

Richtlijn Antistolling bij hemodialyse

Namens de kwaliteitscommissie verantwoordelijk voor de richtlijn:
dr BC van Jaarsveld, b.jaarsveld@vumc.nl

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken.

Richtlijn Antistolling bij hemodialyse

Inhoudsopgave

Voorwoord

1. Inleiding	blz. 3
2. Antistollingsbehandeling bij hemodialyse en hemodiafiltratie zonder verhoogd bloedingsrisico	blz. 4
2a. LMWH en ongefractioneerde heparine	4
2b. Verschillen tussen LMWH's?	7
2c. Dosering van LMWH bij conventionele hemodialyse en hemodiafiltratie	7
2d. Dosering van LMWH bij langdurige (nachtelijke) hemodialyse	8
2e. Dosering van ongefractioneerde heparine bij diverse dialysevormen	8
3. Antistollingsbehandeling bij hemodialyse en hemodiafiltratie met verhoogd bloedingsrisico	blz. 9
3a. Omschrijving verhoogd bloedingsrisico	9
3b. Geen antistollingsbehandeling: predilutietechnieken	10
3c. Lage dosis LMWH	10
3d. Lage dosis ongefractioneerde heparine	10
3e. Extracorporele antistolling met citraat	10
3f. Overige methoden	11
4. Antistollingbehandeling bij hemodialyse bij patiënten met "Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT)"	blz.11
4a. Algemeen	11
4b. Argatroban	11
4c. Danaparoid	12
4d. Extracorporele antistolling met citraat	12
5. Referenties	blz.12

Antistolling bij hemodialyse

Voorwoord

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

De vroegere richtlijn Antistolling bij Hemodialyse uit 1999 was niet meer valide en vervallen. De kwaliteitscommissie heeft daarom een nieuwe richtlijn ontwikkeld, omdat zij een praktische leidraad voor antistollingsbehandeling bij hemodialyse van waarde vindt.

Doelgroep gebruikers van de richtlijn

Nefrologen, nefrologen-in-opleiding en arts-assistenten werkzaam op de afdeling nefrologie en/of dialyse.

Werkwijze

Er is een inventarisatie gedaan naar bestaande richtlijnen over het onderwerp. Die blijken er nauwelijks te zijn. De European Best Practice Guideline richtlijn uit 2002 is inmiddels 10 jaar oud en omvat geen adviezen over nachtelijke hemodialyse en de nieuwere middelen. Er is een Australische richtlijn (CARI), met slechts een beperkte vraagstelling, nl. de effectiviteit van LMWH in vergelijking met ongefractioneerde heparine bij hemodialyse.

Vervolgens is een zoekactie gedaan naar relevante studies over de diverse vormen van antistolling. Er is nauwelijks vergelijkend onderzoek naar verricht.

De huidige richtlijn is daarom voor een belangrijk deel gebaseerd op de beschikbare praktijkervaring binnen de hemodialysecentra in Nederland, met onderbouwing vanuit de literatuur voor zover aanwezig.

Het is niet mogelijk om "evidence" niveau's aan te geven voor de praktische adviezen die in de richtlijn worden gegeven. De adviezen zijn voornamelijk gebaseerd op "expert opinions", tenzij anders vermeld.

Het concept is plenair besproken in de kwaliteitscommissie, en na een aantal ronden met wijzigingen aangenomen.

Vervolgens is het concept voorgelegd aan de Klinische vergadering van de NfN. Het commentaar van NfN leden is verwerkt in de huidige versie.

Herziening

Als nieuw onderzoek wordt gepubliceerd of eventueel internationale richtlijnen verschijnen, zal de kwaliteitscommissie beoordelen of aanpassing van deze richtlijn nodig is.

1. Inleiding

Om stolling in het extracorporele circuit te voorkomen is tijdens hemodialyse antistollingsbehandeling nodig. Door contact van het bloed met het lichaamsvreemde materiaal van de kunstnier, wordt met name de intrinsieke stolling geactiveerd (1). Uremie geeft een verhoogde bloedingsneiging, voornamelijk door een defect in de primaire hemostase veroorzaakt door zowel trombocytendysfunctie als een verstoorde interactie tussen trombocyten en endotheel (2). Dit defect in de primaire hemostase bij uremie wordt slechts gedeeltelijk gecorrigeerd door behandeling met hemodialyse (3). Voor de patient in hemodialyse houdt de combinatie van uremie en antistollingstherapie een licht verhoogd bloedingsrisico in.

2. Antistollingsbehandeling bij hemodialyse en hemodiafiltratie zonder verhoogd bloedingsrisico

2a. Low-moleculair weight heparin (LMWH) en ongefractioneerde heparine

Van oudsher is ongefractioneerde heparine het middel van keuze geweest voor de preventie van stolling in het extracorporele circuit tijdens hemodialyse. Heparine is een heterogeen mengsel van zure mucopolysacchariden. Het molecuulgewicht varieert tussen 5000 en 30.000 Dalton (D), gemiddeld ongeveer 12.000 tot 15.000 D. Heparine bindt zich aan en activeert antitrombine III, waardoor de stollingsfactoren II (trombine), IXa en Xa geïnhibeerd worden. Omdat met name de intrinsieke stolling wordt geremd, is het effect te meten met een geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT).

