

't Filter stagneert, welke antistolling prevaleert?

Een retrospectief onderzoek naar verschillende antistollingsmethoden bij COVID-19 patiënten aan nierfunctievervangende therapie.

D. van der Last – de Rijk^A, P.M. Klooster^B, P. van Vliet^C, A. Mordhorst^D, januari 2023

^A Renal Practitioner i.o. Haaglanden Medisch Centrum

^B Internist-intensivist Haaglanden Medisch Centrum

^C Neuroloog-intensivist Haaglanden Medisch Centrum

^D Zorgmanager Intensive Care Haaglanden Medisch Centrum

Haaglanden Medisch Centrum is een topklinisch ziekenhuis met drie locaties. De Intensive Care telt maximaal 22 bedden en is verdeeld over twee locaties.

Nierfunctievervangende therapie werd ten tijde van van dit onderzoek toegepast door middel van Continue Venovenueze Hemofiltratie (CVVH). In 2019 werden in totaal 63 behandelingen uitgevoerd met een totaal aantal behandeldagen van 381. In 2020 werden in totaal 57 behandelingen uitgevoerd met een totaal aantal behandeldagen van 323. In 2021 werden in totaal 43 behandelingen uitgevoerd met een totaal aantal behandeldagen van 227.

Abstract

Achtergrond: Vanaf circa maart 2019 was er sprake van uitbraak van een nieuw virus: COVID-19, veroorzaakt door SARS-CoV-2 virus. Over het algemeen wordt bij patiënten met COVID-19 een verhoogde stollingsneiging gezien: een hypercoagulabele staat. Hypercoagulabiliteit zorgt voor een toename van stolling in het extracorporele circuit alsook in het filter, bij patiënten die een tijdelijke overname van de nierfunctie behoeven (CRRT). Er is hierbij beperkte literatuur beschikbaar waarin verschillende antistollingsmethoden met elkaar worden vergeleken bij COVID-19 patiënten die nierfunctievervangende therapie nodig hebben.

Doelstelling: Retrospectief het effect van gebruikte antistollingsmethoden bij COVID-19 patiënten aan de nierfunctievervangende therapie onderzoeken, met als uitgangswaarde filterduur bij verschillende antistollingsmethoden. Hieruit aan aanbeveling formuleren om mogelijk de filterduur bij COVID-19 patiënten te optimaliseren.

Vraagstelling: Verbeterd heparine-antistolling de CRRT-filterduur bij COVID-19 patiënten in vergelijking met citraat-antistolling?

Methode: In een singlecenter retrospectief statusonderzoek van februari 2019 tot en met december 2021 zijn alle patiënten met bewezen COVID-19 waarbij nierfunctievervangende therapie toegepast werd, primair geïnccludeerd in dit onderzoek. Retrograad werden data zoals leeftijd, geslacht, gewicht, aantal gebruikte filters en bepaald medicijngebruik verkregen, die werden geanalyseerd met SPSS. Nierfunctievervangende therapie vond plaats middels NxStage System One. De standaard modaliteit in het HMC was citraat-postdilatatie.

Resultaten: In totaal werden 98 filters geanalyseerd. De gemiddelde filterduur voor citraat (N=63) was 39.7 uur (SE 3.0), voor heparine (N=18) 36.6 uur (SE 4.8), voor citraat + heparine (N=7) 36.9 uur (SE 7.6), heparine + predilutie (N=9) 41.3 uur (SE 9.8) en voor predilutie (N=1) 7.1 uur: $p=0.697$.

Conclusie: In de resultaten van dit onderzoek is geen significant verschil gevonden in filterduur onder verschillende antistollingsmethoden.

Achtergrond

Vanaf circa maart 2019 was er sprake van uitbraak van een nieuw virus: COVID-19, veroorzaakt door SARS-CoV-2 virus. Dit zorgde voor enorme piekbelastingen op alle intensive cares ter wereld, zo ook in Nederland. Patiënten met COVID-19 hebben voornamelijk longproblemen, maar gezien het een systemische aandoening betreft, kunnen alle organen aangedaan zijn (Abou-Ismaïl et al., 2020). Ongeveer 30% van alle intensive care patiënten met COVID-19 ontwikkelt acute nierinsufficiëntie, waarbij nierfunctie vervangende therapie vaak nodig is (Valle et al., 2020).

Over het algemeen wordt bij patiënten met COVID-19 een verhoogde stollingsneiging gezien: een hypercoagulabele staat. De precieze mechanismen waardoor de hypercoagulabele staat ontstaat, zijn nog niet volledig opgehelderd. Er is in elk geval sprake van veneuze stase door bedlegerigheid tijdens kritiek ziek zijn en endotheelschade door binding van het virus aan endotheelcellen via angiotensine-2-receptoren. Door een infectie met COVID-19 ontstaat een ontstekingsreactie waarbij mediators vrij komen, die zorgen voor stimulatie van de stollingscascade (Iba et al., 2020; Kenny, 2020).

Hypercoagulabiliteit zorgt voor een toename van stolling in het extracorporele circuit alsook in het filter, bij patiënten die een tijdelijke overname van de nierfunctie behoeven. Deze stolling zorgt voor potentiële nadelen voor de patiënt, zoals onder andere bloedverlies via het extracorporele circuit en nieuwe invasieve handelingen. Deze situatie is bewerkelijk, een belasting voor zowel patiënt als IC professionals en bovenal potentieel vermijdbaar.

