

Samenstelling dialysevloeistof voor hemodialyse

Richtlijn Nederlandse federatie voor Nefrologie

2013

Verantwoordelijke leden kwaliteitscommissie:

Mw M.J. Krol- van Straaten, j.krol@hagaziekenhuis.nl

dr J.J.G. Offerman, j.j.g.offerman@isala.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.

Inhoudsopgave	blz.
<u>Samenvatting van de richtlijn</u>	3
<u>Inleiding</u>	4
1. <u>Natrium</u>	6
2. <u>Kalium</u>	7
3. <u>Bicarbonaat</u>	8
4. <u>Calcium</u>	10
5. <u>Magnesium</u>	12
6. <u>Glucose</u>	13
7. <u>Frequente nachtelijke hemodialyse</u>	14
<u>Literatuur</u>	15

Samenvatting van de richtlijn

1. Er zijn geen recente internationale richtlijnen die specifiek de samenstelling van dialysevloeistof behandelen.
2. Er zijn aanwijzingen dat een laag kaliumgehalte in dialysevloeistof of snelle daling van het serumkalium de kans op acute hartdood/ritmestoornissen vergroot; daarom wordt terughoudendheid aanbevolen met een kaliumgehalte in dialysevloeistof lager dan 2 mmol/ L.
3. Een positieve natriumbalans is ongewenst.
4. Het optimale calciumgehalte in dialysevloeistof is een onderwerp van discussie, waarbij gelaveerd moet worden tussen het vermijden van extra-ossale calcificaties door calciumaccumulatie enerzijds en het optreden van secundaire hyperparathyreoïdie anderzijds. Aanbevolen wordt te streven naar een neutrale calciumbalans met een calciumconcentratie in dialysevloeistof tussen 1.25 -1.5 mmol/L.
5. Als buffer in dialysevloeistof wordt bicarbonaat geadviseerd, bij voorkeur in poedervorm.
6. Er zijn weinig gegevens over het gewenste serumbicarbonaat voor dialyse, mogelijk is het optimum rond 22 mmol/L.
7. Er zijn weinig gegevens over magnesium in dialysevloeistof. De combinatie van laag Mg (0.25) en laag Ca (1.25) in dialysevloeistof geeft meer hypotensie.
8. Glucosehoudende dialysevloeistof vermindert hypoglykemieën.
9. Bij frequente nachtelijke dialyse is een hoger calcium in dialysevloeistof nodig om een neutrale calciumbalans te houden.
10. Frequentie nachtelijke dialyse kan aanleiding geven tot hypofosfatemie. Fosfaat kan worden toegevoegd in dialysevloeistof.

Inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

De NFN richtlijn Dialysaatsamenstelling die uit 2004 dateerde, was in 2010 vervallen verklaard omdat de houdbaarheidstermijn was overschreden. Vanwege het praktische belang van een document over het onderwerp samenstelling van dialysevloeistof heeft de kwaliteitscommissie besloten deze richtlijn te herzien. De NFN richtlijn Waterbehandeling (concept 2012) spreekt niet van dialysaat maar van dialysevloeistof (= gezuiverd water met elektrolyten) en geeft de volgende eisen voor de samenstelling gebaseerd op de Europese farmacopee ("Solutions for haemodialysis" (EF <0128>).¹⁾

Tabel . Biochemische eisen voor dialysevloeistof

Natrium	130-145 mmol/L
Kalium	0-3.0 mmol/L
Calcium	0-2.0 mmol/L
Magnesium	0-1.2 mmol/L
Bicarbonaat	20-40 mmol/L
Acetaat	2.5-10 mmol/L
Chloride	90-120 mmol/L
Glucose	0-12.0 mmol/L

Doelstelling van de richtlijn

Het geven van aanbevelingen voor de samenstelling van dialysevloeistof.

Uitgangsvragen

- Uitgangsvraag 1. Welk natriumgehalte kan worden geadviseerd?
- Uitgangsvraag 2. Welk kaliumgehalte?
- Uitgangsvraag 3. Welk bicarbonaatgehalte?
- Uitgangsvraag 4. Welk calciumgehalte?
- Uitgangsvraag 5. Welk magnesiumgehalte?
- Uitgangsvraag 6. Welk glucosegehalte?
- Uitgangsvraag 7. Welke samenstelling van de dialysevloeistof is nodig bij frequente nachtelijke hemodialyse?

Werkwijze

Er zijn geen internationale richtlijnen specifiek over het onderwerp samenstelling van dialysevloeistof. In de eerste plaats is uitgegaan van de aanbevelingen over dialysevloeistof in bestaande overige richtlijnen van KDIGO (Kidney Disease

Samenstelling dialysevloeistof voor HD, 2013

Improving Global Outcomes), ERBP (European Renal Best Practice) eerder EBPG (European Best Practice Guidelines) en NFN (Nederlandse Federatie voor Nefrologie). De KDIGO richtlijn Mineraal- en botstofwisseling en de daarop gebaseerde NFN richtlijn gaan in op de calciumconcentratie in dialysevloeistof. De EBPG richtlijnen Hemodynamische instabiliteit respectievelijk Voeding en de daarop gebaseerde NFN richtlijnen gaan in op de natriumbalans respectievelijk acidose. Voor de referenties waarop de aanbevelingen in deze richtlijnen zijn gebaseerd, wordt verwezen naar de betreffende documenten. Daarnaast is een zoekactie in Pubmed gedaan naar relevante publicaties over het onderwerp gericht op de bovengenoemde uitgangsvragen. Het concept van de richtlijn is in enkele versies plenair besproken in de kwaliteitscommissie. Het concept wordt vervolgens aan de leden voorgelegd voor commentaar.