LMWH's bevatten fragmenten van heparine met een laag molecuulgewicht, gemiddeld tussen 4.000 en 6.000 D. Ze worden verkregen door depolymerisatie. Er bestaan diverse preparaten, elk met hun eigen bereidingswijze, gemiddeld molecuulgewicht, en werkingspectrum (zie tabel 1 hieronder). LMWH's hebben primair anti-Xa activiteit, terwijl ongefractioneerde heparine zowel anti-Xa als anti-IIa activiteit heeft.

Door hun lagere molecuulgewicht inactiveren LMWH's trombine (factor IIa) dus in veel mindere mate dan heparine dat doet. Ze inhiberen met name stollingsfactoren Xa, XIIa en kallikreïne (zie figuur 1 hieronder). De anti-factor Xa/anti-factor IIa ratio is dan ook hoger dan bij heparine, dat per definitie een anti-factor Xa/anti-factor IIa ratio van 1 heeft (5). De stollingstest APTT (geactiveerde partiële tromboplastinetijd) wordt door de geringere antifactor-IIa-werking veel minder beïnvloed dan bij ongefractioneerde heparine. Het antistollend effect van LMWH kan daarom niet betrouwbaar worden gemeten met de APTT, maar moet in de anti-factor Xa activiteit worden uitgedrukt (of eventueel in de whole blood activated clotting time (WBACT) (6). De anti-Xa activiteit is de standaard voor monitoring van LMWH, de WBACT is minder nauwkeurig. Deze wordt vooral gebruikt bij controle bij hoge doses heparine bv. bij extracorporele circulatie.

LMWH's hebben een 2 tot 4 maal langere werkingsduur dan heparine, waarschijnlijk door hun geringere affiniteit tot endotheel. Omdat de uitscheiding, in tegenstelling tot heparine grotendeels via de nier plaatsvindt, is bij patiënten met nierinsufficiëntie de werkingsduur van LMWH dan ook sterker verlengd dan van heparine (7,8).

Tabel 1. Beschikbare LMWH's in Nederland*

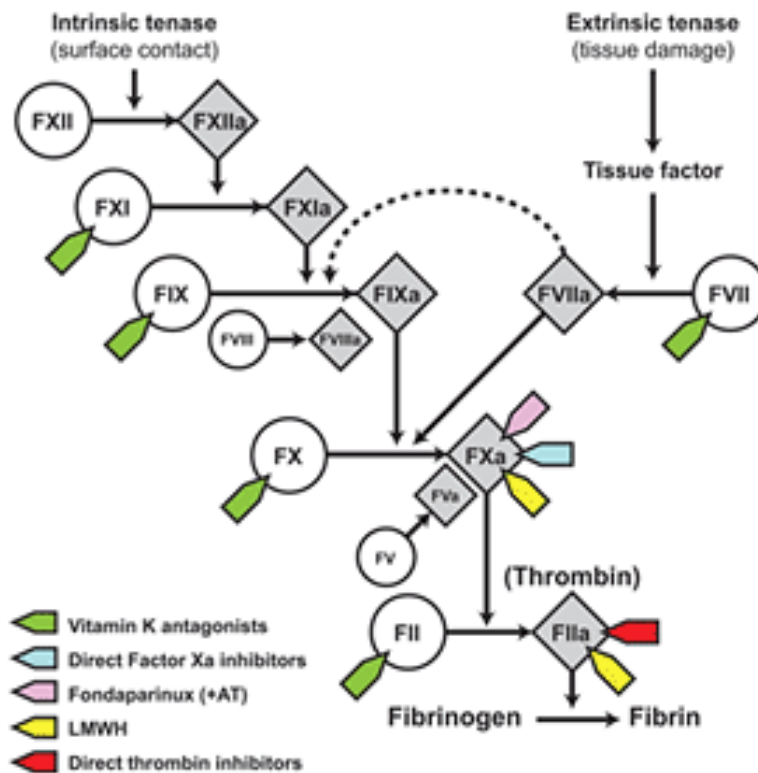
Stofnaam- (Merknaam)	Verbinding	Anti-Xa/ anti-IIa activiteits- ratio	Biologische beschikbaarheid (F) en Plasma-activiteit (Tmax) na s.c. injectie	Eliminatie- halfwaardetijd [#]
Dalteparine- (Fragmin®)	Na-zout	niet vermeld	F = ca. 90%, Tmax 3-4 uur	i.v. 2 uur s.c. 3-4 uur; Bij nierinsuff. niet vermeld
Enoxaparine- (Clexane®)	Na-zout	>4	F= ca. 90 % Tmax 3-5 uur; Bij GFR < 30 ml/min: antiXa blootstelling (AUC) verhoogd, met gemiddeld 65% bij steady state herhaalde dosering van 40 mg 1x daags	s.c. 4.5 uur (bij eenmalige dosis)-7 uur (bij herhaalde toediening); Bij nierinsufficiëntie bij steady state lineair verband tussen antiXa klaring en creatinineklaring
Nadroparine- (Fraxiparine®) (Fraxodi®)	Ca-zout	2,5-4	F= ca.90% Tmax 4-6 uur; Bij GFR 36-43 ml/min na i.v. toediening AUC 52% verhoogd; bij GFR 10-20 ml/min AUC 95% verhoogd; bij dialysepatiënten AUC 62% verhoogd;	s.c. 3.5 uur (echter antiXa activiteit is nog meetbaar minimaal 18 uur na injectie); i.v.: bij GFR 36-43 ml/min T _{1/2} 39% toegenomen; bij GFR 10-20 ml/min T _{1/2} 112% toegenomen; bij dialysepatiënten T _{1/2} 65% toegenomen. Echter grote inter- individuele verschillen in halfwaardetijden
Tinzaparine- (Innohep®)	Na-zout	niet vermeld	F= ca.80% absorptie-halfwaarde tijd na s.c injectie: grote inter- individuele variatie: 1,5–7,5 uur.	s.c. 1-2 uur; geen informatie over nierinsufficiëntie

