

Janvier 2017

Epuration Extra-Rénale en Réanimation

Romain DERANSY

PH

Réanimation Chirurgicale Polyvalente

Professeur LANGERON

Pitié-Salpêtrière

romainderansy@icloud.com



Définition

Pourquoi débiter une EER

Convection et Diffusion

Le matériel

Le(s) montage(s)

Anticoagulation « standard »

Les prescriptions médicales

Comment optimiser la durée de vie de l'hémofiltre ?

Risques

Surveillance

Anticoagulation régionale au citrate

Définition

Pourquoi débiter une EER

Convection et Diffusion

Le matériel

Le(s) montage(s)

Anticoagulation « standard »

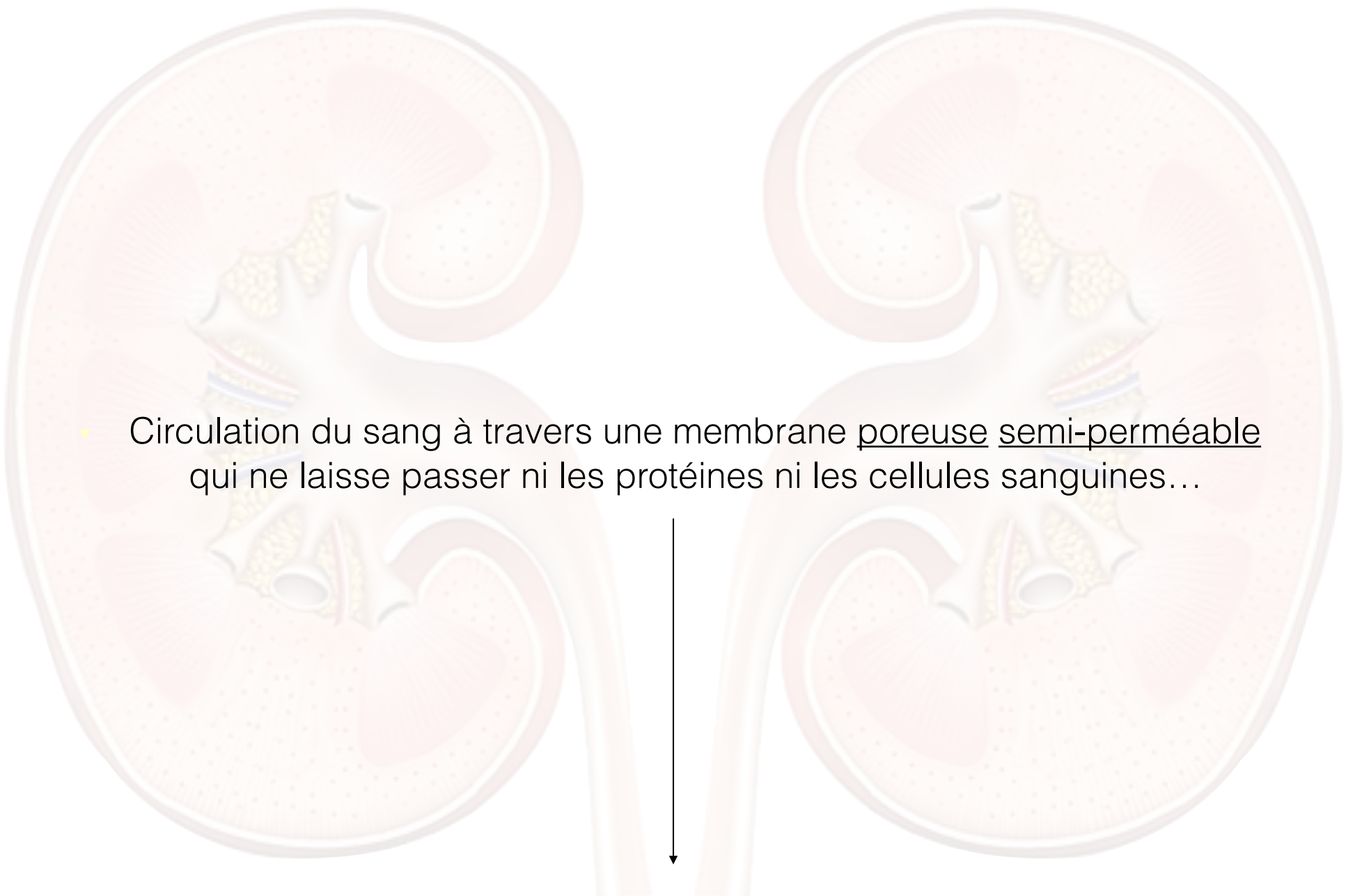
Les prescriptions médicales

Comment optimiser la durée de vie de l'hémofiltre ?

Risques

Surveillance

Anticoagulation régionale au citrate

- 
- Circulation du sang à travers une membrane poreuse semi-perméable qui ne laisse passer ni les protéines ni les cellules sanguines...

- **C'est une Circulation Extra-Corporelle !**

Définition

Pourquoi débuter une EER

Convection et Diffusion

Le matériel

Le(s) montage(s)

Anticoagulation « standard »

Les prescriptions médicales

Comment optimiser la durée de vie de l'hémofiltre ?

Risques

Surveillance

Anticoagulation régionale au citrate

