgedragen. Natuurlijk zijn niet alle onderwerpen simpel, maar je moet dingen niet moeilijker maken dan ze zijn.

Bij de implementatie van CVVH aan ECMO hebben wij als projectgroep er daarom bewust voor gekozen om het huidige antistollingsprotocol van CVVH te blijven hanteren wanneer CVVH wordt gekoppeld aan ECMO. Voordeel hiervan is dat er niet weer een nieuw protocol ingevoerd moet worden en het voorkomt daardoor ook fouten. Hiernaast is uiteindelijk ook uit het onderzoek gebleken dat citraat in combinatie met heparineantistolling mogelijk een langere filteroverlevingsduur geeft van de CVVH. Het protocol kan daarom ook nu zo gecontinueerd worden.

Algemene taken/rollen Renal Practitioner

1^e jaar:

In het eerste jaar zal mijn prioriteit liggen bij duidelijkheid scheppen over de functie en het creëren van draagvlak onder verpleegkundigen, artsen en leidinggevenden. Een eerste vereiste hiervoor is dat de taken en verantwoordelijkheden van de Renal Practitioner duidelijk omschreven zijn. Omdat het een geheel nieuwe functie is bij mij op de afdeling ben ik samen met mijn collega Renal Practitioner bezig met het opstellen van een functieprofiel waarin taken, maar ook punten als waardering en facilitering van tijd, worden beschreven. Hierbij zullen we de verwachtingen en wensen van het management en de verantwoordelijke intensivist meenemen.

Naast het opstellen van het functieprofiel is het erg belangrijk om de functie uit te gaan dragen. Dit wil ik gaan aanpakken door het geven van klinische lessen over verschillende renale onderwerpen, maar ook over de functie. Hiernaast wil ik ook bed-side teaching gaan doen. Hierbij vind ik het belangrijk om eerst uit te zoeken over welke onderwerpen behoefte is naar extra scholing/instructies. Hiernaast vind ik het belangrijk dat ik laagdrempelig benaderbaar ben en collega's mij durven aan te spreken of mij bij bepaalde casussen/therapieën om advies durven vragen.

Naast het creëren van draagvlak en het uitdragen van de functie wil ik samen met mijn collega Renal Practitioner en de werkgroep CVVH een start gaan maken met een nieuw scholingsplan voor IC-verpleegkundigen en nieuwe collega's. Deze training heeft revisie omdat het lesmateriaal verouderd is en omdat er vanuit de studenten meer behoefte naar theoretische kennis is. Er is ook vraag naar extra scholing voor IC-verpleegkundigen en fellows. Het eerste doel is om inzichtelijk te

maken waar de behoefte ligt vanuit het team. Met behulp van deze resultaten zullen wij een scholingsplan voor de IC-verpleegkundigen en artsen opzetten.

Langere termijn:

Nieuwe projecten en implementaties vergen veel tijd. Bovengenoemde doelen/taken wil ik zoveel mogelijk in het eerste jaar behalen.

Hieronder heb ik een aantal doelen opgesteld voor de langere termijn, al zullen sommige doelen zowel gelden voor de korte als lange termijn.

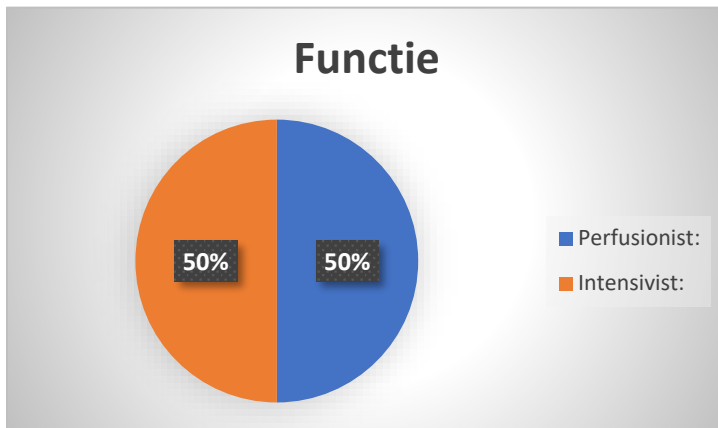
- Scholing en organiseren symposia: Denk hierbij aan bijscholingsdagen voor collega's, maar ook mini symposia of thema-avonden over renale onderwerpen. Dit in samenwerking met mijn collega Renal Practitioner en evt. met andere centra.
- Innovatie projecten en implementatie: Denk aan implementatie van nieuwe protocollen, handelingen, aanschaf nieuwe CVVH machines enz.
- Up to date houden van huidige protocollen
- Eigen ontwikkeling en deskundigheid: Mijn eigen ontwikkeling en deskundigheid zal ik op peil houden door het lezen/bestuderen van de nieuwste literatuur, bijwonen van congressen c.q. symposia en netwerken met collega (Renal Practitioners) uit andere ziekenhuizen. Hiernaast houd ik dit op peil door het geven van scholingen (ook buiten het ziekenhuis, bv bij de opleiding Master Critical Care). Door het geven van deze scholingen en voorbereiden zal ik ook mijn eigen deskundigheid blijven bevorderen.

