

Een haalbaarheidsonderzoek (pilot studie) naar regionale antistolling door een citraat bevattend dialysevloeistof bij hemodialyse.

Gepubliceerd: 14-04-2016 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

De studie heeft drie doelen. 1. Het aantonen dat deze vorm van RCA het bloedingsrisico niet verhoogt zoals LMWH maar wel een vergelijkbare antistolling geeft van het extracorporele circuit. Indien uit deze haalbaarheidsstudie blijkt dat citraat geen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41845

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Citradial

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

bloeding en stolling, hemodialyse

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Albert Schweitzer Ziekenhuis

Overige ondersteuning: toepassing valt onder normale behandeling onder DOT 13.21.339

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: calciumvrij, citraat, dialyse, magnesiumvrij

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvraag:

Geeft RCA geen verhoging van het bloedingsrisico van de patiënt in vergelijking met LMWH?

De voorgestelde RCA geeft geen TEG veranderingen in de patiënt tijdens en na afloop van de dialyse, terwijl dat wel optreedt bij de conventionele antistolling met LMWH. Gezien het geringe aantal observaties zullen harde eindpunten zoals klinische bloedingen of het aantal bloedtransfusies nauwelijks optreden en daarmee de onderzoeksvraag niet beantwoorden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvragen:

1. Geeft RCA een adequate ontstolling van het extracorporele circuit in vergelijking met LMWH?
2. Zijn de serum Ca- en Mg-waarden na de dialyse overeenkomstig aan die bij de

conventionele antistolling met LMWH en een 1,5 mmol/l Ca en 0,75 mmol/l Mg bevattende dialyse vloeistof?

De secundaire eindpunten:

1. Bij de voorgestelde RCA treedt niet vaker stolling op die het noodzakelijk maakt de dialyse voortijdig te stoppen. Het aantal stollingsverschijnselen in het extracorporele systeem treedt bij de voorgestelde RCA in vergelijking met de conventionele antistolling met LMWH niet vaker op.
2. De voorgestelde RCA geeft geen stijging van de APTT ratio en trombinetijd verlenging in de patiënt tijdens en na afloop van de dialyse, terwijl dat wel optreedt bij de antistolling met LMWH
3. De serumwaarden van Ca en Mg zullen gelijk zijn bij beide methodes.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hemodialyse is een vorm van nierfunctievervanging, waarbij het bloed van een hemodialysepatiënt wordt gefilterd door een kunstnier. Via een naald wordt het bloed uit het lichaam naar een bloedpomp geleid. Deze pompt het bloed vervolgens door honderden dunne, holle vezels, de kunstnier. Uitwisseling van afvalstoffen vindt plaats doordat er aan de buitenzijde van de vezels een dialysevloeistof stroomt. Het gezuiverde bloed vloeit hierna weer terug in het lichaam en de dialysevloeistof met afvalstoffen, dan dialysaat genoemd, wordt afgevoerd. Hemodialyse wordt meestal twee of drie keer in de week uitgevoerd,

duurt iedere keer drie tot vijf uur en als de patiënt niet getransplanteerd wordt, zal dat voor de rest van zijn of haar leven zijn. Doordat het bloed door heel dunne holle vezels wordt gepompt, bestaat er de mogelijkheid van stolling, die soms zo ernstig is dat de hemodialyse gestopt moet worden. Om deze reden wordt er antistolling, meestal laag moleculaire heparine (LMWH) in dosis variërend tussen 2500 en 10.000EH, gegeven tijdens de dialyse.

Nadeel van de antistolling met LMWH is dat ook de patiënt ontstold wordt en daardoor een tienmaal verhoogd risico heeft op een subduraal hematoom in vergelijking met de normale bevolking. Ook in het Albert Schweitzer Ziekenhuis (ASz) zijn twee patiënten hieraan overleden. Dit sterk verhoogde risico komt waarschijnlijk omdat veel dialysepatiënten om andere redenen orale antistolling of trombocytenaggregatieremmers moeten gebruiken. Eén en ander betekent dat het ideaal zou zijn alleen het extracorporele circuit, regionaal, en niet ook de patiënt, systemisch, te ontstollen.

Gezien dit bloedingsrisico bij dialysepatiënten heeft de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN) in 2012 de richtlijn *Antistolling bij hemodialyse* opgesteld. Deze richtlijn raadt aan om bij een hoog bloedingsrisico, zoals bloedingen of dialyse binnen 2-3 dagen na inwendige chirurgie of trauma, geen heparine of LMWH te gebruiken. Bij een matig verhoogd bloedingsrisico, zoals het gebruik van andere anticoagulantia, wordt aanpassing van de antistolling tijdens de dialyse aangeraden.

Eén van de mogelijkheden om alleen het extracorporele circuit te ontstollen, regionale antistolling, is citraat te gebruiken. Citraat is een antistollingsmiddel omdat het factor IV (calcium=Ca) van de stollingscascade bindt. Zo is de continue veno-veneuze hemofiltratie (CVVH) met citraat (een vorm van nierfunctievervanging op de intensive care) een dagelijkse praktijk in het ASz.