Homéostasie du milieu intérieur

Sodium, Potassium, acide-base

Contrôle de la volémie

OAP, inflation hydrosodée...

Epuration des substances endogènes toxiques

Traiter le sepsis

Epurer les substances toxiques exogènes

Lithium, salicylés

Permettre la nutrition

Par l'élimination des déchets azotés

Indications urgentes

Hyperkaliémie symptomatique ou $> 6,5$ mmol/l

OAP de surcharge oligurique ou anurique

Acidose métabolique sévère, $\text{pH} < 7,1$

Indications urgentes

Hyperkaliémie symptomatique ou $> 6,5$ mmol/l

OAP de surcharge oligurique ou anurique

Acidose métabolique sévère, $\text{pH} < 7,1$

Urgences relatives

Oligoanurie de plus de 12 h

Dysnatrémie < 115 ou > 160 mmol/l

Complications urémiques
péricardite, neuro/myopathie, coma etc...

Urée > 30 mmol/l...

Définition

Pourquoi débuter une EER

Convection et Diffusion

Le matériel

Le(s) montage(s)

Anticoagulation « standard »

Les prescriptions médicales

Comment optimiser la durée de vie de l'hémofiltre ?

Risques

Surveillance

Anticoagulation régionale au citrate

2 principes physiques différents... pour un même but

Dialyse	Filtration
Diffusion	Convection
Différence de Concentration	Différence de Pression