Antistolling van het circuit kan medicamenteus op meerdere manieren plaatsvinden, waarvan citraat en heparine voornamelijk gebruikt worden. Een eigenschap van citraat is dat het geïoniseerde calciumionen en magnesium bindt. Hiermee wordt het geïoniseerde calcium gebonden tot calciumcitraatcomplexen, zodat calcium als co-factor in de stollingscascade niet meer voor stolling zorgt. Heparine remt thrombine - stollingsfactor IIa- en factor Xa, waardoor omzetting van fibrinogeen in fibrine wordt geremd en stolling wordt voorkomen.

Er is beperkte literatuur beschikbaar waarin verschillende antistollingsstrategieën met elkaar worden vergeleken bij COVID-19 patiënten die nierfunctievervangende therapie nodig hebben. Een grote studie uit

2020 laat zien dat heparine als toevoeging aan citraat een langere filterduur geeft, echter heparine als enige vorm van antistolling is hierbij niet onderzocht (Valle et al., 2020). Volbeda et al. (2020) laten zien dat citraat en heparine gecombineerd zorgen voor evident langere filterduur. Shankaranarayanan et al. (2020) onderzochten wel heparine als enige antistolling. Hierbij wordt een kortere filterduur behaald dan alleen citraat als antistolling.

Uit deze studies blijkt dat niet geheel duidelijk is wat de meest optimale manier van antistolling is bij COVID-19 patiënten die nierfunctievervangende therapie behoeven. Tijdens nierfunctievervangende therapie is theoretisch een maximale filterlooptijd van 72 uur haalbaar. In de praktijk werd op basis van individuele gevallen een kortere filterduur geobjectiveerd. Het standaardprotocol zoals gehanteerd in het HMC bleek bij COVID-19 niet te voldoen. Ook werden tijdens de COVID-19 pandemie verschillende antistollingsmethoden in het HMC gebruikt. Deze keuze werd ingegeven door het ontbreken aan eenduidige afspraken in het protocol. Dit was de reden om hierover onderzoek op te starten. Na analyse van de uitkomsten, wordt vervolgens de huidige werkwijze eventueel geoptimaliseerd.

De volgende onderzoeksvraag werd hierbij opgesteld: *Verbetert heparine-antistolling bij COVID-19 patiënten de filterduur tijdens nierfunctievervangende therapie in vergelijking met citraat-antistolling?*

Hierbij is de hypothese dat citraat antistolling zorgt voor een langere filterduur dan heparine antistolling.

Citraat gecombineerd met heparine zorgt voor een langere filterduur dan alleen citraat of heparine antistolling.

Setting

Het hier beschreven onderzoek is uitgevoerd op de intensive care van het HMC. De intensive care telt maximaal 22 bedden, verdeeld over twee locaties. Locatie Westeinde bevindt zich in de Haagse binnenstad en telt 16 bedden. Er is plek voor maximaal 3 patiënten die nierfunctie vervangende therapie nodig hebben. Locatie Antoniushove bevindt zich in Leidschendam en telt 6 bedden, waar plek is voor maximaal 1 patiënt die nierfunctie vervangende therapie nodig heeft.

Method

Studiedesign en populatie

In een singlecenter retrospectief statusonderzoek van februari 2019 tot en met december 2021 zijn alle patiënten met bewezen COVID-19 waarbij nierfunctievervangende therapie toegepast werd, primair geïnccludeerd in dit onderzoek. De in- en exclusiecriteria zoals gehanteerd, zijn weergegeven in tabel 1.

Inclusiecriteria
Bewezen COVID-19 infectie + CRRT behandeling
Exclusiecriteria
Leeftijd <18 jaar
Contra-indicatie voor citraat of heparine

Tabel 1. Demografische patiëntgegevens

Retrograad werden gegevens van elke patiënt betreffende leeftijd, geslacht, lengte, gewicht, wel/geen gebruik van trombocytenuitremmers en gebruik van dexamethason verkregen. Het aantal gebruikte filters per patiënt werd tot een maximum van tien beperkt. Van elk filter werd de gebruikte antistolling, de filterlooptijd in uren, gebruik van nadroparine en de monitoring van antistolling door middel van laboratoriumuitslagen verkregen. De gegevens werden verkregen door middel van statusonderzoek in HiX (Patiënt Data Management Systeem).

Nierfunctievervangende therapie en monitoring

Nierfunctievervangende therapie werd uitgevoerd met de NxStage System One. De standaard modaliteit in het HMC was citraat-postdilatatie. Citraat werd gegeven in een concentratie van 13% met een streefconcentratie van 4mmol/L in het extracorporele circuit. Citraatdosering en bloed- en substitutiefLOW waren vastgesteld op basis van IBW (lengte-110) waarbij een filtratiedosis van 25ml/kg lichaamsgewicht nagestreefd werd. Er werd gebruik gemaakt van twee soorten substitutievloeistof: HF32BIC (bicarbonaat gebufferde vloeistof) en SH44Hep (ongebufferde vloeistof). Hierbij werd het bicarbonaat van de patiënt elke 6u via een arterieel bloedgas gemeten en zo werd in een bepaalde verhouding zakken gebruikt.