* Informatie van College ter Beoordeling van Geneesmiddelen – Medicines Evaluation Board (CBG-MEB)

[#] In verschillende farmacokinetische studies zijn één dosis farmacokinetische effecten gerapporteerd, vaak na i.v. toediening. Het effect op de T_{1/2} is anders bij verschillende doses LMWH, bij s.c. toediening en bij langere duur (9,10). De vraag of bio-accumulatie zal optreden kan met gegevens van één dosis studies niet worden beantwoord en in relatie daarmee de vraag over effectiviteit en klinische veiligheid ook niet.

LMWH's hebben ongefractioneerde heparine grotendeels verdrongen als de standaard voor antistolling tijdens hemodialyse. Er zijn geen evidente verschillen in hemodialyse-efficiëntie tussen dialyse met ongefractioneerde heparine of LMWH (CARI guideline evidence level 2, beperkte data)(11). Ook is er geen evident verschil in het risico van trombose of bloeding bij LMWH vergeleken met ongefractioneerde heparine, hoewel individuele studies verschillen lieten zien tussen LMWH en ongefractioneerde heparine (CARI guideline geeft evidence level 1 aan, echter maar matige kwaliteit van de studies). De belangrijkste reden voor het gebruik van LMWH's in plaats van ongefractioneerde heparine voor dialyse antistolling is het gebruiksgemak.

Figuur 1. Schema stollingscascade



Andere mogelijke pluspunten van LMWH t.o.v. ongefractioneerde heparine worden gesuggereerd:

- * minder osteoporose bij chronische toediening (12,13), maar het is onduidelijk of intermitterende toediening van heparine wel osteoporose veroorzaakt (14);
 - * gunstiger effecten op de cholesterol- en de triglyceridenspiegels (15,16)
 - * lagere incidentie van heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT) (17)
 - * minder interdialytische kaliumstijging door minder uitgesproken hypo-aldoosteronisme (18).
- Niet al deze voordelen zijn bewezen bij dialysepatiënten, soms leveren gerandomiseerde gecontroleerde studies conflicterende data op (19).

Nadeel van LMWH's is dat het antistollend effect niet eenvoudig te meten is; anti-Xa activiteit wordt nog niet in alle centra bepaald en dit is kostbaar en kost enige tijd. Als alternatief zou de WBACT (whole blood activated clotting time) gebruikt kunnen worden, een weliswaar simpele bedside bepaling toegepast bij invasieve procedures om (hoge doses) heparinetherapie te monitoren, maar een coagulometer is niet overal aanwezig (20). Een ander nadeel van LMWH is dat de antistollende werking slechts gedeeltelijk te couperen is middels protamine (21,22), terwijl de werking van heparine in het algemeen volledig met protamine gecoupeerd kan worden.

Een Cochrane Review "Low molecular weight heparin (LMWH) versus unfractionated heparin (UFH) for haemodialysis anticoagulation" is in ontwikkeling. Dit zal mogelijk meer zekerheid verschaffen over voor- en nadelen van LMWH versus ongefractioneerde heparine.

2b. Verschillen tussen LMWH's?

In Nederland worden zowel dalteparine als nadroparine gebruikt bij hemodialyse. Er zijn geen studies gedaan waarbij gekeken is naar klinische eindpunten, in de zin van stolling tijdens hemodialyse, adequaatheid van dialyse of bloedingscomplicaties. Op grond hiervan kan dan ook geen voorkeur voor één van beide middelen worden aangegeven.

In de VS is nadroparine niet geregistreerd, en worden naast dalteparine ook enoxaparine en tinzaparine gebruikt. Er zijn in studies tussen deze 3 middelen geen relevante verschillen gevonden (23,24).