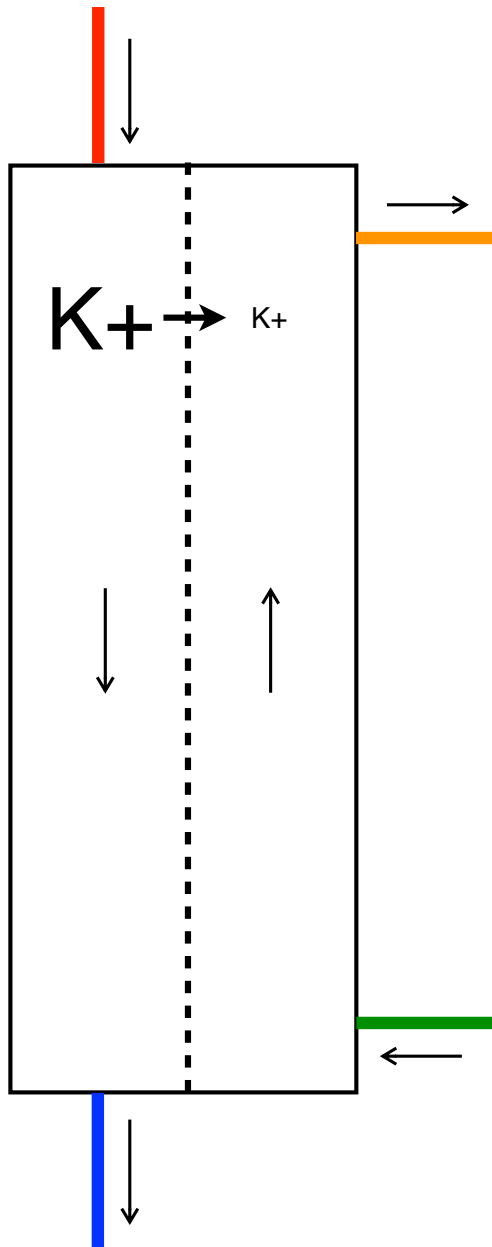


VS



Dialyse

principe de Diffusion



Gradient de concentration

Membrane semi-perméable

Dialysat à contre-courant

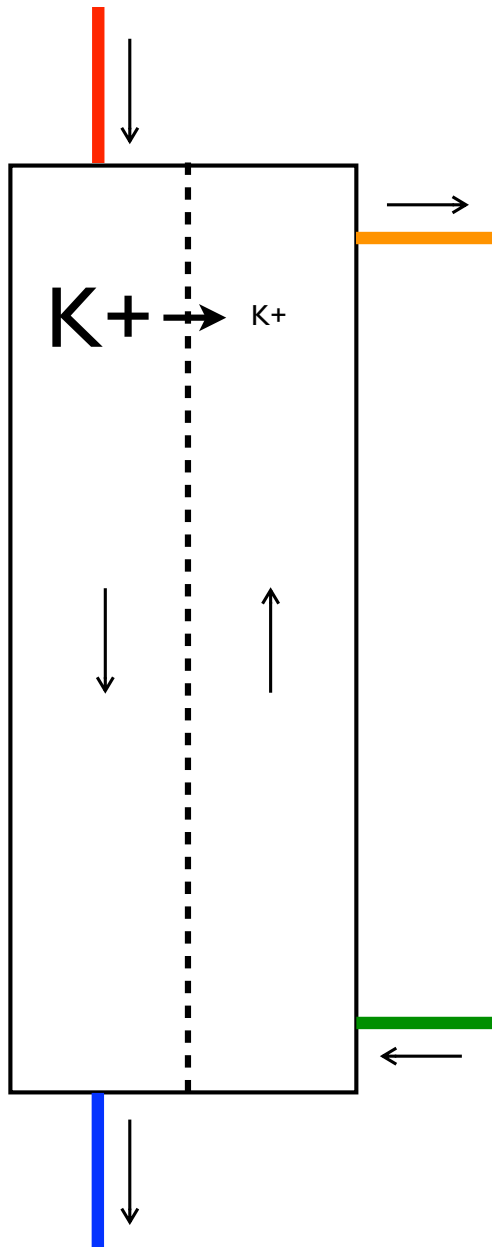