Niveau's van bewijs.

Waar in deze richtlijn wordt verwezen naar EBPG richtlijnen, is de indeling van niveau's van bewijs die door de EBPG werd gebruikt, overgenomen. Voor afwijkende aanduidingen van niveaus van bewijs afkomstig van andere richtlijnen, wordt een verklaring bijgevoegd.

De indeling van de EBPG:

- I = Meta-analyse
- II = Randomised controlled trials van voldoende grootte
- III = Observational studies or case-control studies
- IV = Case series
- Opinion

Werkgroep

Leden van de kwaliteitscommissie NFN

Herziening

Na de gebruikelijke geldigheidsduur van 5 jaar zal worden beoordeeld of de richtlijn moet worden herzien. Indien zich eerder nieuwe ontwikkelingen voordoen die aanpassing noodzakelijk maken, zal het tijdstip van herziening worden vervroegd.

1. Natrium (Na)

1.1 Inleiding

Voor een overzicht van de fysiologische principes wordt verwezen naar de literatuur.^{2,3)} De gebruikelijke Na concentratie in dialysevloeistof (D-Na) is 138-140 mmol/L. Een hoger D-Na geeft een betere hemodynamische stabiliteit.⁴⁾ Hypertonie D-Na, inclusief natrium"profiling" (het variëren van D-Na volgens een individueel profiel), predisponereet echter tot een positieve Na balans en leidt tot hogere bloeddrukken en meer interdialytische gewichtstoename.^{5,6)} Het verschil in Na verwijdering tussen een dialyse met D-Na van 140 mmol/L en dialyse met een D-Na van 144 mmol/L is ± 80-90 mmol.⁷⁾

1.2 Bestaande richtlijnen

Volgens de EBPG richtlijn over hemodynamische instabiliteit tijdens hemodialyse vermindert Na profiling met suprafysiologische concentraties (D-Na > 144 mmol/L) weliswaar de kans op intradialytische hypotensie, maar is er meer kans op dorst, hypertensie en grotere intradialytische gewichtstoename.⁸⁾ Daarom moet het niet routinematig worden toegepast (evidence level II). De op de EBPG richtlijn gebaseerde NFN richtlijn adviseert om niet routinematig Na profielen te gebruiken, ook geen zogenaamd Na neutrale wegen niet eenduidige resultaten.⁹⁾

1.3 Overige literatuur

Bij analyse van de observationele data van de Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (DOPPS), een grote internationale database van 29.593 patiënten, werd een relatie gezien tussen interdialytische gewichtstoename en D-Na: 0.17% toename lichaamsgewicht per 2 mmol/L stijging D-Na. De mortaliteit was echter lager bij een hoger D-Na (hazard ratio 0.88) (evidence level III).¹⁰⁾ Causland et al (2012) vonden in een cohort van 2272 patiënten ook een relatie tussen een hoger D-Na en meer interdialytische gewichtstoename, maar geen effect op de systolische bloeddruk voor dialyse.¹¹⁾ De sterfte was hoger bij patiënten met een serum Na >140 en een D-Na >140 (evidence level III). Over aanpassing van het D-Na in geval van symptomatische hyponatriëmie werd geen onderzoek gevonden. Het Handboek of Dialysis adviseert bij patiënten met een ernstige, lang bestaande hyponatriëmie een D-Na van maximaal 15-20 mmol/L boven de serumconcentratie om te snelle correctie te vermijden.¹²⁾

1.4 Conclusies en aanbevelingen:

Er is geen gerandomiseerd prospectief onderzoek naar de optimale D-Na onder diverse omstandigheden en er zijn momenteel onvoldoende argumenten om routinematig af te wijken van de standaard D-Na van 138-140 mmol/L. Een positieve natriumbalans lijkt ongewenst, effecten op mortaliteit zijn niet eenduidig. Een hoger D-Na vermindert wel de kans op intradialytische hypotensie.

2. Kalium (K)

2.1 Inleiding

Voor een overzicht van de fysiologie wordt verwezen naar de literatuur. ¹³⁾

2.2 Bestaande richtlijnen

Er zijn geen richtlijnen van KDIGO of EBPG over dit onderwerp.

Een consensus panel in 2004 adviseerde een kaliumconcentratie van dialysevloeistof (D-K) van 2.5-3.0 mmol/L. ¹⁴⁾

Het Handbook of Dialysis adviseert een routine D-K van 2 mmol/L maar een hoger D-K van 3 mmol/L bij patiënten met een predialyse K < 4.5 mmol/L of bij digitalisgebruik. ¹⁵⁾

2.3 Overige literatuur

Interventieonderzoeken met beperkte patiëntenaantallen geven aanwijzingen dat een snelle K daling de kans op ritmestoornissen vergroot (Evidence level III). ¹⁶⁾

Een laag D-K in combinatie met een laag dialysaatcalcium (D-Ca) verlengt het QT interval. ¹⁷⁾

Een snelle initiële daling van het serum K tijdens dialyse gaf ook een daling van perifere weerstand met bloeddrukdaling, het risico van intradialytische hypotensie correleerde omgekeerd met de D-K (Evidence level III). ¹⁸⁾

Uit grote observationele studies blijkt een associatie tussen acute hartdood en een lager D-K. In een groot (17.000.000 dialysesessies, 43.000 pat.) retrospectief case-control onderzoek trad vaker hartstilstand op bij een D-K < 2 mmol/L. Dit gold bij alle predialyse kaliumwaarden tot aan 6,4 mmol/L (Evidence level III). ¹⁹⁾

Ook de gegevens uit de DOPPS studie ²⁰⁾ laten een relatie zien tussen acute dood en een lager D-K. Vergeleken met een D-K \geq 3 mmol/L was er meer kans op acute dood bij D-K \leq 1.5 en 2-2.5 (Evidence level III).