2c. Dosering van LMWH bij conventionele hemodialyse en hemodiafiltratie

Door de lange halfwaardetijd van LMWH volstaat veelal toediening van één bolus aan het begin van de dialyse. Bij onvoldoende effect kan de dosis worden verhoogd aan het begin van dialyse, of kan halverwege de dialyse een tweede dosis gegeven worden. Dit laatste ligt het meest voor de hand bij gebruik van het product dalteparine, vanwege de kortere halfwaardetijd. Omdat in Nederland vooral dalteparine en nadroparine worden gebruikt is voor deze middelen een algemeen doseeradvies opgenomen in tabel 2. Vanwege mogelijke klaring door de kunstnier wordt wel geadviseerd LMWH toe te dienen aan de veneuze zijde van het circuit, dus *nà* de kunstnier. Uit onderzoek blijkt dat dit effect in de praktijk niet plaatsvindt, zelfs niet bij high-flux kunstnieren, doordat LMWH krachtig bindt aan antitrombine III; er ontstaat dan een groot eiwitcomplex dat niet geklaard wordt (25,26). In Nederland wordt LMWH gewoonlijk vòòr de kunstnier toegediend, vanuit het idee dat dit het meest effectief is ter voorkoming van stolling in de kunstnier.

Tabel 2. Advies voor begindosis van LMWH bij standaard 4-uurshemodialyse

LMWH	merknaam	gewicht patiënt	aantal E	oplossing	aantal ml
dalteparine	Fragmin®	< 50 kg	2500 IE	12500 IE/ml	0.2
		> 50 kg	5000 IE	25000 IE/ml	0.2
nadroparine	Fraxiparine®	< 50 kg	2850 IE	9500 IE/ml	0.3
		> 50 kg	3800 IE	9500 IE/ml	0.4

Dergelijke doseringsschema's zijn in het algemeen veilig en effectief, maar missen een wetenschappelijke onderbouwing. Het verschil in trombogeniteit tussen verschillende kunstnierenmembranen maakt een onderbouwing gecompliceerd (27). Een indruk over het anticoagulerend effect kan verkregen worden door erop toe te zien dat de afdruktijd van de shunt op de dialyseprotocollen wordt ingevuld. Een te sterk antistollend effect kan herkend worden aan een lange afdruktijd (b.v. > 15 min.) na dialyse. Te weinig antistolling kan herkend worden aan bloederige "strepen" in de kunstnier na afloop van de dialyse, een verhoogde transmembraandruk en zichtbare stolling in de luchtvangter. In de praktijk wordt de juiste dosis antistolling empirisch bepaald (27). De laagst mogelijke dosis laagmoleculaire heparine dient te worden gebruikt, waarbij geen stolling optreedt. Bij chronische toediening van LMWH is het dan ook raadzaam periodiek na te gaan of de begindosis verlaagd kan worden. Na verlaging van de dosis anticoagulans zou men, afgezien van het controleren op zichtbare stollingsverschijnselen, tevens het meten van de dialyse-efficiëntie (Kt/V) kunnen overwegen ter controle op effectieve antistolling.

Bij hemodiafiltratie met postdilutie blijkt in de praktijk dat een iets hogere dosis antistolling nodig is, gemiddeld ongeveer 25% meer. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de hemoconcentratie bij postdilutie. Ook zou dit verklaard kunnen worden door de bevinding dat er bij convectieve technieken meer activatie is van de stolling en de plaatjesdegranulatie, mogelijkkerwijs door toegenomen wrijvingskrachten in de kunstnier (25).

Bij hemodiafiltratie met predilutie kan echter met minder anticoagulantia worden volstaan en bij een verhoogd bloedingsrisico wordt deze techniek soms juist vanwege dit voordeel toegepast (zie verder paragraaf 3a voor precisering van verhoogd bloedingsgevaar).

2d. Dosering van LMWH bij langdurige (nachtelijke) hemodialyse

Bij langdurige dialysesessies (6-8 uur) heeft een enkele bolus LMWH aan het begin van dialyse in het algemeen onvoldoende werkingsduur voor een adequaat antistollend effect gedurende de hele sessie. Daarom wordt vaak halverwege de dialyse een tweede dosis gegeven. Als vuistregel wordt vaak gehanteerd, dat de dosis bij nachtelijke hemodialyse gelijk is aan de dosis bij 4-uursdialyse, waarbij halverwege de dialyse nog eens een halve extra dosis gegeven wordt (dus totaal 1.5 x de dosis bij 4-uursdialyse). In de praktijk moet deze dosis soms worden verhoogd, doordat toch stolling in filter of luchtvanger optreedt.

2e. Dosering van ongefractioneerde heparine bij diverse dialysevormen

De halfwaardetijd ($T_{1/2}$) van heparine is $\frac{1}{2}$ -3 uur. Voor een stabiel antistollingseffect is een heparine-infuus noodzakelijk. Voor heparinisatie tijdens chronische intermitterende hemodialyse worden diverse schema's gebruikt. Ongefractioneerde heparine wordt toegediend aan de arteriële zijde van het circuit, dus vòòr de kunstnier.