Echange de petites molécules

Pas d'échange d'H₂O
sauf si ajout d'un transport convectif

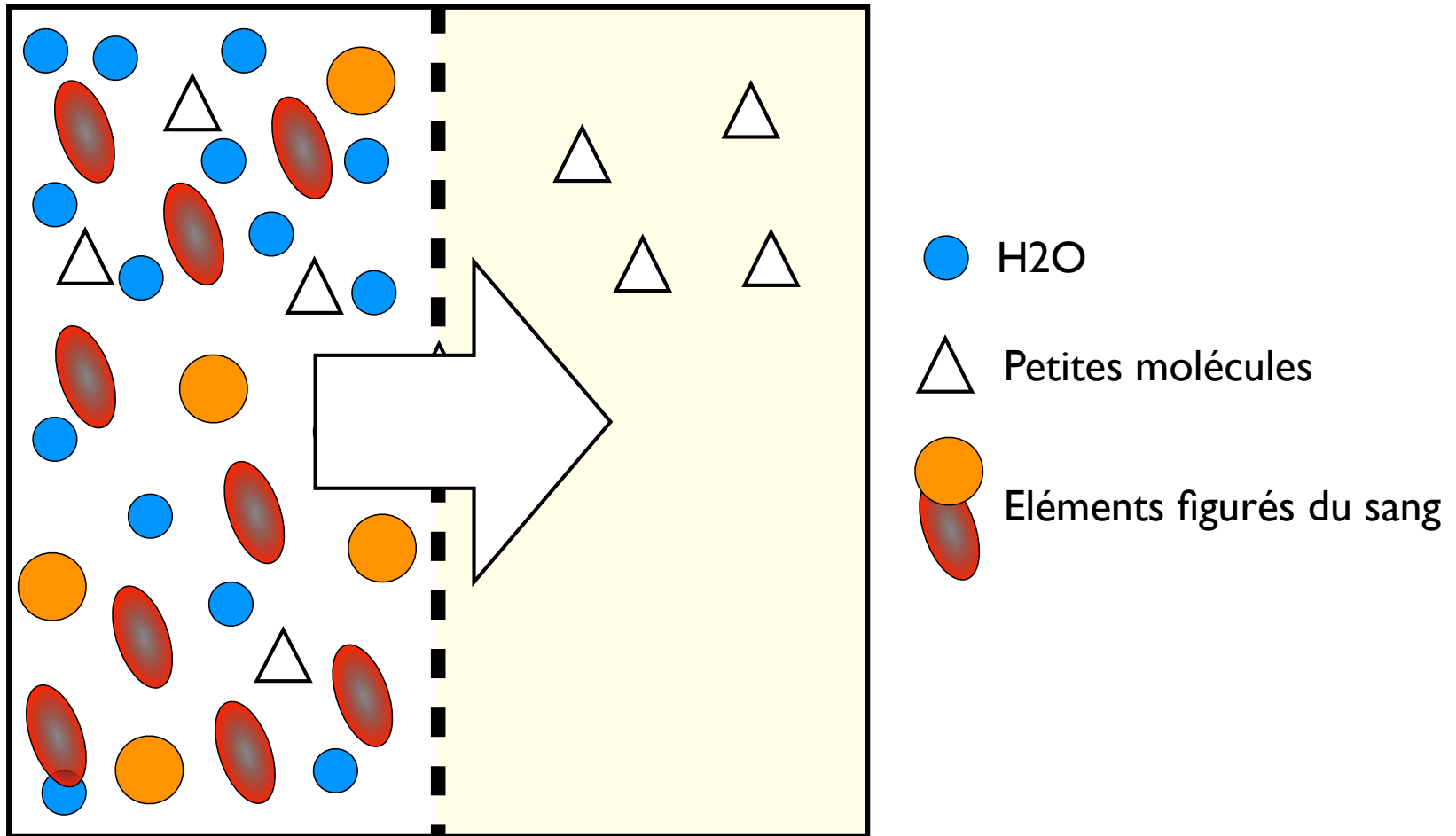
Débit sang et dialysat élevés
risque de mauvaise tolérance HD