Laboratoriumonderzoek bestond voor patiënten met citraat antistolling uit viermaal daags een arterieel bloedgas ter controle van het bicarbonaat, het systemisch geïoniseerd calcium en trends van elektrolyten.

Daarbij werd eenmaal daags een laboratoriumbepaling uitgevoerd waarin volledig bloedbeeld, nierfunctie en elektrolyten + albumine werden bepaald. Postfilter calciumbepalingen vonden alleen op indicatie plaats, wat in praktijk betekende dat dit gedaan werd bij stollingsproblematiek.

Laboratoriumonderzoek bestond voor patiënten met heparine antistolling uit viermaal daags een arterieel bloedgas ter controle van elektrolyten en elke 12 uur een APTT controle, waarbij de streef APTT op ≤50 seconden is vastgelegd. Op indicatie werd ook een anti Xa spiegel afgenomen.

Gezien de frequente afnames van het postfilter geïoniseerd calcium en de APTT, is van deze specifieke metingen het gemiddelde tijdens de filterlooptijd berekend.

Primaire en secundaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat was filterduur per gebruikte antistollingsmethode. Secundaire uitkomstmaten waren filterduur afhankelijk van lengte, leeftijd, geslacht en wel of geen gebruik van zowel trombocytenaggregatieremmers als dexamethason.

Statistische analyses

Statistische analyses werden uitgevoerd in SPSS 26.0.1. Voor het berekenen van het verschil in filterduur tussen de gebruikte antistollingsmethoden werd een ANOVA-test gebruikt. Voor het berekenen van het verschil in filterduur tussen dichotome variabelen werd een t-test gebruikt. Voor het berekenen van de associatie tussen filterduur en continue variabelen werd lineaire regressie analyse gebruikt. In een multi-variate analyse werd gebruik gemaakt van univariate dan wel lineaire mixed models, waarbij correctie voor meerdere co-variabelen werd verricht. Statistische significantie werd gedefinieerd als $p < 0.05$.

Wetenschapscommissie

Dit onderzoek is goedgekeurd door de Raad van Bestuur van het HMC na indiening bij het wetenschapsbureau op 23 februari 2022.

Resultaten

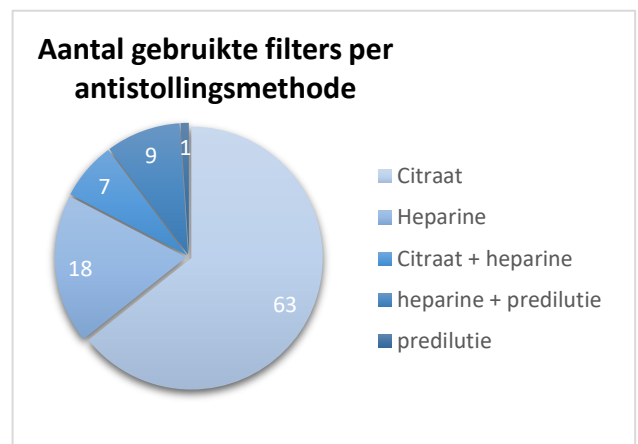
In totaal werden in de onderzoeksperiode 217 patiënten met COVID opgenomen. Hiervan kregen 17 patiënten nierfunctie vervangende therapie, die allen geïnccludeerd zijn. De demografische gegevens van deze patiënten zijn weergegeven in tabel 2.

Onderzoekspopulatie		N=17
Gemiddelde leeftijd in jaren		66.8 (SD 8.5)
Geslacht	Man (%)	9 (53 %)
	Vrouw (%)	8 (47%)
Gemiddelde lengte in cm		171.6 (SD 10.8)
Gemiddeld gewicht in kg		91.1 (SD 22.8)

Tabel 2. Demografische patiëntgegevens

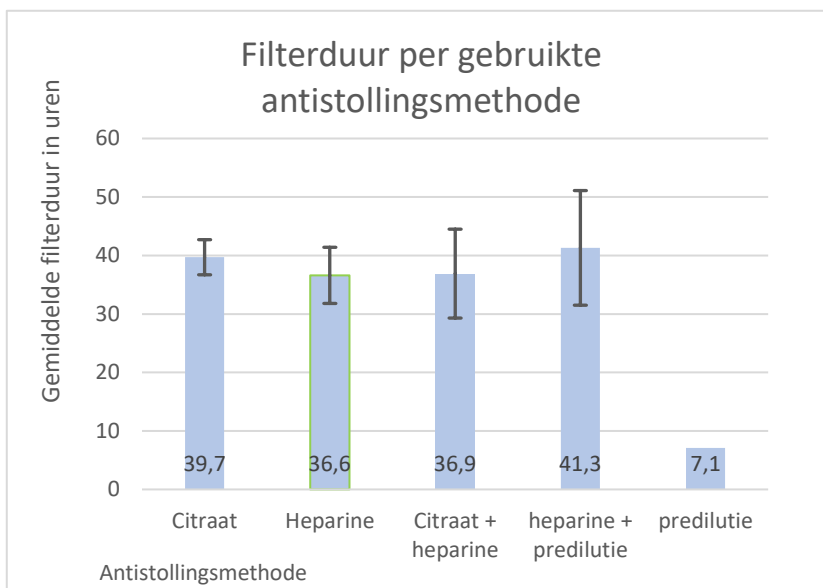
In totaal werden 98 filters geanalyseerd. Bij de meesten hiervan (N=63) was citraat de antistollingsmethode.

