

CITRAAT ANTICOAGULATIE BIJ HEMODIALYSEPATIËNTEN EEN VERNIEUWDE TECHNIEK

auteurs: **Louis Kesters, Walter Vandenbrempt**

1. Inleiding.

Bij dialysepatiënten wordt reeds jaren gebruik gemaakt van anticoagulantia om stolling van het extracorporele circuit te voorkomen. De klassiek gebruikte producten binnen België zijn hoog en laag moleculaire heparines zoals Heparine[®], Fraxiparine[®] en Clexane[®]. Deze producten hebben echter een lang halfleven, zijn moeilijk te monitoren en verhogen het risico op bloedingen. Bepaalde patiënten hebben bijkomend reeds een verhoogd bloedingrisico omwille van hun medische toestand: ongecontroleerde hypertentie, gastro-intestinale bloedingen, diabetes retinopathie, recente traumata, postoperatief, uremische pericarditis, leverstoornissen, enz. (Janssen, M.J.F.M., Van Der Meulen, J. 1995). Bijkomend hebben hemodialysepatiënten een verhoogd risico op bloedingen omwille van het verhoogde ureumgehalte. In het UZ. Leuven werden, zoals in vele andere centra, patiënten met bloedinggevaar gedialyseerd met Na-tricitraat als antistolling. Trisodium citrate 530 mmol werd via de arteriële lijn toegediend aan 70 ml per uur. Na de kunstnier werd calcium chloride (1.1 meq/ml) geïnfundeed aan een startsnelheid van 20 ml per uur. Elke 30 minuten werd de ACT bepaald en aan de hand van deze waarden paste men de infuussnelheid van het calciumchloride aan.

Deze techniek werd reeds in 1961 door Morita e.a. beschreven en heeft in de loop der jaren zijn verdienste gehad. Belangrijke nadelen waren echter dat hij zeer arbeidsintensief was en dat één verpleegkundige slechts één patiënt kon verzorgen. De techniek kon ook slechts uitgevoerd worden door ervaren verpleegkundigen. Het was eveneens een dure techniek zowel aan personeel als materiaal (18 keer bepalen van stollingstijd en 10 keer Ca⁺⁺ waarde bepaling). Door de omzetting van citraat tot bicarbonaat in de lever werd een metabole alkalose en een verhoogde Na⁺ concentratie in het bloed veroorzaakt. Geleidelijke toename van het aantal citraatdialyses en het chronische tekort aan goed opgeleide dialyseverpleegkundigen, wat de arbeidsdruk verhoogde, was een reden om naar een alternatieve techniek te zoeken. Voor de nieuwe techniek werden een aantal criteria vooropgesteld: eenvoudig uit te voeren, goedkoper dan de oude techniek, minder arbeidsintensief, veiligheid en degelijkheid moeten gewaarborgd blijven, de resultaten moeten vergelijkbaar zijn met de oude techniek en de mogelijkheid tot dialyseren met een standaard Ca⁺⁺ (1.75mmol/l) en Mg⁺⁺ (1mmol/l) dialysaatoplossing.

2. Ontwikkeling van de vernieuwde techniek.

De ontwikkeling van de vernieuwde techniek gebeurde in verschillende stappen en op een gestandaardiseerde manier waarbij we als uitgangspunten een constant bloeddebiet aanhielden van 250ml/min. in bipunctuur en we steeds dezelfde kunstnier (high-flux membraan) gebruikten. Door een stapsgewijze benadering konden we op een gecontroleerde manier elke verandering uittesten en evalueren.

De verschillende stappen in de ontwikkeling van de techniek waren in chronologische volgorde:

- Stap 1: Toedienen van Natrium-citraat via het arteriële expansievat i.p.v. in het begin van de arteriële lijn.
- Stap 2: Toedienen van vijf liter substitutievocht verrijkt met Natrium-citraat via het arteriële expansievat (HDF met predilutie).

- Stap 3: Gebruik van calcium- en magnesium bevattend dialysaat i.p.v aparte toediening via een infuus. Eerst werd gebruik gemaakt van dialysaat met Ca^{++} 1.25mmol/l; later 1.75mmol/l. Deze derde stap was de meest ingrijpende omdat het bloed reeds in de kunstnier met Ca^{++} vanuit het dialysaat werd verrijkt, wat eventuele stollingen zou kunnen uitlokken.
- Stap 4: Vervangen van de vijf liter substitutievloeistof met citraat door een infuus van Natrium-citraat aan een constante flow van 75 ml/uur op de aanvoerlijn.