Dit zijn echter observationele en retrospectieve data, "confounding by indication" kan niet worden uitgesloten.

2.4 Conclusies en aanbevelingen

Er zijn aanwijzingen dat een laag D-K of snelle daling van het serum K de kans op acute hartdood en ritmestoornissen vergroot.

Wij suggereren het gebruik van een D-K <2 mmol/L te vermijden.

3. Bicarbonaat

3.1 Inleiding

Voor een overzicht van de fysiologie wordt verwezen naar de literatuur.^{2,21)}

Er is consensus dat bicarbonaat de voorkeur heeft boven acetaat als buffer. Dit vanwege vaatverwijdende en cardiodepressieve effecten van acetaat.⁸⁾ Bicarbonaatpoeder heeft de voorkeur boven bicarbonaatoplossing in verband met een risico van microbiologische verontreiniging van de oplossing.²²⁾

De gebruikelijke bicarbonaatconcentratie in dialysevloeistof (D-HCO₃) is 35 mmol/L.¹⁵⁾

De vraagstelling welke bicarbonaatconcentratie van dialysevloeistof kan worden geadviseerd, spitst zich toe op enerzijds de hemodynamische aspecten en anderzijds de metabole gevolgen van acidose op het bot en de voedingstoestand.

3.2 A. Bestaande richtlijnen voor bicarbonaat ivm hemodynamische effecten

De EBPG richtlijn schrijft bicarbonaat als buffer voor en verwijst in de toelichting naar bovengenoemde bijwerkingen van acetaat.⁸⁾

Daarnaast wordt gewezen op het effect van pH op de concentratie geïoniseerd calcium (Ca). Bij alkalose neemt de binding van Ca aan albumine toe en daalt daardoor de concentratie van vrij geïoniseerd Ca. Dit kan leiden tot hemodynamische instabiliteit.

3.3 A. Overige literatuur over bicarbonaat en hemodynamische effecten:

In een enkelblind gerandomiseerd cross-over onderzoek (21 patiënten, 756 dialysesessies) werd de D-HCO₃ gevarieerd tussen 26 en 35 mmol/L en de D-Ca tussen 1.25 en 1.5 mmol/L. Bloeddruk, slagvolume en perifere weerstand werden non-invasief gemeten. De bloeddruk was hoger bij hoger D-Ca, hierbij nam het slagvolume toe. De bloeddruk was ook hoger bij lager D-HCO₃, hierbij nam de perifere weerstand toe. De auteurs concluderen dat alkalose een gering hypotensief effect heeft en dat in geval van falen van de klassieke middelen om intradialytische hypotensie te voorkomen geprobeerd kan worden met vermindering van de D-HCO₃ de hemodynamiek te verbeteren (Evidence level III).²³⁾

3.2 B. Bestaande richtlijnen ivm metabole gevolgen van acidose op overleving, bot en voedingstoestand

De EBPG richtlijn "Nutrition"²⁴⁾ adviseert het midweek predialyse veneuze bicarbonaat te handhaven op 20-22 mmol/L, en indien nodig oraal natriumbicarbonaat te suppleren of de D-HCO₃ te verhogen tot maximaal 40 mmol/L. Het NFN commentaar op deze richtlijn (2008) wijst op de Na belasting van natriumbicarbonaatabletten, en op het risico van postdialytische metabole alkalose bij een D-HCO₃ van 40 mmol/L, zeker indien gebruikt bij frequente of nachtelijke dialyse.²⁵⁾ Nadelige effecten van deze alkalose zijn hypotensie en hypoventilatie.

Het advies te streven naar een bicarbonaatspiegel van 20-22 mmol/L voor dialyse is gebaseerd op 2 epidemiologische studies. Lowrie zag in een retrospectieve analyse van

12.000 patiënten een U-vormige relatie tussen sterfte en veneus bicarbonaat, met hogere mortaliteit bij bicarbonaat <17.5 en > 25 mmol/L (evidence level III).²⁶⁾ Observationele data uit de DOPPS laten zien dat een matige acidose voorafgaand aan dialyse verband lijkt te hebben met een betere voedingsstatus en een lager relatief risico op mortaliteit of ziekenhuisopname dan bij midweek serumbicarbonaatspiegels in de normale range (24 mmol/L) of bij ernstige acidose (<16 mmol/L) (Evidence level III)²⁷⁾. Bij deze observationele studies moet men zich realiseren dat er nogal wat confounders zijn (voeding, onderdialyse).

3.3 B. Overige literatuur over metabole gevolgen van acidose op overleving, bot en voedingstoestand

Uribarri²¹⁾ komt in een review tot de aanbeveling dat bij een predialyse bicarbonaat van <20 mmol/L eerst onderdialyse en andere oorzaken van acidose moeten worden uitgesloten en behandeld. Als dit geen effect heeft kan de D-HCO₃ worden aangepast.