Verder werd gekozen voor heparine (N=18), citraat + heparine (N=7), heparine + predilutie (N=9) en predilutie (N=1). Deze verdeling is terug te zien in figuur 1. De gemiddelde filterduur voor citraat was 39.7 uur (SE 3.0), voor heparine 36.6 uur (SE 4.8), voor citraat + heparine 36.9 uur (SE 7.6), heparine + predilutie 41.3 uur (SE 9.8) en voor predilutie 7.1 uur (zie figuur 2). Bij deze analyses werden alle filters als één waarneming meegenomen, waarbij sommige patiënten met meerdere filters bijdroegen aan de analyses. Er werd hierbij geen significant verschil gevonden in gemiddelde filterduur tussen de verschillende antistollingsmethoden: $p=0.697$. Er is nogmaals een analyse gedaan bij deze populatie, echter werd een ander rekenmodel gebruikt. Per patiënt is de gemiddelde filterduur per antistollingsmethode geanalyseerd, in plaats van alle filters als één waarneming.



Figuur 1. Verdeling aantal filters per antistollingsmethode

Nu was de gemiddelde filterduur voor citraat (N=15) 33.9 uur (SE 5.1), voor heparine (N=4) 37.3 uur (SE 8.7), voor citraat + heparine (N=4) 37.3 uur (SE 7.6), voor heparine + predilutie (N=2) 41.1 uur (SE 0.4) en voor predilutie (N=1) 7.0 uur. Er werd hierbij opnieuw geen significant verschil gevonden: $p=0.606$. In een multivariate analyse waarbij leeftijd, geslacht, lengte en gewicht en medicijngebruik zijn meegewogen als co-variabelen, werd ook geen significant verschil gevonden in gemiddelde filterduur bij de verschillende antistollingsmethoden.



Figuur 2. Filterduur per gebruikte antistollingsmethode + SE

Als secundaire bevinding is tijdens de aparte analyse van de co-variabelen nog naar voren gekomen dat vrouwen een significant kortere filterduur bleken te hebben dan mannen ($p=0.001$). Zie tabel 3.

Geslacht	Gemiddelde filterduur (in uren, SE)
Vrouw (N=8, 34 filters)	28.4 (4.0)
Man (N=9, 64 filters)	44.2 (2.7)

Tabel 3. Filterduur afhankelijk van geslacht

De APTT bleek van invloed te zijn op de filteroverleving. Er werden twee analyses gedaan met betrekking tot de APTT op de filterduur: één in de gehele patiëntenpopulatie en deze was dus onafhankelijk van wel of geen heparinegebruik. De andere analyse vond plaats in de patiëntenpopulatie die alleen heparine of een co-vorm die heparine bevatte gebruikte. In de gehele populatie neemt, per 1 seconde stijging in de APTT, de filterduur af met 0.40 uur ($p=0.045$). In de groep die alleen heparine gebruikte neemt per 1 seconde stijging in de APTT de filterduur af met 0.12 uur ($p=0.695$).

Overigens werden bij geen van alle patiënten bloedingscomplicaties vastgesteld, gedurende de behandeling.

Conclusie

In de resultaten van dit onderzoek is geen significant verschil gevonden in filterduur onder verschillende antistollingsmethoden. De resultaten wezen verder uit dat er bij vrouwen een significant lagere filterduur werd gevonden dan bij mannen.

Discussie

In deze studie bleek dat er geen associatie was tussen filterduur bij nierfunctie vervangende therapie en de gebruikte antistollingsmethode. Wel bleek de gemiddelde filterduur bij vrouwen korter te zijn dan bij mannen. Deze uitkomst is opmerkelijk. In de reeds bestaande literatuur over dit onderwerp wordt gevonden dat heparine als antistolling op zichzelf niet zorgt voor langere filterduur. In alle gevonden literatuur wordt voor citraat gecombineerd met heparine wel evident een langere filterduur gevonden. Dit onderzoek kent een aantal beperkingen die gezorgd kunnen hebben voor dit verschil in resultaat. Allereerst de keuze voor de antistollingsmethode: deze werd niet door 'toeval' bepaald, maar door de behandelaar op basis van patiëntkarakteristieken. Zo kunnen er tal van invloeden zijn geweest op die keuze voor antistollingsmethode, die van invloed kunnen zijn geweest op deze studie. Bijvoorbeeld: patiënten die heparine kregen, hadden waarschijnlijk doorgaans een hogere antistollingsneiging dan patiënten die citraat kregen, gezien citraat het middel van 1^e keuze is. Bij citraat+heparine, zal dit nog meer het geval zijn geweest. Er zou ook geconcludeerd kunnen worden dat gelijke filterduur voor antistollingsmethode heparine en citraat+heparine wellicht toch beter werkt dan citraat, omdat die patiënten doorgaans meer stollingsproblemen zullen hebben gehad.