Bij elke stap werden de veiligheid, optimale frequentie van staalafnames (ACT en geïoniseerd calcium), de kostprijs en de werkbelasting bepaald. Bij de vier stappen werden op dezelfde tijdstippen in het dialyseproces bloedstalen voor Ca^{++} en ACT bepaling genomen: vóór citraattoediening, na citraattoediening en na Ca^{++} toediening.

2.1 Aangepaste citraat dialysetechniek.

- Infusie van trisodium citraat 30% (530 mmol/l) aan 75 ml/uur via aanvoerlijn bloed **tussen** arteriële pomp en kunstnier (dmv. volumetrische infuuspomp)
- Gebruik van calcium 1.75 mmol/l en magnesium houdend dialysaat
- Gebruik van een high-flux membraan
- Beschikbaarheid van goede biflow katheter of een AV-fistel waarop men het bipunctuur systeem kan toepassen (minimum bloeddebiet 250 ml/min)
- De Na^+ concentratie wordt verlaagd van 141mmol/l naar 135mmol/l en het HCO_3 wordt verminderd van 34mmol/l naar 25mmol/l. Verlagen van Na^+ en HCO_3 is noodzakelijk om hypernatriëmie en metabole alkalose te voorkomen

3. Resultaten.

De techniek werd toegepast bij 45 patiënten met stollingsstoornissen. Samen totaliseerden zij 203 dialyses. Hun resultaten werden vergeleken met die van 15 patiënten (70 dialyse sessies) die gedialyseerd werden met de oude techniek. Volgende parameters werden vergeleken: ACT en geïoniseerd calcium vóór citraat toediening, na citraat toediening en na Ca^{++} toediening; stolsels, kostprijs en werkbelasting. Er werden tussen de twee groepen geen statistische verschillen gevonden. De gemiddelde waarden van calcium en ACT gemeten bij de nieuwe techniek worden hieronder besproken.

Calciumwaarden			
Staalafname	Aantal bloednamen	Waarden*	nl. waarde
Vóór citraat toediening	406	0.95mmol/l	1 tot 1.35mmol/l
Na toediening van citraat	303	0.24mmol/l	0.15 tot 0.30mmol/l
Na toediening van Calcium	309	0.66mmol/l	0.50 tot 0.70mmol/l
*Gemiddelde waarden.			

Na toediening van calcium bleken in het extracorporele systeem in de laatste stap (dialysaat met Ca^{++} 1.75mmol/l) de Ca^{++} concentraties opmerkelijk hoger te liggen dan bij de andere drie stappen: 0.98mmol/l tegenover 0.5mmol/l in de eerste stap, 0.65mmol/l in de tweede en 0.5mmol/l in de derde stap. Deze hoge Ca^{++} waarden waren te wijten aan het Ca^{++} 1.75mmol/l dialysaat dat hier werd gebruikt (vrijzetting van Ca^{++} tijdens de omzetting van citraat (gebonden aan calcium) tot bicarbonaat). De Ca^{++} waarden bij de patiënt bleven echter binnen de normen.

3.1 Stollingstijden.

Naast de Ca^{++} controles werden ook de stollingstijden gemeten na toediening van Na-citraat en na toediening van Ca^{++} . Deze stollingstijden werden gemeten met een ACT toestel (150" wordt in ons centrum als een normale stollingtijd aangenomen en een waarde tussen de 180" en de 200" wordt aanvaard als een veilige verlenging van de stollingstijd tijdens de behandeling).

Staalafname	Aantal bloednamen	Waarden*	nl. waarden
A. Vóór citraat toediening	431	123"	<150"
C. Na toediening van citraat	307	196"	>220"
E. Na toediening van calcium	297	122"	<150"
*Gemiddelde waarden van de vier stappen.			

Uit zowel de resultaten van de Ca^{++} als die van de ACT waarden konden we besluiten dat het bloed in de kunstnier voldoende was geanticoaguleerd en dat beide waarden bij de patiënt binnen de normale grenzen bleven.