Bij een predialyse bicarbonaat > 30 mmol/L, moet eerst de voedingstoestand worden beoordeeld gezien de relatie tussen een slechte eiwitintake en hoge bicarbonaatwaarden. Indien de voeding adequaat is en er geen andere oorzaken van alkalose zijn kan de D-HCO₃ worden verlaagd. Of correctie van acidose de voedingstatus verbetert is niet duidelijk.²⁴⁾ Acidose heeft ook een nadelige invloed op het bot.²⁸⁾ Hierop wordt in de recente richtlijn mineraal- en botstoornis niet ingegaan.

3.4 Conclusies en aanbevelingen

Er zijn weinig gegevens over het optimale serumbicarbonaat. Uit observationele studies zijn er aanwijzingen dat rond 22 mmol/L optimaal is.

De bicarbonaatconcentratie in dialysevloeistof kan zo nodig worden verhoogd tot maximaal 40 mmol/L, het bezwaar hiervan is het optreden van alkalose na dialyse. Door daling van het geïoniseerd calcium heeft dit een hypotensief effect. Een alternatief is het geven van natriumbicarbonaatabletten, dit geeft echter natriumbelasting.

4. Calcium (Ca)

4.1 Inleiding

De D-Ca speelt in combinatie met de toediening van fosfaatbinders en vitamine D analogen een belangrijke rol in het herstellen van de calcium- en fosfaatbalans van de dialysepatiënt.

De D-Ca is ook van belang voor de hemodynamische stabiliteit tijdens een dialysebehandeling. Een toename van het geïoniseerde calciumgehalte door calciuminflux van de dialysevloeistof naar het plasma leidt tot een verbeterde linkerventrikelfunctie. Omgekeerd is de incidentie van hypotensieve perioden verhoogd tijdens dialyse met een lage calciumconcentratie (zie ook 3.3 A). Voor een overzicht van de fysiologie wordt verwezen naar de literatuur.²⁹⁾

4.2 Bestaande richtlijnen

De KDIGO richtlijn suggereert een D-Ca tussen 1.25 en 1.5 mmol/L³⁰⁾ en de ERBP sluit hierbij aan.³¹⁾ De NFN richtlijn mineraal en botstofwisseling (2010)³²⁾ geeft het volgende commentaar: Het nastreven van een calciumneutraal dialysaat is goed te verdedigen. Een positieve calciumflux kan ongunstig zijn, bij sterk verlaagde of verhoogde botomzet, door de dan bestaande beperkte buffercapaciteit van bot om een overmaat aan calcium op te slaan. Anderzijds kan een te laag calcium in de dialysevloeistof bijdragen aan hypotensie tijdens hemodialyse. De balans kan ook negatief worden door netto ultrafiltratie. Bij de in KDIGO gesuggereerde concentratie van 1,25 mmol/L calcium in dialysevloeistof zal voor de meeste hemodialysepatiënten een neutrale calciumbalans bestaan.

De EBPG Guideline Haemodynamic Instability⁸⁾ geeft een D-Ca van 1.50 mmol/L in overweging bij patiënten met intradialytische hypotensie (IDH). De NFN richtlijn⁹⁾ geeft als commentaar: De richtlijn bespreekt helder de voordelen van een calciumconcentratie van 1.50mmol/L in dialysevloeistof op IDH en hoe dit zal moeten worden afgewogen tegen de potentiële voordelen van een lagere calciumconcentratie (1.25 mmol/L) op vasculaire calcificaties. Verdere studies hiernaar lijken noodzakelijk. KDOQI Clinical Practice guideline for Cardiovascular Disease adviseert een calciumconcentratie van 1.50 mmol/L in dialysevloeistof, met name bij cardiaal gecompromitteerde patiënten ter voorkoming van intradialytische hypotensie (IDH). De KDOQI Clinical Practice guideline for Bone Metabolism and Disease adviseert een standaard calciumconcentratie van 1.25 mmol/L.

De Nfn richtlijn adviseert conform de EBPG richtlijn bij patiënten met IDH als tweedelijns therapie een calciumconcentratie van 1.50 mmol/L.

4.3 Overige literatuur

De optimale D-Ca is een controversieel onderwerp. Er moet gelaveerd worden tussen een lager D-Ca waardoor PTH stijging wordt gestimuleerd, en een hoger D-Ca met calciumaccumulatie tot gevolg waarbij gevaar bestaat voor vasculaire calcificaties.^{33,34)}

In een cross-over onderzoek bij 25 patiënten werden de D-K en D-Ca gevarieerd. Bij een laag D-Ca wordt een langer QT interval gevonden, deze verlaging is meer uitgesproken bij een laag D-K.¹⁷⁾

Hsu et al ³⁵⁾ volgden een cohort van 717 hemodialysepatiënten zonder diabetes, die werden gedialyseerd tegen verschillende concentraties D-Ca: 82 patiënten kregen op indicatie (hemodynamische instabiliteit of hypocalciëmie) een hoog D-Ca van 1.75 mmol/L, 107 patiënten op indicatie (hypertensie tijdens dialyse of hypercalciëmie) een laag D-Ca van 1.25 en de overigen een standaard D-Ca van 1.50 mmol/L. In een multivariant analyse werd meer inflammatie, malnutritie en sterfte gezien bij patiënten die tegen een D-Ca van 1.75 mmol/L werden gedialyseerd. "Confounding bij indicatie" lijkt echter niet uitgesloten (evidence level III).