Een voorbeeld van een mogelijke prescriptie is:

- bolus heparine van 2000-2500 E bij het begin van de dialyse, gevolgd door
- een heparine-infuus van 1000 E/uur tot 30 min. voor het einde van de behandeling.

Een mogelijk schema gebaseerd op lichaamsgewicht is:

- bolus van 50 IU/kg, gevolgd door
- een heparine-infuus van 500-1500 IU/uur tot 30 min. voor het einde van de behandeling.

Bij langdurige (nachtelijke) hemodialyse kan om verschillende redenen gekozen worden voor antistolling met ongefractioneerde heparine:

- bij nachtelijke hemodialyse in de thuissituatie is LMWH onpraktisch omdat de patiënt of partner halverwege de nacht wakker zou moeten worden voor toediening van een tweede LMWH-dosis;
- bij nachtelijke hemodialyse in een centrum, zeker indien dit frequent geschiedt en hoge doses LMWH nodig zijn, kan accumulatie optreden.

Om de dosering ongefractioneerde heparine voor nachtelijke hemodialyse in te schatten, uitgaande van de dosis LMWH die een patiënt voor een 4-uursdialyse nodig heeft, zou men tabellen 3 en 4 als leidraad kunnen gebruiken. Het is belangrijk zich te realiseren dat deze tabellen slechts een vuistregel geven, en dat verdere doseringsaanpassing dient te geschieden op geleide van de kliniek.

Tabel 3. Voorbeeldschema voor heparinedosis bij nachtelijke hemodialyse, uitgaande van de hoeveelheid dalteparine die een patiënt bij 4-uurs dialyse nodig heeft.

Dosis dalteparine bij 4 uur dialyse	Bolus heparine bij nachtelijke dialyse	Hoeveelheid heparine/uur bij nachtelijke dialyse
2500 E	1500 IE	750 IE
5000 E	2500 IE	1250 IE
7500 E	3500 IE	1500 IE

Tabel 4. Voorbeeldschema voor heparinedosis bij nachtelijke hemodialyse, uitgaande van de hoeveelheid nadroparine die een patiënt bij 4-uurs dialyse nodig heeft (persoonlijke mededeling; MKooistra).

Dosis nadroparine bij 4 uur dialyse	Bolus heparine bij nachtelijke dialyse	Hoeveelheid heparine/uur bij nachtelijke dialyse
0.2 ml = 1900 E	1500 IE	750 IE
0.3 ml = 2850 E	2000 IE	1000 IE
0.4 ml = 3800 E	2500 IE	1250 IE
0.5 ml = 4750 E	3000 IE	1500 IE
0.6 ml = 5700 E	3500 IE	1500 IE
0.7 ml = 6650 E	4000 IE	1500 IE
0.8 ml = 7600 E	4500 IE	1500 IE

Het verhoogde bloedingsrisico bij standaard heparinisatie heeft in het verleden geleid tot de ontwikkeling van de methode van regionale heparinisatie, waarbij protamine in de veneuze lijn wordt geïnfundeed om de heparine te neutraliseren. Wegens de complexiteit van de methode, de bijwerkingen van protamine en de kans op een rebound anticoagulatie-effect door dissociatie van het heparine-protamine complex, dient deze techniek niet te worden toegepast aangezien er betere alternatieven voorhanden zijn. In een studie uit 1979 bleek bij hemodialyse het risico van bloedingscomplicaties bij de regionale heparinisiemethode groter dan bij een lage dosis systemische heparinisatie (4).

3. Antistollingsbehandeling bij hemodialyse en hemodiafiltratie met verhoogd bloedingsrisico

3a. Omschrijving verhoogd bloedingsrisico

Er wordt onderscheid gemaakt tussen een hoog bloedingsrisico en een matig verhoogd bloedingsrisico. Dialysebehandeling zonder systemische anticoagulantia (zie 3b en 3e) wordt aangeraden bij een hoog bloedingsrisico. Dialysebehandeling met aangepaste anticoagulantia (zie 3c, 3d, 3f) wordt in het algemeen aangeraden bij een matig verhoogd bloedingsrisico.

Een *hoog bloedingsrisico* bestaat in de volgende omstandigheden (indeling van Swartz en Port (4) en Suranyi (27)):

- trombopenie ($< 50 \times 10^9/L$)
- acute bloeding
- binnen 2-3 dagen na een significante inwendige bloeding, inwendige chirurgie of trauma (ook nierbiopsie)
- als binnen 24 uur electieve chirurgie moet plaatsvinden
- binnen 2 weken na een cerebrale bloeding of netvliesbloeding
- bij pericarditis, ernstige hypertensie of ernstige, onvoldoende behandelde diabetische retinopathie
- patiënten die al op andere wijze systemische anticoagulantia krijgen (b.v. heparine of urokinase i.v.m. acute vaatafsluiting).