3.2 Afbouw van de bloedonderzoeken.

Daar het nieuwe systeem voldeed aan de vooropgestelde veiligheid en efficiëntie en daar de bloeuduitslagen voorspelbaar waren, werd besloten het aantal bloedtesten geleidelijk te verminderen van 18 tot 5. Er werden enkel nog controlestalen genomen vóór de start van de dialyse, in de helft van de behandeling werd het vrije calcium bepaald en de stollingstijden vóór de start, na 15' en halverwege de behandeling. Bijkomende bloednamen werden slechts genomen in geval van afwijkende resultaten waarbij een aanpassing van het Natrium-citraat noodzakelijk bleek en in geval het bloeddebiet werd gewijzigd.

4. Consolidatie.

Er werden 203 dialyses met deze techniek uitgevoerd. Hierbij werden 1.97% gestolde nieren geconstateerd wat relatief weinig is gezien de "risico" patiëntenpopulatie. Hoewel er geen cijfers zijn met betrekking tot stollingsproblemen weten we wel uit ervaring dat het percentage met de oude techniek zeker hoger ligt.

Stollingsproblemen	aantal
Gestolde kunstnieren	3
Stollingen bij het teruggeven van het bloed (einde behandeling)	1
Bloedklonters in de veneuze luchtkamer (einde bloedcircuit)	9
Totaal:	13

5. Effecten van de vernieuwde techniek.

De effecten op de praktijk kunnen we in vier groepen indelen: de kostprijs, de organisatie, klinische resultaten en de tevredenheid bij het personeel.

5.1 Effect op kostprijs.

Gedurende jaren stijgen de kosten voor de gezondheidszorg en deze trend zal zeker aanhouden omwille van het verouderingsproces van onze bevolking en de toenemende hoge technologische activiteiten. De kostenbesparing die we hier hebben verwezenlijkt zijn:

- **Kostenvermindering van materiaal:** In totaal verminderde de kostprijs aan materiaal met 34.04 € of 1357 Bef. (gegevens november 2000).
- **Vermindering van het aantal bloedonderzoeken:** Tijdens een behandeling van vier uur zijn het aantal bloednamen van 28 naar 5 gedaald wat een vermindering betekent van 82% (Ca^{++} bepaling van 10 naar 2; ACT bepaling van 18 naar 3).
- **Kostenvermindering in arbeidstijd:** Bij het oude systeem kon één verpleegkundige slechts één patiënt verzorgen. Met de nieuwe techniek kan diezelfde verpleegkundige vier patiënten behandelen zonder extra werkbelasting. Dit is een stijging van de rendabiliteit met 400%

Hoewel de indicaties onveranderd zijn, werd vroeger ernstig rekening gehouden met de verhoogde werkdruk die deze techniek met zich meebracht. Tegenwoordig zal men door de verminderde arbeidsbelasting sneller kunnen overgaan tot het gebruik van citraatdialyse. Hierdoor wordt de potentiële complicatie op bloedingen door heparine verminderd, waardoor extra hospitalisatiekosten kunnen vermeden worden.

5.2 Effecten op organisatorisch vlak.

Door de complexiteit van het oude systeem en de ervaring die nodig was om deze uit te voeren kon niet iedere verpleegkundige deze techniek toepassen. Dit had zijn gevolgen op de organisatie van het werk dat hierdoor bemoeilijkt werd en de verhoogde flexibiliteit die werd gevraagd van de meer ervaren verpleegkundigen. Met het vernieuwde systeem kon op zeer korte tijd iedereen werken, waardoor de complexiteit van de werkorganisatie verminderde. De techniek wordt nu door het personeel aanzien als één van de mogelijke standaard anticoagulantietechnieken die we in ons centrum gebruiken. Hierdoor is een soepeler omgaan met de techniek mogelijk waardoor de personeelsplanning geen extra aandacht meer nodig heeft doordat de ganse verpleeggroep de techniek kan uitvoeren.