Een andere beperking is dat het aantal deelnemers aan dit onderzoek alsook de uiteindelijke aantal filters waarmee analyses zijn uitgevoerd, relatief laag in vergelijking met de reeds bestaande literatuur (Valle et al., 2020 & Shankaranarayanan et al. 2020).

De analysetechniek kan ook voor een verschil in uitkomst hebben gezorgd. Hoewel het uiteindelijk geen verschil maakte op welke manier er geanalyseerd werd, zijn in SPSS twee verschillende analyses uitgevoerd. De eerste was per patiënt elk filter analyseren en als zodanig als aparte waarneming laten meetellen. Hierbij moet dan gezegd worden dat patiënten -met wellicht specifieke kenmerken) met meerdere filters binnen een antistollingsmethode, dus meermaals meetellen in de analyse. Bij de tweede analyse is anders te werk gegaan. Hierbij werd per patiënt is de gemiddelde filterduur per antistollingsmethode geanalyseerd, in plaats van alle filters als aparte waarneming. Gezien het aantal patiënten al wat laag is en dit zou zorgen voor nog minder aantallen voor de uiteindelijke analyse. De kans dat er dan een significant verschil gevonden zou worden, werd hiermee nog kleiner.

Een andere verklaring voor het verschil in resultaat is de interpretatie van de filterstolling. In dit onderzoek is er uitgegaan van filterstolling wanneer het filter daadwerkelijk voortijdig (<72 uur) sneuvelde. Omdat dit onderzoek retrospectief is uitgevoerd en de data niet altijd goed werd bijgehouden in het EPD, waren andere oorzaken voor het vroegtijdig sneuvelen van het filter niet duidelijk. Andere factoren die van invloed zijn kunnen geweest zijn bijvoorbeeld verzadiging, maar ook het laat reageren op alarmen van de NxStage kan hebben bijgedragen aan stolling. Reageren op alarmen van de machine ten tijde van COVID was sowieso verlaat: de verpleegkundige moest immers soms volledige isolatiemaatregelen toepassen alvorens de machine te kunnen bedienen. Het vroegtijdig sneuvelen van het filter kan dan ook te maken hebben met langdurige stilstand van het extracorporele circuit dan met daadwerkelijke stollingsproblematiek bij de patiënt.

APTT was van invloed op de filterduur en ook deze resultaten zijn opmerkelijk te noemen. Er werd onderzoek gedaan in de gehele populatie naar de invloed van APTT alsook bij patiënten die alleen heparine gebruikten. Normaliter zorgt een hogere APTT voor minder stolling en dus potentieel voor langere filterlooptijd. In de gehele populatie werd, terwijl de APTT steeg, een kortere filterduur gevonden. De verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat patiënten die frequente stollingsproblemen in het filter vertoonden, een hogere streefAPTT hadden. In de populatie die alleen heparine of een co-vorm die heparine bevatte werd ook een afname in filterlooptijd gezien, terwijl de APTT steeg. Dit effect was wel iets minder uitgesproken en niet statistisch significant, maar kan niet worden verklaard.

Er werd een duidelijk significant verschil in filterduur tussen mannen en vrouwen gevonden. De filterduur bij vrouwen was gemiddeld een stuk korter dan bij mannen. Hierbij is wel van belang te melden dat een patient met meerdere filters, bij gedragen kan hebben aan het gemiddelde. Dit kon niet worden verklaard.

Aanbevelingen

De populatie en het aantal onderzochte filters in dit onderzoek waren relatief klein. Dat kan ervoor gezorgd hebben dat de algemene populatie onvoldoende gerepresenteerd werd en de betrouwbaarheid niet toereikend genoeg is. De onderzoeken van Valle et al., 2020, Volbeda et al., 2020 en Shankaranarayanan et al., 2020, laten allen een langere filteroverleving zien bij COVID-19 patiënten tijdens nierfunctievervangende therapie. Het aantal filters wat hierin onderzocht werd was weliswaar groter, echter alle studies zijn retrospectief en in de beginfase van COVID-19 uitgevoerd. Daarom luidt de aanbeveling om alsnog met citraat antistolling te starten, tenzij het filter <24u overleeft, dan overwegen heparine toe te voegen. Op deze wijze wordt als eerste de veiligste en meest efficiënte methode gekozen, zonder de risico's van heparine voor de patiënt.

Om een grotere toepasbaarheid te bereiken, kan dit onderzoek ook een opstap zijn en nog verder worden uitgebreid. De pathologie van COVID-19 komt voor een deel overeen met andere infectieuze pathologie, waarbij ook frequente stollingsproblematiek kan worden gezien. Er zou hierbij dan specifiek gekeken moeten worden naar karakteristieke kenmerken van de patiëntenpopulatie in het HMC, om zo verder onderzoek op te starten.

Als laatste iets wat iets buiten de invloedssfeer van dit onderzoek valt, maar uiteraard is er ook aanvullend onderzoek nodig ten aanzien van de gehele stollingsproblematiek bij COVID-19 patiënten. Indien dit duidelijker is, kan een antistollingsmethode beter worden afgestemd.