Regionale citraat antistolling (RCA) is voor hemodialyse patiënten met een hoog bloedingsrisico een ideale oplossing. Niet alleen dat RCA de patiënt zelf niet ontstolt; ook geeft RCA minder stolling van het extracorporele circuit dan LMWH. Het is echter een technisch moeilijke procedure. Het toedienen van citraat aan het bloed gaat via een spuitpomp. De dialysevloeistof moet calcium (Ca)- en bij voorkeur magnesium (Mg)-vrij zijn en na de kunstnier moeten Ca en Mg worden gesuppleerd. Wanneer de bloedpomp stopt of gestopt moet worden (zoals bij een technisch dialyseprobleem vaak voorkomt), dient de spuitpomp met citraat ook gestopt te worden. Als dit niet gebeurt en de spuitpomp gedurende langere tijd doorloopt, ontstaat er een grote citraatbolus in het extracorporele circuit die aan de patiënt zal worden toegediend op het moment dat de bloedpomp weer gaat draaien. Deze bolus veroorzaakt een voorbijgaande hypocalciëmie met variabel ernstige klachten van krampen en tintelingen die voor een patiënt zeer beangstigend kunnen zijn.

Bij een acute bloeding of een hoog bloedingsrisico wordt deze technisch

moeilijke RCA in verschillende ziekenhuizen in Nederland gebruikt en in diverse handboeken is dit de methode van eerste keuze. Maar bij een matig verhoogd bloedingsrisico, zoals het gebruik van andere anticoagulantia, wordt RCA wegens de technische moeilijkheden niet uitgevoerd.

Zou het mogelijk zijn deze complexe RCA te vereenvoudigen zodat ook de patiënten met een matig verhoogd bloedingsrisico niet blootgesteld worden LMWH?

Sinds enige jaren gebruikt men in de Verenigde Staten een dialysevloeistof met daarin citraat (0,8 mmol/l) (Citrasate®) en ook de Zweedse Firma Gambro heeft een dergelijke dialysevloeistof. Deze citraat bevattende dialysevloeistof is niet op de markt gebracht om LMWH of heparine te vervangen maar om de dialyse efficiëntie te verhogen. Wel is er echter een publicatie waarin Citrasate® in plaats van heparine gebruikt is (7). Citrasate® gaf wel enige reductie van stolling maar in 41% van de dialysesessies moest deze voortijdig gestaakt worden.

Met Citrasate®, dat in Nederland commercieel verkrijgbaar is, zijn 3 patiënten, die acenocoumarol gebruikten, in het ASz in Dordrecht gedialyseerd. Bij geen van deze 3 patiënten trad stolling op die het noodzakelijk maakte om de dialyse te stoppen. Wel werden in het extracorporele circuit meer stollingsverschijnselen geregistreerd dan tijdens de standaard dialyses met LMWH. De verklaring voor het optreden van deze stollingsverschijnselen is dat Citrasate® Ca (1,25 mmol/l) en Mg (0,5 mmol/l) bevat. Een gedeelte van de 0,8 mmol citraat is aan deze kationen gebonden en niet beschikbaar voor antistolling. Waarschijnlijk is in Citrasate® maar 0,42 mmol/l citraat effectief voor antistolling beschikbaar. Vervolgens werden bij 3 patiënten, die trombocytenaggregatieremmers gebruikten, enkele dialyses uitgevoerd met een 1,25 mmol/l Ca, 0,5 mmol/l Mg en 1,0 mmol/l citraat (dus theoretisch 0,62 mmol/l vrij citraat) bevattende dialysevloeistof. Ditmaal traden er niet meer stollingsverschijnselen op dan bij LMWH. Wel daalde het serum Ca in vergelijking met standaard dialyses met LMWH omdat daarbij een 1,5 mmol/l Ca bevattende dialyse vloeistof wordt gebruikt.

De te starten studie wil in het ASz de in Nederland gebruikte RCA waarbij citraat via de arteriële bloedlijn wordt toegediend, vereenvoudigen door citraat aan een Ca- en Mg-vrij dialysevloeistof toe te voegen en vervolgens Ca en Mg na de kunstnier in de veneuze bloedlijn te suppleren. Gezien het ontbreken van Ca en Mg in het dialysevloeistof zal 0,83 mmol/l citraat voldoende zijn. De studie zal worden uitgevoerd bij hemodialyse patiënten die orale antistolling of trombocytenaggregatieremmers gebruiken.