Gotch et al ³⁶⁾ ontwikkelden een mathematisch model om te berekenen welke calciumconcentratie de dialysevloeistof moet bevatten om een neutrale calciumbalans te bereiken. De calciumopname werd geschat uit de orale calciumintake en vitamine D doseringen. Bij toepassen van dit model op 320 patiënten werd berekend dat voor een neutrale calciumbalans een D-Ca moet worden gebruikt van <1.25 mmol/L, gemiddeld 1.0 mmol/L, dus significant lager dan in de KDIGO richtlijn. Dit is echter alleen een model, naar eindpunten is niet gekeken.

Hiermee in tegenspraak is het review ³⁷⁾ en onderzoek ³⁸⁾ van de groep van Basile. Bij een D-Ca van 1.75 mmol/L treedt een positieve calciumbalans op, een neutrale balans bij een D-Ca waarde tussen 1.25 en 1.50 mmol/L. In een gerandomiseerd cross-over onderzoek bij 22 anurische patiënten die 4 uur werden gedialyseerd met verschillende calciumconcentraties (1.25-1.5 en 1.75 mmol/L) over een high-flux nier (GENiOUS single pass systeem, bloed- en dialysevloeistofflow beide 350 ml/min) komen zij tot de conclusie dat een D-Ca van 1.37 mmol/L de voorkeur heeft omdat het geassocieerd is met stabiele PTH waarden en een gewenste concentratie geïoniseerd calcium in het plasma bij slechts een gering positieve calciumbalans.

Karohl et al ³⁹⁾ hadden vergelijkbare bevindingen bij 23 patiënten die werden gedialyseerd met D-Ca concentraties tussen 1.0 en 1.75 mmol/L, waar bij een D-Ca van 1 en 1.25 mmol/L een negatieve massatransfer werd gemeten zonder grote spreiding, en bij een D-Ca van 1.75 mmol/L een positieve. Zij suggereren dat naast de calciumgradiënt ook PTH en osteocalcine een rol spelen bij de calciumbalans.

4.4 Conclusies en aanbevelingen.

De optimale D-Ca is een punt van discussie. Het streven moet zijn een neutrale calciumbalans en een acceptabel PTH te bereiken. Gesuggereerd wordt een D-Ca tussen 1,25 – 1.50 mmol/L.

5. Magnesium (Mg)

5.1 Inleiding

Patiënten met nierinsufficiëntie hebben in het predialysestadium meestal verhoogde Mg spiegels. Het starten van hemodialysebehandeling is effectief om verhoogde Mg spiegels te verlagen. Met een magnesiumconcentratie van de dialysevloeistof (D-Mg) tussen 0,5 en 1,0 mmol/L worden in het algemeen aanvaardbare magnesiumspiegels bereikt.^{40,41)} De D-Mg wordt gewoonlijk niet gevarieerd. Hypermagnesiëmie bij chronische dialysepatiënten kan worden veroorzaakt door niet bekend gebruik van Mg-houdende laxantia of antacida. Verschijnselen van hypermagnesiëmie zijn hypotensie, slapte en brady-aritmieën. Hypomagnesiëmie kan ritmestoornissen geven en de afgifte en werking van het parathormoon verminderen. De kans op hypomagnesiëmie is vooral aanwezig bij ondervoede patiënten en bij totale parenterale voeding wanneer Mg onvoldoende wordt gesuppleerd.

5.2 Bestaande richtlijnen

EBPG en NFN richtlijnen Hemodynamische instabiliteit ontraden een laag D-Mg van 0.25 mmol/L bij patiënten met frequente intradialytische hypotensie, zeker in combinatie met een laag D-Ca.^{8,9)} Dit is gebaseerd op een onderzoek van Kyriazis et al.⁴²⁾ 8 patiënten werden gedialyseerd met variabel D-Ca (1.25-1.75) en D-Mg (0.25-0.75) en daarna 24 patiënten met een D-Ca van 1.25 en D-Mg van 0.25-0.75 (Evidence level III). Bij de combinatie laag D-Mg 0.25 en D-Ca 1.25 trad significant meer intradialytische hypotensie op. De meest gebruikte dialysevloeistofformularia in Nederland bevatten een D-Mg van 0.50 mmol/L.

5.3 Overige literatuur

Ishimura et al.⁴³⁾ vonden in een cohortonderzoek van 515 patiënten een hogere mortaliteit bij een serum Mg concentratie <1.14 mmol/L.

5.4 Conclusies en aanbevelingen

Er zijn weinig data over D-Mg, er is geen reden om af te wijken van de gebruikelijke magnesiumconcentratie van 0.5 mmol/L, tenzij er sprake is van een afwijkende serumconcentratie.

6. Glucose

6.1 Inleiding

De glucoseconcentratie van de dialysevloeistof (D-gluc) varieert in het algemeen tussen 0 en 11,2 mmol/L (0-2 g/L). Gebruik van glucosevrije dialysevloeistof leidt tot een netto glucoseverlies van 28-30 gram tijdens een dialysebehandeling. Dit verlies zal gluconeogenese stimuleren om de bloedglucosespiegel op peil te houden. Het glucoseverlies tijdens dialyse wordt gemakkelijk gecompenseerd met het dieet, tenzij de patiënt ernstig ondervoed en cachectisch is of een niet aangepaste dosering insuline of orale antidiabetica gebruikt. Bij deze patiënten en ook bij sepsis kunnen symptomatische hypoglykemieën optreden bij dialysebehandeling met glucosevrije dialysevloeistof.