Referenties

Abou-Ismaïl, M. Y., Diamond, A., Kapoor, S., Arafah, Y., & Nayak, L. (2020). The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis Research*, 194, 101–115. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>

Arnold, F., Westermann, L., Rieg, S., Neumann-Haefelin, E., Biever, P. M., Walz, G., Kalbhenn, J., & Tanriver, Y. (2020). Comparison of different anticoagulation strategies for renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *BMC Nephrology*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02150-8>

Iba, T., Levy, J. H., Connors, J. M., Warkentin, T. E., Thachil, J., & Levi, M. (2020). The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Critical Care*, *24*(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>

Kenny, J.-E. (2020, 30 mei). COVID-19 Associated Coagulopathy: a contentious conundrum. PulmCCM. Geraadpleegd op 16 november 2021, van <https://pulmccm.org/review-articles/covid-19-associated-coagulopathy-a-contentious-conundrum/?source=email>

Shankaranarayanan, D., Muthukumar, T., Barbar, T., Bhasin, A., Gerardine, S., Lamba, P., Leuprecht, L., Neupane, S. P., Salinas, T., Shimonov, D., Varma, E., & Liu, F. (2020). Anticoagulation Strategies and Filter Life in COVID-19 Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *16*(1), 124–126. <https://doi.org/10.2215/cjn.08430520>

Valle, E. D. O., Cabrera, C. P. S., Albuquerque, C. C. C. D., Silva, G. V. D., Oliveira, M. F. A. D., Sales, G. T. M., Smolentzov, I., Reichert, B. V., Andrade, L., Seabra, V. F., Lins, P. R. G., & Rodrigues, C. E. (2021). Continuous renal replacement therapy in COVID-19—associated AKI: adding heparin to citrate to extend filter life—a retrospective cohort study. *Critical Care*, *25*(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03729-9>

Volbeda, M., Londema, M., van Meurs, M., Stegeman, C. A., Gansevoort, R. T., Berger, S. P., van der Voort, P. H. J., & Franssen, C. F. M. (2020). A Method to Improve Continuous Renal Replacement Therapy Circuit Survival Time in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients With Acute Kidney Injury. *Critical Care Explorations*, *2*(10), e0258. <https://doi.org/10.1097/cce.0000000000000258>

Bijlagen

Bijlage 1 – Restgegevens

Bijlage 2 – Rol van Renal Practitioner

Bijlage 3 – Goedkeuringsbrief Wetenschapsbureau

Bijlage 1 – Restgegevens

Addendum demografische gegevens: Gebruik van trombocytenuitstollingsremmers	
<i>Niet</i>	<i>Wel</i>
11	6

Verdeling gebruikte antistolling per filter per patiënt					
<i>Patient</i>	<i>Citraat</i>	<i>Heparine</i>	<i>Citraat + heparine</i>	<i>Heparine + predilutie</i>	<i>predilutie</i>
1.	1	3	1	0	0
2.	1	2	0	0	1
3.	2	0	3	0	0
4.	2	3	2	0	0
5.	0	0	1	0	0
6.	7	0	0	3	0
7.	4	0	0	0	0
8.	4	0	0	6	0
9.	1	0	0	0	0
10.	0	10	0	0	0
11.	2	0	0	0	0
12.	6	0	0	0	0
13.	4	0	0	0	0
14.	10	0	0	0	0
15.	10	0	0	0	0
16.	5	0	0	0	0
17.	4	0	0	0	0

Gemiddelde filterduur per gebruikte antistollingsmethode per patient	
<i>Gebruikte antistollingsmethode</i>	<i>Gemiddelde filterduur (in uren, SE)</i>
Citraat (n=15)	33.9 (5.1)
Heparine (n=4)	37.3 (8.7)
Citraat + heparine (n=4)	37.3 (7.6)
Heparine + predilutie (n=2)	41.4 (0.4)
Predilutie (n=1)	7.0 (-)
<i>Statistiek: ANOVA-test voor verschil in filterduur tussen verschillende gebruikte antistollingsmethoden: p=0.606</i>	
<i>NB: Per patiënt is de gemiddelde filteroverleving per gebruikte antistollingsmethode uitgerekend en met dit gemiddelde is gewerkt. Nu telt één patiënt niet meermaals mee als hij/zij meerdere filters heeft gebruikt bij een specifieke antistollingsmethode.</i>	

Bijlage 2 – Rol van Renal Practitioner

Onderzoeksgerelateerd

Aan hand van de aanbevelingen vanuit dit onderzoek, wil ik graag verdere stappen gaan zetten. Er bestaat voor COVID-19 patiënten namelijk geen apart addendum in het protocol ten aanzien van antistolling tijdens nierfunctievervangende therapie. Hierdoor werd er veel gewoonweg geprobeerd. Dit onderzoek heeft wat richting gegeven aan wat op dit moment het beste lijkt. Mijn insteek is dat de volgende stap is dat er daadwerkelijk zo'n addendum gaat komen maar ook om misschien dit onderzoek verder uit te breiden. Andere patiëntgroepen die infectieus zijn en hierbij vaker een kortere filterduur hebben, kunnen bijvoorbeeld ook baat hebben bij een alternatieve antistollingsmethode. Het lijkt mij leuk om daar verder verdieping te gaan zoeken en vooral ook op afdelingsniveau kleine onderzoeken op te starten om te kijken of er meer richting gegeven kan worden aan het optimaliseren van de filterduur bij infectieuze patiënten.