5.3 Effecten op klinisch vlak.

Aan deze techniek zijn ook een aantal klinische voordelen verbonden zoals een lager infectierisico bij patiënten met een katheter. Tijdens de hemodialysebehandeling is het extracorporele bloedcircuit een verlengstuk van de tijdelijke of de vaste dialysekatheter. Een van de punten die het infectiegevaar doet dalen is het verminderen van het aantal handelingen die kunnen leiden tot infectie zoals openen en sluiten van de katheters en bloednamen. Doordat het aantal bloednamen drastisch is verminderd is de kans op infecties ook gedaald. Bijkomend is er een verminderde kans op hypocalcemie en metabole alkalose. Bij het oude systeem trad regelmatig hypocalcemie op door een te weinig toedienen van calcium of door een te hoge dosis aan Natrium-citraat (Collart, Wens, Dratwa, 1993). Bij de nieuwe techniek wordt het Ca^{++} in het bloed door het dialysaat via het dialysemembraan genormaliseerd (diffusie). Daardoor verkrijgt men weinig schommelende calciumwaarden in het bloed. Door een vermindering van het bicarbonaat van 34mmol/l naar 25mmol/l in het dialysaat blijft de pH binnen zijn normale grenzen en treedt er geen metabole alkalose op.

Door de chronische nierinsufficiëntie hebben de meeste dialysepatiënten, omwille van hormonale stoornissen, een chronisch tekort aan erythropoëtine (EPO) waardoor de stimulatie tot aanmaak van erythrocyten daalt. Door het toedienen van EPO wordt aan de anemie in belangrijke mate verholpen. EPO is echter vrij duur en nonchalant omspringen met het bloed van deze patiënten zou de behoefte aan EPO verhogen. Door de verminderde bloednamen nemen we per dialyse 22ml bloed minder af wat een vermindering betekent van 81%. Als we even rekenen dat in sommige situaties patiënten tot een maand (en langer) behandeld worden met deze anticoagulantietechniek, dan wil dit zeggen dat er op 13 dialyses per maand 246ml bloed wordt bespaard.

5.4 Effecten op tevredenheid bij het personeel.

Binnen een verpleegafdeling is het opportuun dat alle verpleegkundigen ook alle technieken kennen die op die afdeling worden uitgevoerd. Slechts een minderheid van het dialysepersoneel kon het oude systeem toepassen wat een ongenoegen veroorzaakte bij sommige verpleegkundigen. Op dit ogenblik is de techniek opgenomen in de basisopleiding van de nieuwe collega's en is iedereen ermee vertrouwd. Door de vereenvoudiging is de vroegere stress t.g.v. een verhoogde arbeidsdruk en de complexiteit rond deze techniek volledig weggevallen. Bij de werkverdeling moet men geen rekening meer houden met wie deze dialyses zal uitvoeren. Of de patiënt deze techniekaanpassing direct aan den lijve als een vooruitgang ervaart is te betwijfelen. Toch zijn klachten over hypocalcemie, bloedingen, stolsels in de kunstnier, onnodig verlies van bloed en de vele bloedcontroles sterk verminderd.

6. Besluit.

Trisodium citraatdialyse met normalisatie van het geïoniseerd calcium via het dialysaat is een veilige, efficiënte, tijdsbesparende en daarom kostenefficiënte techniek om patiënten met een verhoogd bloedingrisico te dialyseren. De techniek heeft een vaste plaats verworven als anticoagulantiatechniek bij het dialyseren van patiënten met een bloedingrisico op onze eenheid. Sinds de invoering in mei 1999 werden geen techniek gerelateerde problemen waargenomen. De kostprijs is beduidend verlaagd (34.04 € of 1357 Bef aan materiaal per dialyse vermeerderd met de arbeidskost), de arbeidsdruk is verminderd, de veiligheid van de patiënt is gewaarborgd, een strikte regionale anticoagulatie is gegarandeerd en het gebruik van Ca^{++} vrij concentraat is uitgeschakeld.

Deze studie was de eerste die werd ondernomen in samenwerking met onze artsen. Dit werk kon enkel tot stand komen dankzij het gezamenlijke initiatief van alle medewerkers van onze dienst. Het is de verdienste van de ganse groep. Het is een bewijs dat een betere kennis en een kritische benadering van het arbeidsterrein kunnen leiden tot een betere, efficiëntere en veiligere behandeling van onze patiënten.

7. Bronvermelding.

COLLART, F. Anticoagulation régionale au citrate de sodium: utilisation chronique chez le patient hémodialyse. In Néphrologie, 1993, nr. 14, p. 151 - 154.

JANSSEN M.J.F.M. The bleeding risk in chronic haemodialysis: preventive strategies in high-risk patients. In Netherlands Journal of Medicine, 1996, nr.48 p. 198 - 207.

8. Over de auteurs.

Louis Kesters, Walter Vandenbempt werken op de Dienst Hemodialyse van de Universitaire Ziekenhuizen, Leuven, België