Een *matig verhoogd* bloedingsrisico bestaat bij:

- ernstige refluxoesofagitis
- ulcus pepticum
- forse menstruatie
- 3-7 dagen na een significante inwendige bloeding, inwendige chirurgie of trauma.
- gelijktijdig gebruik van orale antistollingsmiddelen

3b. Geen antistollingsbehandeling: predilutietechnieken

Zoals eerder genoemd, wordt aangeraden geen antistolling te geven bij patiënten met een hoog bleedingsrisico. Bij patiënten met een normale stollingsneiging is het moeilijk om stolling tijdens hemodialyse geheel te voorkomen als geen LMWH of heparine wordt gegeven. Het toepassen van "flushen" (elke 15-20 minuten doorspoelen van de kunstnier met 50-100 cc. fysiologisch zout) wordt genoemd in de EBPG richtlijn Haemodialysis anticoagulation and adequacy. NDT 2002 (28). Maar hiermee treedt vaak toch stolling van het bloedlijnsysteem op.

Meer succesvol lijkt het verrichten van hemodiafiltratie met predilutie, waarbij tijdens de dialyse continu fysiologisch zout meeloopt, b.v. 8-10 liter/uur. De online HDF techniek stelt stringente eisen aan de waterkwaliteit (zie NFN richtlijn: Waterbereiding voor hemodialyse en on-line hemo(dia)filtratie), tenzij steriele substitutievloeistof uit zakken wordt gebruikt (1-2 L/uur).

Als extra voorzorgsmaatregel kan men ervoor kiezen om vòòr de dialyse het extracorporele systeem gedurende een half uur te spoelen met 2500 E heparine in 1000 ml NaCl 0.9%, waarna wordt nagespoeld met fysiologisch zout.

Vermeld dient te worden dat er geen onderzoeksgegevens zijn die een expliciete voorkeur voor één van bovenstaande technieken rechtvaardigt.

3c. Lage dosis LMWH

Deze techniek wordt in de praktijk vaak gebruikt bij patiënten met een matig verhoogd bleedingsrisico (zie 3a). Men realiseert zich wel dat de halfwaardetijd van LMWH langer is dan van ongefractioneerde heparine (zie paragraaf 3d), en dat het effect van LMWH niet met protamine te couperen valt. Vaak wordt hier gekozen voor de helft van de gebruikelijke dosis LMWH, in combinatie met elke 20-30 minuten flushen van het lijnsysteem met 50-100 cc fysiologisch zout, of in combinatie met HDF met predilutie. Omdat hierbij een geringe hoeveelheid LMWH wordt toegediend, treedt meestal geen stolling op.

Aanpassing van LMWH of heparine bij gelijktijdig gebruik van orale antistollingsmiddelen: Er zijn studies die aantonen dat het matig verhoogde bleedingsrisico bij patiënten met ESRD en die behandeld worden met coumarinederivaten en andere vormen van antistolling, toeneemt (29,30). Uit de praktijk blijkt, dat patiënten die reeds behandeld worden met hemodialyse en daarna orale anticoagulantia gaan gebruiken, meestal minder LMWH nodig hebben. Vaak kan men met de halve dosis LMWH volstaan. Ook bij het gebruik van plaatjesaggregatieremmers zou men kunnen proberen de dosis LMWH te verminderen. Voor de moeilijk op coumarine instelbare dialysepatiënt, bij wie regelmatig hoge INR waarden voorkomen, is het raadzaam voor dialyse de INR bepaling te weten alvorens LMWH te doseren.

3d. Lage dosis ongefractioneerde heparine

Deze techniek wordt ook in Nederland toegepast bij matig verhoogd risico, vanwege de voordelen van ongefractioneerde heparine (korte halfwaardetijd, te couperen met protamine). Men kan het volgende voorbeeldschema aanhouden:

- bolus van heparine 10 E/kg lichaamsgewicht
- hierna een heparine-infuus van 10 E/kg per uur onder controle van systemisch gemeten APTT (streefwaarde APTT 1.5 x de normaalwaarde).

3e. Extracorporele antistolling met citraat

Citraat, toegediend in de arteriële lijn van het circuit, cheleert calcium en magnesium. Hierdoor wordt de stollingscascade in het extracorporele circuit geremd, wanneer het geïoniseerde calciumgehalte beneden ongeveer 0,25 mmol/l daalt. Het antistollend effect van citraat blijft beperkt tot het extracorporele circuit, doordat na de kunstnier calcium wordt gesubstitueerd om het effect van het citraat te neutraliseren. Het grote voordeel van citraat-antistolling is het ontbreken van een systemisch effect (6).

Er zijn twee methoden van citraatantistolling:

- afzonderlijke toediening van natriumcitraat en Ca/Mg-oplossing, en gebruik van een speciaal dialysaat zonder calcium en magnesium;
- gebruik van een verdunde citraatoplossing die aangesloten wordt op een identieke manier als bij HDF met predilutie gebruikelijk is, en waarbij op het moment van stilstand van de bloedpomp ook de citraattoediening stopt.