Tijdbalk voor implementatie aanbevelingen	
Februari '23	<ul style="list-style-type: none">- Protocolwijziging overwegen voor COVID-19 patiënten<ul style="list-style-type: none">o Intensivisten informeren over huidig onderzoek- Addendum daadwerkelijk schrijven en aan protocol toevoegen
Maart '23	<ul style="list-style-type: none">- Inventariseren of er behoefte is aan extra addendum ten aanzien van optimaler antistollingsbeleid voor infectieuze patiëntenpopulatie- Eventueel onderzoek opzetten naar aanleiding van bovenstaande

Algemeen

De renal practitioner is een IC-verpleegkundige met aanvullende specialisatie, in dit geval renale problematiek en nierfunctievervangende behandeling bij patiënten op de Intensive Care. In het HMC bestaat de nefrologie werkgroep uit twee intensivisten en twee renal practitioners. In de praktijk vindt ondersteuning plaats door middel van een groep van tien expertusers. Er is nog fors veel winst te behalen ten aanzien van de invulling van de functie van practitioner zoals beschreven in het HMC. Momenteel vindt frequent overleg plaats tussen practitionersgroep en intensivisten, om zo de 'gap' tussen de domeinen te verkleinen en elkaar beter te kunnen ondersteunen en aanvullen. Vanuit de praktijk krijgen we signalen dat er vooral op het gebied van kennis van de verpleegkundigen, nog veel winst te behalen is en dat er veel behoefte is aan bedside teaching en anderszins uitbreiding van de kennis. Omdat mijn missie is dat we elkaar altijd moeten helpen en mijn visie hierbij is dat er maatwerk geleverd moet worden, is mijn plan om dat als eerste op te gaan pakken in de praktijk. Tijdens de opleiding is hier al zeer veel aandacht aan besteed, dus er is een goede basis gelegd. Hierbij moet de kanttekening geplaatst worden, dat de aandacht hierbij vooral lag op implementatie- en gebruik van nieuwe dialyseapparatuur, maar er zijn uiteraard nog veel meer mogelijkheden om verdieping aan te brengen. Hierbij kan de focus liggen op zaken die niet per se 'machine gerelateerd' zijn zoals bijvoorbeeld interpretatie van nierfunctiestoornissen en preventie van renal failure.

De functie van de renal practitioner kan worden opgedeeld in drie kerntaken, namelijk patiëntenzorg, kwaliteit en deskundigheidsbevordering. Het doel is om als 'junior' practitioner eerst de eigen expertise te laten groeien op microniveau. Om deze reden is vooral microniveau uitgebreid beschreven en zal de focus hier vooral liggen op het versterken van de plaats en positie op de afdeling. Met betrekking tot zowel meso- als macroniveau dienen nog concretere plannen te worden opgesteld, echter dit zal verder in de tijd liggen.

Microniveau

Patiëntenzorg

Dit omvat onder andere het initiëren, uitzetten, uitvoeren en evalueren van een behandelstrategie voor patiënten binnen het aandachtsveld

Hierbij fungeert de renal practitioner (afdeling overstijgend) als vraagbaak voor verpleegkundigen en medici bij complexe en/of problematische, aandachtsveld georiënteerde onderwerpen;

Daarbij signaleert de renal practitioner knelpunten in de zorg, bespreekt dit op de eigen afdeling met de intensivisten en/of bespreekt dit gezamenlijk met de afdelingsleiding bij afdeling overstijgende knelpunten.

Kwaliteit

De renal practitioner levert een bijdrage aan kwaliteit van zorg ten aanzien van het aandachtsveld op de eigen afdeling en binnen het IC-netwerk. De renal practitioner neemt deel aan (wetenschappelijke) kennisuitbreiding, ontwikkeling en wetenschappelijk onderzoek. De renal practitioner beoordeelt nieuwe ontwikkelingen op

gebied van het aandachtsveld op relevantie voor de praktijk. De renal practitioner maakt en implementeert voorstellen voor beleid en protocollen en het actualiseren daarvan, binnen het aandachtsveld.

Deskundigheidsbevordering

De renal practitioner zorgt voor een deskundigheidsbevordering op voor met name (IC-) verpleegkundigen en arts-assistenten binnen de eigen en andere afdelingen. Hiertoe behoort onder andere het ontwikkelen, organiseren en geven van (bij) scholingen, vaardigheidstrainingen en instructiedagen voor met name (IC-) verpleegkundigen en arts-assistenten toe. Ook deelname aan het kennisteam van het eigen aandachtsveld binnen het IC-netwerk hoort hierbij.