6.2 Bestaande richtlijnen

De richtlijnen Hemodynamische instabiliteit^{8,9)} geven als opinie dat glucosevrije dialysevloeistof bij diabetici moet worden vermeden.

Commentaar NfN: De meeste conventionele dialysevloeistofformularia bevatten een "normale" glucoseconcentratie (5.5 mmol/L of 1 gr/L). Glucosevrije dialysevloeistof wordt met name niet geadviseerd voor patiënten met diabetes mellitus. Naar langetermijneffecten van hoog D-gluc (11 mmol/L) is onvoldoende onderzoek verricht.

6.3 Overige literatuur

In een gerandomiseerde enkelblinde klinische trial werden 20 patiënten zonder en 21 patiënten met diabetes mellitus initieel vergeleken, tijdens een dialysesessie van 4 uur zonder glucose (fase 1) en een dialysesessie van 4 uur met glucose 90 mg/dL (5 mmol/L, fase 2). Patiënten kregen hun gebruikelijke maaltijden en diabetesmedicatie. Glucose werd 4 x gemeten tijdens de dialysesessie. In fase 1 waren 18 metingen <70 mg/dL, in fase 2 slechts 2 metingen. Er waren geen symptomatische hypoglykemieën. Conclusie: Glucosehoudende dialysevloeistof voorkomt asymptomatische hypoglykemie in reguliere hemodialysebehandeling (Evidence level III).⁴⁴⁾

In een onderzoek van Jung werd continue glucosemonitoring gedaan bij 9 dialyserende patiënten met DM type 2. Ondanks het gebruik van glucosehoudende dialysevloeistof leek tijdens HD het risico op hypoglykemie toe te nemen (Evidence level III).⁴⁵⁾

6.4 Conclusies en aanbevelingen

Glucosehoudende dialysevloeistof vermindert hypoglykemieën. Er wordt gesuggereerd een fysiologische glucoseconcentratie in dialysevloeistof aan te houden.

7. Frequente nachtelijke hemodialyse

7.1 Inleiding

Nachtelijke hemodialyse (NHD) wordt tijdens de slaap uitgevoerd met een dialyseuduur van 6- 10 uur per sessie en een frequentie van 3-7 nachten per week.

De bloedflow en dialysevloeistofflow zijn lager dan bij standaard hemodialyse, resp 200-300 en 300 ml/min. Een discussie over de voordelen en de plaats van NHD valt buiten het kader van deze richtlijn.

De klaring van Ca en fosfaat (P) is hoger dan bij kortere dialysesessies; dit kan consequenties hebben voor de dialysevloeistofsamenstelling met betrekking tot calcium en fosfaat. Dit is met name van belang bij 5 of meer lange (nachtelijke) dialysesessies per week.

7.2 Bestaande richtlijnen

Er zijn geen richtlijnen voor frequente nachtelijke hemodialyse.

7.3 Literatuurgegevens

Calcium:

In een observationele studie werd vergeleken tussen conventionele HD, dagelijkse korte HD en NHD. Bij een D-Ca van 1.25 mmol/L trad bij de NHD patiënten een negatieve calciumbalans op en secundaire hyperparathyreoïdie. Na verhoging van de D-Ca tot 1.75 normaliseerde dit.⁴⁶⁾

In een retrospectief onderzoek waren er geen significante verschillen tussen NHD met een D-Ca van 1.5 vs 1.75 mmol/L.⁴⁷⁾

In een gerandomiseerd onderzoek werd conventionele hemodialyse 3 x per week vergeleken met 5-6 nachten NHD per week. In de NHD groep werd een lager serum P gezien en geringere behoefte aan fosfaatbinders. De effecten op PTH waren variabel.⁴⁸⁾ Hierbij moet worden aangetekend dat de gemiddelde D-Ca bij NHD 1.5 mmol/L was en bij conventionele dialyse 1.25.

Neshralla et al⁴⁹⁾ adviseren een D-Ca van 1.6 mmol/L, per individu aan te passen.

In de FHN Nocturnal Trial (87 patiënten gerandomiseerd) werd intensieve nachtelijke dialyse (6 x per week 6-8 uur) vergeleken met conventionele hemodialyse 3 x per week. In deze trial bleek de D-Ca te zijn aangepast, het serumcalcium verschilde niet tussen beide groepen. De patiënten gerandomiseerd naar nachtelijke hemodialyse 6 x per week gebruikten na 12 maanden een significant hogere calciumconcentratie in de dialysevloeistof (76% 1.5 mmol/L of hoger). Bij 3 x per wk nachtelijke dialyse gebruikte 30% 1.5 mmol/L of hoger, bij kortere dialysesessies 3 of 6 x per week was dit 7.6 resp 12.5%.⁵⁰⁾

Fosfaat:

De fosfaatklaring neemt toe bij frequente en/of langere dialyse, hierdoor neemt de behoefte aan fosfaatbinders af. Met name bij frequente lange sessies kan zelfs hypofosfatemie optreden waarvoor fosfaat aan de dialysevloeistof moet worden toegevoegd. In de FHN trial moest bij 42% van de patiënten met 6 nachtelijke sessies per week fosfaat worden

toegevoegd aan de dialysevloeistof.⁵⁰⁾ Natriumfosfaat kan veilig worden toegevoegd aan de dialysevloeistof zonder risico op neerslagen.⁵¹⁾ Voor een mogelijk toedieningsadvies zie de bijlage op blz 18.