Doel van het onderzoek

De studie heeft drie doelen. 1. Het aantonen dat deze vorm van RCA het bloedingsrisico niet verhoogt zoals LMWH maar wel een vergelijkbare antistolling geeft van het extracorporele circuit. Indien uit deze

haalbaarheidsstudie blijkt dat citraat geen verhoging van het bloedingsrisico en een vergelijkbare antistolling geeft als LMWH, dan zal de onderzochte vorm van RCA in een grotere hemodialysepopulatie getest worden op een non-inferiority betreffende antistolling ten opzichte van LMWH. 2. Het vereenvoudigen van de bestaande RCA zodat het toegepast kan worden bij chronische hemodialyse patiënten met een matig verhoogd bloedingsrisico of te wel patiënten die orale antistolling of trombocytenaggregatieremmers gebruiken. 3. Nagaan of serumwaarden van Ca en Mg na dialyse vergelijkbaar zijn met de conventionele antistolling met LMWH.

Onderzoeksopzet

Dialyses:

Iedere patiënt is zijn eigen controle en ondergaat antistolling met LMWH of citraat in duplo. Elk van de patiënten zal tweemaal achtereenvolgend met citraat worden gedialyseerd (C1 en C2). Deze dialyses zullen worden vergeleken met 2 achtereenvolgende standaard dialyses met LMWH. (L1 en L2). De citraat- en de standaard dialyses zullen steeds op dezelfde dag van de week plaatsvinden. De eventuele derde dialyse van de week zal geen studiesessie zijn en daarmee een standaard dialyse met LMWH zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Regionale citraat dialyse met behulp van calcium- en magnesium-vrij citraatdialysevloeistof. De dialysevloeistof wordt verkregen door 9,75 liter van een Ca- Mg-vrij, 3,0 mmol/l acetaat bevattend concentraat (Dirinco ACC1208) te mengen met 250 ml van een 1500 mmol/l citraat oplossing (Dirinco Citra-Lock® 46,7%, CE 1275). Ca- en Mg- suppletie met een oplossing bevattende Ca 54 mmol/100ml, Mg 14 mmol/100ml en 136 ml Cl/100 ml.

Inschatting van belasting en risico

De belasting is niet anders dan bij de normale hemodialyse 3 x per week. De patient zal niet meer tijd kwijt zijn. Er worden geen extra venapuncties gedaan. De patient zal in 2 weken tijd 120 ml bloed extra afstaan. De mogelijke bijwerkingen zijn bekend doordat citraat regelmatig gebruikt wordt bij acute continue nierfunctie vervangende therapie (CVVH) op diverse intensive care afdelingen. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de door ons gebruikte citraat spiegel van 0,83 mmol/l in de dialysevloeistof betekent dat de citraat belasting 30% minder is dan bij de CVVH. Excessieve toediening van (meer dan 4 maal de in ons protocol gebruikte hoeveelheid) citraat kan een metabole alkalose en symptomen van een hypocalciëmie veroorzaken. Deze symptomen ingedeeld naar incidentie zijn: zelden paresthesieën (perioraal, extremiteiten) en extreem zeldzaam spiertrekkingen, carpopedaal spasme, insult, laryngospasme, bronchospasme, verlengd QT interval, hypotensie, decompensatio cordis, aritmie, papiloedeem veroorzaken. De kans op deze bijwerkingen wordt geminimaliseerd door de ons gebruikte citraat concentratie van 0,83 mmol/l, de separate

toediening van Ca en Mg en de regelmatige controles van een permanent aanwezige verpleegkundige tijdens de studie. Risico op stolling is op zijn hoogst vergelijkbaar met Citrasate dat reeds geregistreerd en te gebruiken is. De verwachte bijwerkingen zijn minder dan met Citrasate gezien de samenstelling. Indien de voorgestelde RCA toch niet leidt tot de verwachte antistolling, kunnen er meer stollingsverschijnselen optreden. Stollingsverschijnselen die mogelijkwerijs beëindigen van de dialyse noodzakelijk maken, worden net zoals bij standaard dialyses behandeld met LMWH. De gevolgen van stolling in het extracorporele systeem zijn gering. In het ergste geval stolt het extracorporele systeem volledig en gaat er ongeveer 200 ml bloed verloren.

Contactpersonen

Publiek

Albert Schweitzer Ziekenhuis

Albert schweitzerplaats 25 Albert Schweitzerplaats 25
Dordrecht 3300 AK
NL

Wetenschappelijk

Albert Schweitzer Ziekenhuis

Albert schweitzerplaats 25 Albert Schweitzerplaats 25
Dordrecht 3300 AK
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Ouder dan 18 jaar

Hemodialysepatiënten die buiten en tijdens hun dialyses klinisch en hemodynamisch stabiel zijn en acenocoumarol, fenprocoumon, acetylsalicylzuur, dipyridamol, clopidrogel, prasugrel of combinaties hiervan gebruiken.

Goed functionerende shunt (bloedflow in shunt > 450 ml/min) met tweenaalddialyse of dubbellumen dialysecatheter (bloedflow > 250ml/min haalbaar)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Onvermogen om *informed consent* te geven.

Chronische hemodialyse patiënten bij wie de dialyses niet stabiel verlopen d.w.z. tensiedalingen hebben of krampen krijgen en die patiënten bij wie een verhoogde kans op deze complicaties bestaat.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2016
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Natrium citraat

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

CCMO

ID

NL50418.078.15