Indien antistolling met citraat wordt overwogen, is het raadzaam voor een uitgebreid protocol contact op te nemen met een centrum waar dit wordt toegepast.

3f. Overige methoden

Prostacycline is een vasodilatator en remt de trombocytenactivatie zonder de intrinsieke stollingscascade te beïnvloeden. De halfwaardetijd van prostacycline is 3-5 min, dankzij snel metabolisme in endotheliale gladde spiercellen. Er is een grote individuele variatie in benodigde dosis. Groot bezwaar van prostacycline zijn de kosten, die op dit moment nog hoog zijn. Verder heeft het middel belangrijke bijwerkingen: hypotensie, misselijkheid, hoofdpijn, opvliegers, buikpijn. Mogelijk is toepassing in een schema in combinatie met heparine, waardoor van beide middelen geringere doses nodig zijn, een optie.

Nafamostat is een prostacycline-analoog dat minder bloeddrukverlagende effecten heeft. In de praktijk blijkt de werking echter beperkt, en treedt bij eenderde van de behandelingen toch stolling op.

Hemodialyse m.b.v. een *dialysemembraan waaraan heparine gebonden is* zou tevens bruikbaar zijn. In de literatuur worden Hemophan^R en Evodial^R genoemd, die diethyl-aminoethyl (DEAE) groepen aan de membraan hebben, die positief geladen zijn en heparine binden. Vòòr dialyse wordt de kunstnier geprimed met heparine. Tijdens dialyse lijkt er een geringe hoeveelheid heparine systemisch aantoonbaar en een licht verlengde APTT te ontstaan. Dit duidt op vrijkomen van geringe hoeveelheden heparine uit de kunstnier. De efficiëntie van dialyse zou hierbij goed zijn, al treedt met deze techniek ook weleens stolling op (31,32 over Evodial).

4. Antistollingbehandeling bij hemodialyse bij patiënten met “Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT)”

4a. Algemeen

“Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) wordt gekenmerkt door toegenomen stolling als gevolg van door heparine geïnduceerde plaatjesactivatie. Antilichamen tegen het complex van heparine en plaatjesfactor 4 (“HIT-antilichamen”) zijn de oorzaak van deze activatie. Bij het stellen van de diagnose dienen alle vormen van heparine, dus ook LMWH en heparine-vloeistof als katheterslot te worden gestaakt. Als alternatief voor antistolling bij hemodialyse worden hierna enkele alternatieven genoemd.

4b. Argatroban (Arganova®)

Argatroban is een snelwerkende, directe trombineremmer, die effectief zowel vrij als stolselgebonden trombine remt, zonder dat hier een cofactor voor nodig is. De halfwaardetijd is ongeveer 50 minuten. In tegenstelling tot hirudine (zie hierna) wordt argatroban door de lever afgebroken, is niet geassocieerd met antilichaamvorming en de farmacokinetiek en –dynamiek worden niet door verminderde nierfunctie beïnvloed.

Drie mogelijke doseringsregimes worden in de literatuur genoemd (33):

- 250 µg/kg eenmalig, zonodig eenmaal herhalen
- 250 µg/kg eenmalig, gevolgd door 2 µg/kg/min tot een uur voor het einde van de behandeling
- 2 µg/kg/min vanaf 4 uur vòòr start van dialyse.

Bij leverinsufficiëntie wordt aangeraden de dosis te verminderen. Er is geen mogelijkheid om het effect te couperen; bij actieve bloeding kan men alleen geactiveerd Factor VII toedienen.

4c. Danaparoid (Orgaran®)

Danaparoid wordt geëxtraheerd uit varkensdarmmucosa en is een heparinoïde met een molekulgewicht van 5.5 kDa. Het is een mengsel van heparansulfaat, dermatansulfaat en chondroitinesulfaat. Danaparoid bindt aan antitrombine en heparinecofactor II, maar heeft minimaal effect op bloedplaatjes en een lage affiniteit voor plaatjesfactor 4. Het is selectiever voor factor Xa dan de LMWH's. Er is lage kruisreactiviteit met HIT-antilichamen (6-10%), maar er wordt wel aangeraden hierop te testen bij acute HIT (34,27).

Danaparoid heeft na subcutane toediening een zeer lange halfwaardetijd van ± 24 uur bij gezonden, en ± 30 uur bij nierinsufficiëntie. Er is geen middel om de behandeling te couperen. Daarom wordt bij chronisch gebruik geadviseerd om voor invasieve ingrepen te testen of accumulatie is opgetreden d.m.v. anti-Xa meting

De uit het Farmacotherapeutisch Kompas afgeleide dosering bij hemodialyse is:

- enkele dosis van 3750 anti-Xa-E aan het begin van de dialyse
- evt. lagere of hogere dosis bij gewicht van respectievelijk < 55 kg of > 90 kg
- verder dosisaanpassing o.g.v. plasma anti-Xa-spiegels (35).