7.4 Conclusie en aanbevelingen

Bij nachtelijke dialyse van 5 of meer sessies per week kan een negatieve calciumbalans optreden met secundaire hyperparathyreoïdie. De optimale D-Ca is niet bekend, 1.5 of 1.6 mmol / L lijkt een goed uitgangspunt, het kan individueel worden aangepast op geleide van PTH en serumcalcium.

Bij nachtelijke dialyse van 5 of meer sessies per week is er een significante fosfaatklaring. Hierdoor kunnen in eerste instantie de fosfaatbinders verminderd of gestaakt worden, en in tweede instantie kan zo nodig fosfaat worden toegevoegd aan de dialysevloeistof.

Literatuur

1. Europese Farmacopee, <http://online.pheur.org/entry.htm>
2. Locatelli F, Covic A, Chazot C et al. Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on bloodpressure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:785-779.
3. Flanigan MJ. How should dialysis fluid be individualized? Sodium. *Seminars in Dialysis* 2008; 21: 226–229.
4. Dheenan S, Henrich WL. Prevention of dialysis hypotension: a comparison of usual protective maneuvers. *Kidney Int* 2001; 59:1175-1181.
5. Song JH, Park GH, Lee SY et al. Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on the maintenance of the quality of dialysis and sodium and fluid balance. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:237–246.
6. Santos SFF, Peixoto AJ. Revisiting the Dialysate Sodium Prescription as a Tool for Better Blood Pressure and Interdialytic Weight Gain Management in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:522–530.
7. Kooman JP, Moret K, Van der Sande FM et al. Preventing dialysis hypotension: A comparison of usual protective maneuvers. *Kidney Int* 2001;60:802-803.
8. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. Guideline 3.2.1: *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 2):22-44. http://ndt.oxfordjournals.org/content/22/suppl_2/ii22.full.pdf+html
9. Nederlandse Federatie voor Nefrologie. Richtlijn Hemodynamische Instabiliteit tijdens hemodialyse 2008. <http://www.nefro.nl> >richtlijnen
10. Hecking M, Karaboyas A, Saran R et al.. Dialysate Sodium Concentration and the association with interdialytic weight gain, hospitalization and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:92-100.
11. Mc Causland FR, Brunelli SM, Waikar SS. Dialysate sodium, serum sodium and mortality in maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1613-1618.
12. Daugirdas JT, Ross EA, Nissenson AR. Acute hemodialysis prescription. In Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis*. 4th edition. 2007 Wolters Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia, Baltimore. Page 132-133.

Samenstelling dialysevloeistof voor HD, 2013

13. Rachoïn J-S, Weisberg LS. How should dialysis fluid be individualized? Potassium. *Seminars in Dialysis* 2008;21:223-225.
14. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K et al. Optimal composition of the dialysate, with its emphasis on bloodpressure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:785-796.
15. Daugirdas JT. Chronic hemodialysis prescription. In Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis*. 4th edition. Wolters Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia, Baltimore. Page 164-165.
16. Santoro A, Mancini E, London G et al. Patients with complex arrhythmias during and after HD suffer from different regimens of potassium removal. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1415–1421.
17. Severi S, Grandi E, Pes C et al. Calcium and potassium changes during haemodialysis alter ventricular repolarization duration: in vivo and in silico analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1378–1386.
18. Gabutti L, Salvad  I, Lucchina B et al.. Haemodynamic consequences of changing potassium concentrations in haemodialysis fluids. *BMC Nephrology* 2011; 12:14.
19. Pun PH, Leirich RW, Honeycutt F et al. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int* 2011; 79:218–227.
20. Jadoel M, Thumma J, Fuller DS et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:765–774.
21. Uribarri J. How should dialysis fluid be individualized for the chronic hemodialysis patient ? Bicarbonate. *Seminars in Dialysis* 2008;21:221-223.
22. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis part 1, section IV.5. Electrolytic concentrates. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 7):50-51.
23. Gabutti L, Bianchi G, Soldini D et al. Haemodynamic consequences of changing bicarbonate and calcium concentrations in haemodialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:973-981.
24. Fouque D, Vennegoor M, Ter Wee P et al. EBPG Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(Suppl 2): ii45-87.
25. Nederlandse Federatie voor Nefrologie. Voeding en vitaminesuppletie bij nierinsuffici ntie en dialyse, 2008 <http://www.nefro.nl> >richtlijnen
26. Lowrie EG. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:458-82.
27. Bommer 2004. Association of predialysis serumbicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44:661-671.
28. Qunibi WY, Henrich WL. Pathogenesis of renal osteodystrophy. In *Up to Date* 2012.
29. Gotch FA. Methods for quantifying hemodialysis. Calcium. *Semin Dialysis* 2008; 21:411-414.
30. KDIGO guideline mineral and bone disease. <http://www.kdigo.org/guidelines/mbd/index.html>
31. Goldsmith DJA, Covic A, Fouque D. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: A European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3823-3831.
32. NFN richtlijn mineraal en botstoornis, 2010 <http://www.nefro.nl> >richtlijnen
33. Gotch FA. The calculation on calcium balance in dialysis lowers the dialysate calcium concentrations (pro part). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2994–2996.
34. Drueke T, Touam M. Calcium balance in haemodialysis—do not lower the dialysate calcium concentration too much (con part). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2990–2993.
35. Hsu CW, Lin JL, Lin-Tan DT et al. High-calcium dialysate: a factor associated with inflammation, malnutrition and mortality in nondiabetic maintenance haemodialysis patients. (*Carlton*) 2010; 15:313-320.