Bijlage 2

Uitkomsten Enquête Thoraxcentra in Nederland

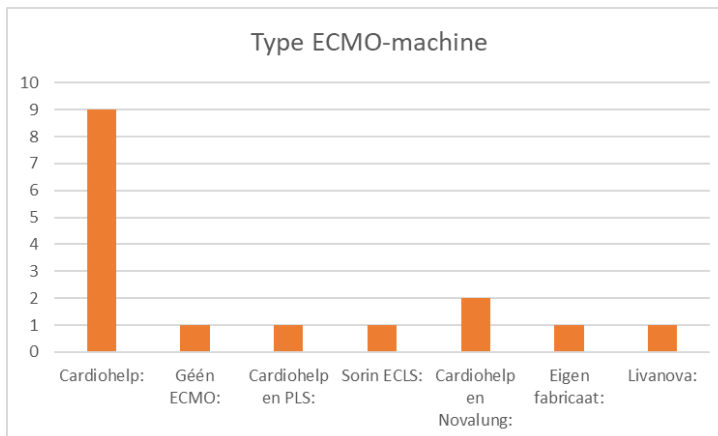
Vraag 1:

Wat is uw functie?



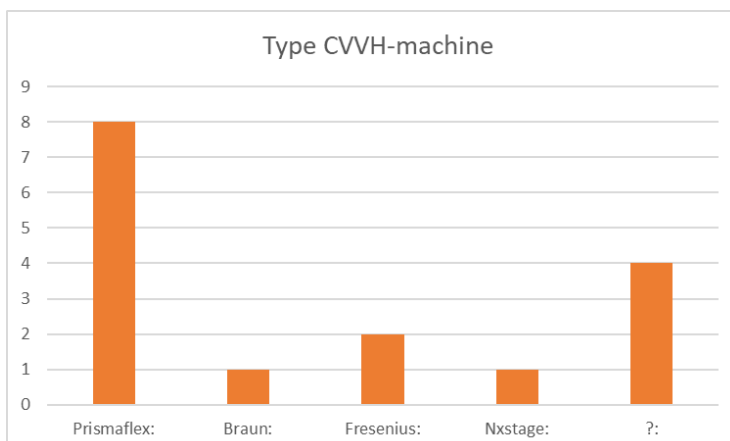
Vraag 2:

Gebruikt u ECMO in uw kliniek, en zo ja welk type/fabrikant?



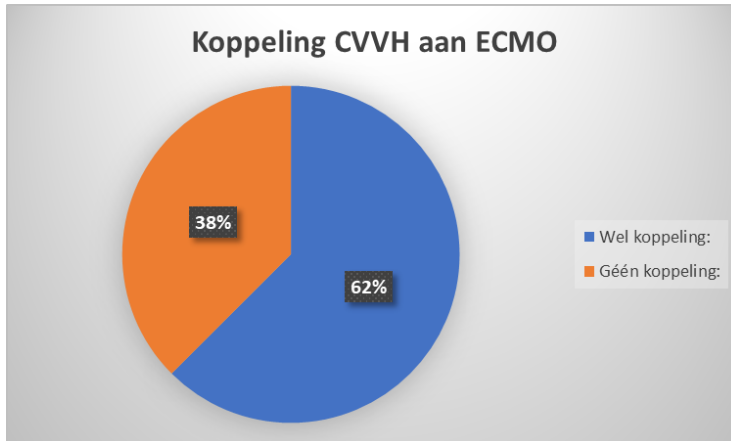
Vraag 3:

Gebruikt u CVVH in uw kliniek, en zo ja welke type/fabrikant?