Concrete voorstellen per kerntaak beschreven	
Kerntaak	Concrete voorstellen
Patiëntenzorg	<ul style="list-style-type: none"> - Er vindt minimaal één keer per maand scholing plaats, door middel van bijvoorbeeld casusbespreking, met intensivist en practitioners ten behoeve van kennisvergroting. Hierbij is er ook ruimte voor expertusers om deel te nemen. - De renal practitioner is minimaal één keer per maand aanwezig tijdens het multidisciplinair overleg zoals georganiseerd in het HMC. - Er is altijd minimaal één renal practitioner tijdens intensivistenoverleg aanwezig.
Kwaliteit	<ul style="list-style-type: none"> - Er is behoud van minimaal twee kantoordagen per maand met zo nodig laagdrempelig uitbreiding hiervan ten aanzien van het kunnen verdiepen in vakliteratuur en/of nieuwe ontwikkelingen op het gebied van nefrologie. - Minimaal eens per twee maanden één dagdeel besteden aan het doornemen van de protocollen in het beheer van de nefrologie groep en hier zo nodig aanpassingen in verrichten in overleg met intensivist.
Deskundigheidsbevordering	<ul style="list-style-type: none"> - Er vindt minimaal één keer per maand scholing op maat aan IC verpleegkundigen (i.o.) plaats door middel van bedside teaching, een klinische les of praktische vaardigheden training. - Algemene of basale onderwerpen zoals uitleg van dialyse modaliteit/nierfunctie/lijnmanagement, worden door middel van digitale klinische lessen behandeld en geplaatst op het intranet van het HMC. - Er is een wens tot grotere betrokkenheid van de expertusers. Momenteel wordt in overleg met hen een agenda opgemaakt over punten ter bespreking. Hierna zal een vergadering/meeting worden gepland, waarin dit besproken zal worden. Hieruit zullen concrete actiepunten komen, die vervolgens worden doorgevoerd.
<i>Voor alle bovenstaande voorstellen geldt dat het doel is dat deze binnen 12 maanden na het afronden van de opleiding gerealiseerd zijn.</i>	

Meso-macroniveau – Door het grote project wat tijdens de opleiding werd uitgevoerd, zijn er reeds veel contacten gelegd met practitioners uit de regio en ook met de leveranciers en firma's. Met practitioners is vooral gesproken over invulling van de protocollen in de verschillende ziekenhuizen alsook de manier waarop de practitioners zorgen voor bekwame IC verpleegkundigen. Ook is bijvoorbeeld overlegd over indicatiestelling ten aanzien van nierfunctievervangende therapie en over dosering van bepaalde medicamenten gedurende behandelingen. Firma's en leveranciers worden frequent door mij benaderd bij vraagstukken, onduidelijkheden alsook voor klachten. Het doel hiervan is om deze contacten vooral voort te zetten en eventuele vraagstukken ook buiten HMC te plaatsen, om tunnelvisie te beperken.

Het bezoeken van nationale en internationale symposia is een grote wens, om nog verder buiten de kaders te kunnen en durven denken, wat voor mij persoonlijk samen hangt met brede kennis van zaken.

Bijlage 3 – Goedkeuringsbrief Wetenschapsbureau



HMC
T.A.V. Peter van Vliet
Intensive care
Postbus 432
2501 CK 'S-GRAVENHAGE

Betref: goedkeuringsbrief HMC nummer:2022-008 COVID_CRRT_FILTER
Referentie: 2022-008
Datum: 22-02-2022

T 088 979 1626

E wetenschapsbureau@landsteiner.nl

Geachte heer van Vliet,

In het kader van de procedure advisering lokale uitvoerbaarheid van wetenschappelijk onderzoek in HMC (Haaglanden Medisch Centrum) is het onderzoek met de titel "Filteroverleving en antistolling bij COVID-19 patiënten aan de CRRT (COVID_CRRT_FILTER)" op de hieronder genoemde punten beoordeeld en goedgekeurd, namelijk:

- de begroting (Planning & Control);
- het ongetekende contract (jurist); n.v.t.

De studie is kostenneutraal voor HMC.

Op grond hiervan gaat de Raad van Bestuur akkoord met de uitvoering van dit onderzoek in het HMC waarbij u zich dient te houden aan de gedragsregels zoals beschreven in de researchcode. Het is de verantwoording van de onderzoeker om het lokale studieteam te informeren over de researchcode. Deze staat in Castor SMS en is terug te vinden op Zenya.

Medisch-wetenschappelijk onderzoek dient te allen tijde plaats te vinden conform het onderzoeksprotocol. Wijzigingen in het onderzoeksprotocol, hoe minimaal ook, dienen als amendement te worden voorgelegd aan de bevoegde externe toetsingscommissie. Daarnaast moeten amendementen ingediend worden bij het wetenschapsbureau voor accordering door de raad van bestuur.

De Raad van Bestuur verwacht dat u gedurende het onderzoek aan het begin van het kalender jaar een voortgangsrapportage indient bij het wetenschapsbureau. Daarnaast dient u (voortijdige) beëindiging, de resultaten en eventuele publicaties te uploaden in Castor SMS. Wij wensen u veel succes met de uitvoering van het onderzoek.

Met vriendelijke groet,

DocuSigned by:

Dhr. D.W. Voetelink,
Raad van Bestuur

Cc: HMC: G. Lycklama á Nijeholt, wetenschapsbureau

HMC Antoniusshove
Burg. Banninglaan 1
2262 BA Leidschendam
Postbus 432
2501 CK Den Haag

HMC Bronovo
Bronovolaan 5
2597 AX Den Haag
Postbus 432
2501 CK Den Haag

HMC Westeinde
Lijnbaan 32
2512 VA Den Haag
Postbus 432
2501 CK Den Haag

088 97 97 900
www.haaglandenmc.nl