Er zijn echter ervaringen in de praktijk van goede resultaten van hemodialyse met veel lagere doses (750 of 1500 anti-Xa-E eenmalig). Daarom wordt aangeraden om toch met een lage dosis te beginnen en zonodig te verhogen indien stolling in de luchtvangervan of kunstnier daar aanleiding voor geeft.

4d. Extracorporele antistolling met citraat

Zoals eerder beschreven geeft citraat anticoagulatie de mogelijkheid tot heparinevrije hemodialyse zonder systemisch anticoagulerend effect. Voor bespreking wordt verwezen naar paragraaf 3e.

5. Referenties

1. Salzman EW, Merrill E. Interaction of blood with artificial surfaces. In: Colman RW et al. Eds. Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia, JB Lippincott; 1987:1335.
2. Eberst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal failure: pathophysiology and management. Am J Med 1994;96:168.
3. Di Minno G, Martinez J et al. Platelet dysfunction in uremia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis. Am J Med 1985;79:552.
4. Swartz RD, Port FK. Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis. Regional versus low-dose heparin. Kidney Int 1979;16:513.
5. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. Blood 1992;79:1.
6. Janssen MJFM, Deegens JK et al. Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 1996;49:806.
7. Palm M, Mattson CH. Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin fragment (Fragmin) in rabbits with impaired renal or metabolic clearance. Thromb Haemost 1987;58:932.
8. Caranobe C, Barret A. Disappearance of circulating anti-Xa activity after intravenous injection of standard heparin and of low molecular weight heparin (CY216) in normal and in nephrectomized rabbits. Thromb Res 1985;40:129.
9. Samama MM, Gerotziapas GT. Comparative pharmacokinetics of LMWHs. Sem Thromb Hem 2000;26 Suppl1:31-8.
10. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. Thromb Res.2002;105:225-31.
11. http://www.cari.org.au/dialysis_adequacy_published.php > Haemodialysis anticoagulation and adequacy, published 2005
12. Mätsch T, Bergqvist D. Effects of low molecular weight heparin and unfragmented heparin on induction of osteoporosis in rats. Thromb Haemost 1990;63:505.

13. Monreal M, Lafoz E. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin®) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994;71:7.
14. Cronin RE, Reilly RF. Unfractionated heparin for hemodialysis: still the best option. *Semin Dial* 2010;23(5):510-5
15. Elisaf MS, Germanos NP, Bairaktari HT. Effects of conventional vs low molecular weight heparin on lipid profile in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1997;17:153.
16. Yang C, Huang C. Low molecular weight heparin reduces triglyceride, VLDL and cholesterol/HDL levels in hyperlipidaemic diabetic patients on haemodialysis. *Am J Nephrol* 1998;18:384.
17. Warkentin TE et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330.
18. Hottelart C, Achard JM. Heparin-induced hyperkalemia in chronic hemodialysis patients: comparison of low molecular weight and unfractionated heparin. *Artif Org* 1998;22:614.
19. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3192-206.
20. Bowers J, Ferguson JJ. Use of activated clotting times to monitor heparin therapy during and after interventional procedures. *Clin Cardiol* 1994;17:357-361.
21. Doutremepuich C, Bonini F. In vivo neutralization of low molecular weight heparin fraction CY 216 by protamine. *Sem Thromb Hem* 1985;11:318.
22. Bang CJ, Berstad A, Talstad I. Incomplete reversal of enoxaparin-induced bleeding by protamine sulfate. *Haemostasis* 1991;21:155.
23. Lopez LM. Low molecular weight heparins are essentially the same for treatment and prevention of venous thromboembolism. *Pharmacotherapy* 2001;21:56S-61S.
24. Naumnik B, Rydzewska-Rosolowska A, Myśliwiec M. Different effects of enoxaparin, nadroparin and dalteparin on plasma TFFI during hemodialysis: a prospective cross-over randomized study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17(5):480-6.
25. Klingel R, Schaefer M, Schwarting A et al. Comparative analysis of procoagulatory activity of haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfon membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19(1):164-70.
26. Vanuytsel GL. Comparison of different routes of administration of nadroparin in hemodialysis. *Clin Nephrol* 1999;52(5):322-5
27. Suranyi M, Chow JS. Review: anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology* 2010;15(4):386-92.
28. http://ndt.oxfordjournals.org/content/17/suppl_7.toc > sectie 5: Haemodialysis anticoagulation and adequacy.
29. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(10):2223-33.
30. Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 2007;50(3):433-40.
31. Kim YG. Anticoagulation during haemodialysis in patients at high risk of bleeding. *Nephrology* 2003;8 Suppl:S23-7.
32. Morena M, Jausent I, Chalabi L. Biocompatibility of heparin-grafted hemodialysis membranes: impact on monocyte chemoattractant protein-1 circulating level and oxidative status. *Hemodial Int* 2010;14(4):403-10.
33. Murray PT, Reddy BV, Grossman EJ et al. A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004;66(6):2446-53.
34. Fischer KG. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int* 2007;11(2):178-89.
35. Magnani HN. A review of 122 published outcomes of danaparoid anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Thromb Res* 2010;125(4):e171-6.