36. Gotch F, Levin NW, Kotanko P. Calcium balance in dialysis is best managed by adjusting dialysate calcium guided by kinetic modeling of the interrelationship between calcium intake, dose of vitamin D analogues and the dialysate calcium concentration. *Blood Purif* 2010; 29:163-176.
37. Basile C. Calcium Mass Balances in Bicarbonate Hemodialysis. *Int J Nephrology* 2011; 2011:540592 ;doi:10.4061/2011/540592.
38. Basile C, Libutti P, Di Turo AL. Effect of Dialysate Calcium Concentrations on Parathyroid Hormone and Calcium Balance During a Single Dialysis Session Using Bicarbonate Hemodialysis: A Crossover Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 2012; 59:92-101.
39. Karohl C, de Paiva Paschoal J, Martins de Castro MC et al. Effects of bone remodelling on calcium mass transfer during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 1244–1251.
40. Vaporean ML, van Stone JC. Dialysate magnesium. *Seminars in dialysis* 1993;6:46-51.
41. Pedrozzi NE, Truttmann AC, Faraone R et al. Circulating ionized and total magnesium in end-stage kidney disease. *Nephron* 1998;79:288-292.
42. Kyriazis J, Kalogeropoulou K, Bilirakis L. Dialysate magnesium level and blood pressure. *Kidney Int* 2004;66:1221-1231.
43. Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnesium Research* 2007; 20:237-244
44. Burmeister JE, Scapini A, Miltersteiner DR. Glucose-added dialysis fluid prevents asymptomatic hypoglycaemia in regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1184–1189.
45. Jung HS, Kim HI. Analysis of hemodialysis-associated hypoglycemia in patients with type 2 diabetes using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12:801-7.
46. Al-Hejaili F, Kortas C, Leitch R et al. Nocturnal but not short hours quotidian hemodialysis requires an elevated dialysate calcium concentration. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2322–2328.
47. Toussaint ND, Polkinghorne KR, Kerr PG et al. Comparison between different dialysate calcium concentrations in nocturnal hemodialysis. *Hemodial Int* 2007; 11:217–224.
48. Walsh M, Manns BJ, Klarenbach S et al. The effects of nocturnal compared with conventional hemodialysis on mineral metabolism: A randomized-controlled trial. *Hemodial Int.* 2010;14:174-81.
49. Neshrallah GE, Suri RS, Lindsay RM, Pierratos A. Frequent hemodialysis. In Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis.* 4th edition. 2007 Wolters Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia, Baltimore. Page 252-264.
50. Daugirdas JT, Chertow GM, Larive B et al. Effect of frequent hemodialysis of CKD Mineral and Bone disorder. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:727-738.
51. Su WS, Lekas P, Carlisle EJ et al. Management of hypophosphatemia in nocturnal hemodialysis with phosphate containing enema: A technical study. *Hemodial Int* 2011; 15:219–225.

Bijlage:

Toedienen van fosfaat aan het dialysaat bij frequente nachtelijke dialyse.

Bijlage:

Toedienen van fosfaat aan het dialysaat bij frequente nachtelijke dialyse.

Oude situatie fosfaatclysma in concentraat (tank van 6 ltr bij 1:45 verdunning)

Fosfaat wordt toegevoegd als clysma (Clyssie^R van Braun)

In een clysma van 120 ml zit in totaal 102.7 mmol fosfaat (94.9 mmol NaH₂PO₄ en 7.9 mmol Na₂HPO₄).

Daarnaast conserveermiddelen: 0,12 gram methylparahydroxybenzoaat en 0,012 gram propylparahydroxybenzoaat.

Aan een concentraattank van 6 liter wordt een half tot een heel clysma toegevoegd.

In een tank van 6 liter wordt de fosfaatconcentratie dan 8.56 – 17.12 mmol/L.

Dit wordt 45-voudig maal verdund tot een concentratie van 0.19 - 0.38 mmol/L in de dialysevloeistof naar de kunstnier.

Voorstel nieuwe manier fosfaattoevoeging aan concentraat

- Addiphos (geregistreerd voor toevoeging aan TPV) plastic ampullen 20 ml
- Bevat KHPO₄ en Na₂PO₄
- Bevat per ml:
 - 2 mmol PO₄
 - 1.5 mmol K
 - 1.5 mmol Na
- Doel: PO₄ concentratie in dialysevloeistof min of meer vergelijkbaar met de concentratie bij oude wijze van toediening, 0.19-0.38 mmol/L
- Hoeveelheid afhankelijk van verdunning concentraat (1:34 of 1:45)
 - Bij verdunning 1:34: 4-8 ml Addiphos per liter concentraat (fosfaat 0.24-0.47)
 - Bij verdunning 1:45: 5-10 ml Addiphos per liter concentraat (fosfaat 0.22-0.44)
- Geeft dan tevens verhoging Na & K in dialysevloeistof van 0.17-0.35 mmol/L
- In de praktijk steeds proberen hele ampullen toe te voegen, hetgeen afhankelijk is van het volume van de concentraattanks (bij nieuwe 7.8 L tanks met 1:45 verdunning 2-4 ampullen van 20 ml)

*Nijmegen
HW van Hamersvelt
5-11-2012*