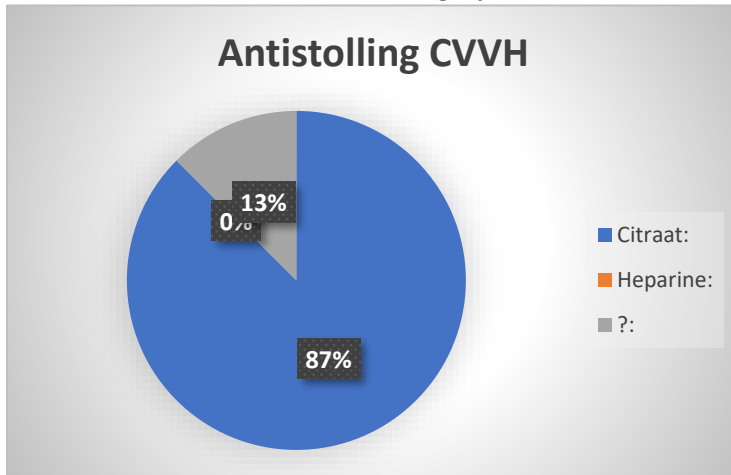
Vraag 4:

Wordt de CVVH gekoppeld aan ECMO in uw kliniek?



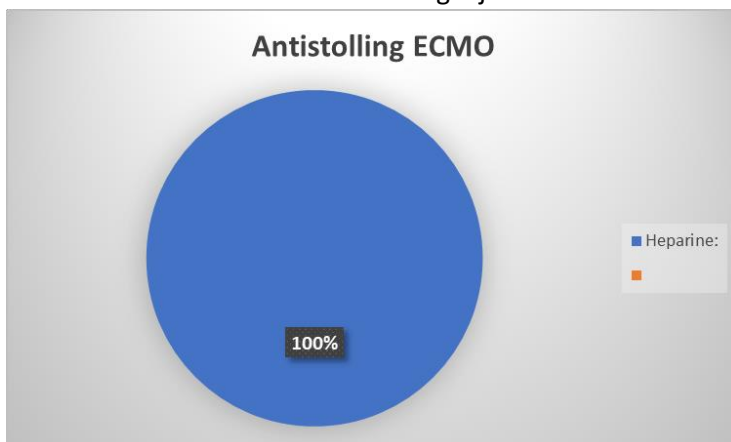
Vraag 5:

Wat is de eerste keus van antistolling bij CVVH in uw kliniek?



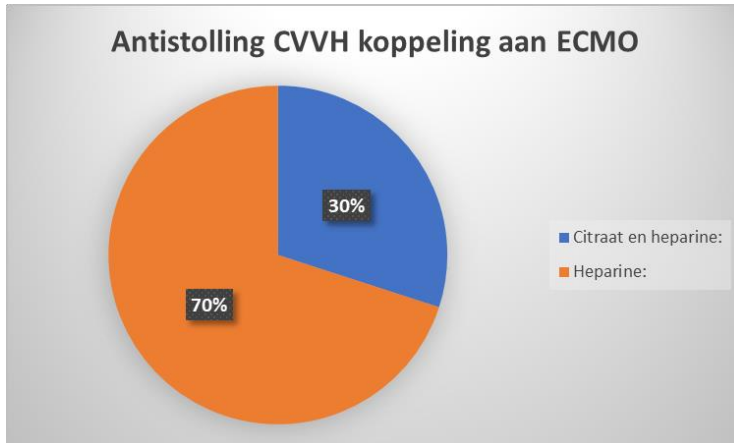
Vraag 6:

Wat is de eerste keus van antistolling bij ECMO in uw kliniek?



Vraag 7:

Welke antistollingsmiddelen worden er toegediend indien de CVVH aan de ECMO gekoppeld is?



Vraag 8:

Wat is de gemiddelde filteroverlevingsduur van de CVVH, wanneer CVVH is gekoppeld aan ECMO?