Dialyse

principe de Diffusion

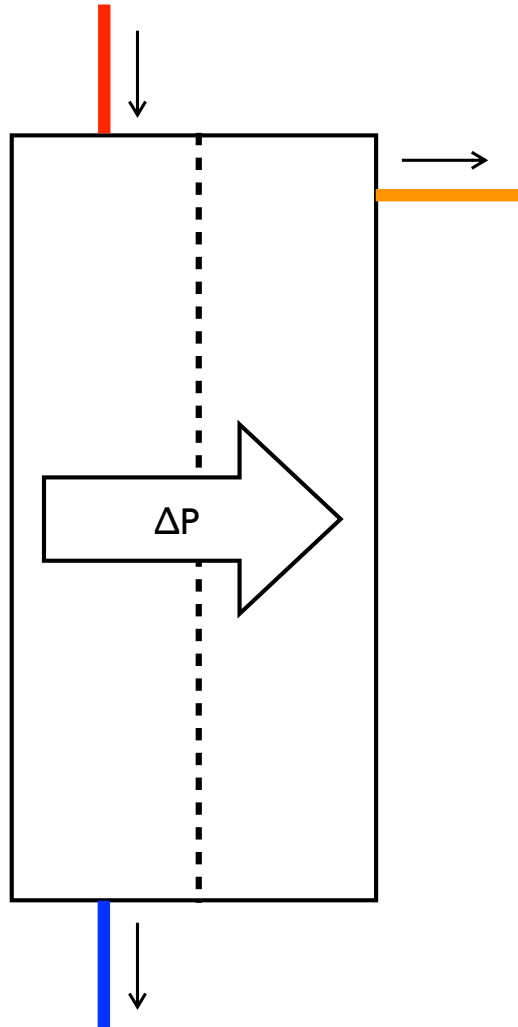


$$C_1 > C_2$$



Filtration

principe de Convection



Gradient de pression

Membrane semi-perméable

Pas de Dialysat

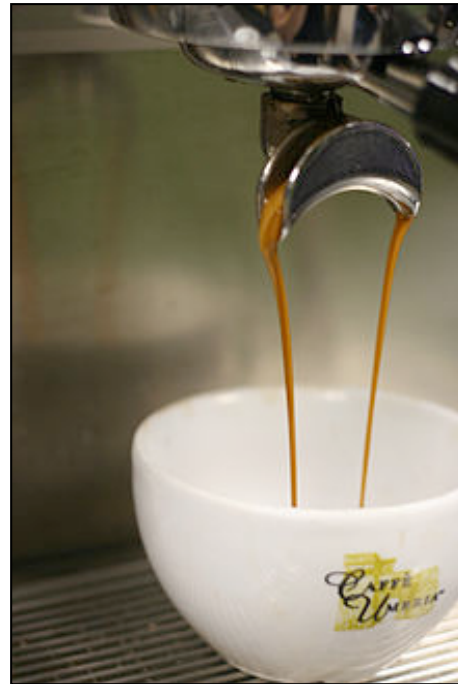
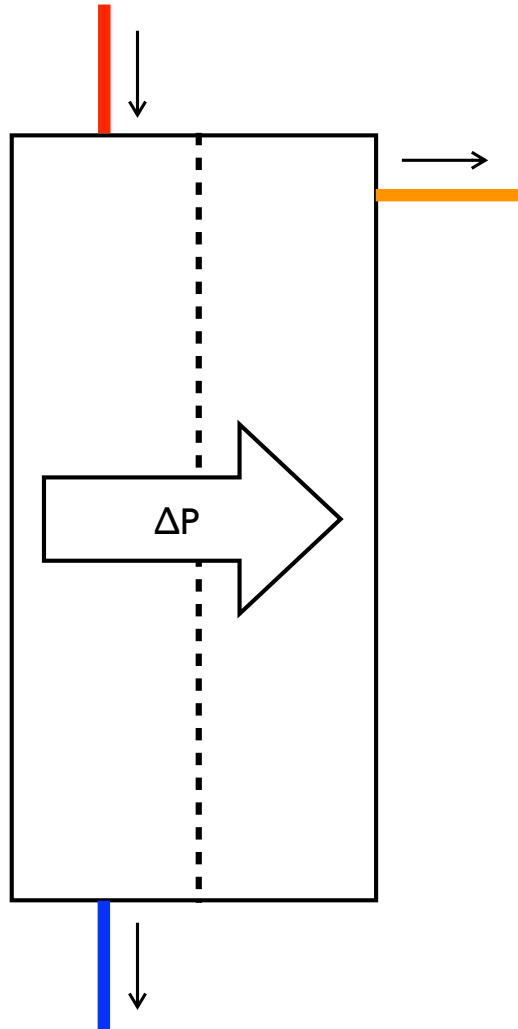
Echange de petites, moyennes et grosses
molécules

Transfert d'Eau +++
nécessite un liquide de substitution

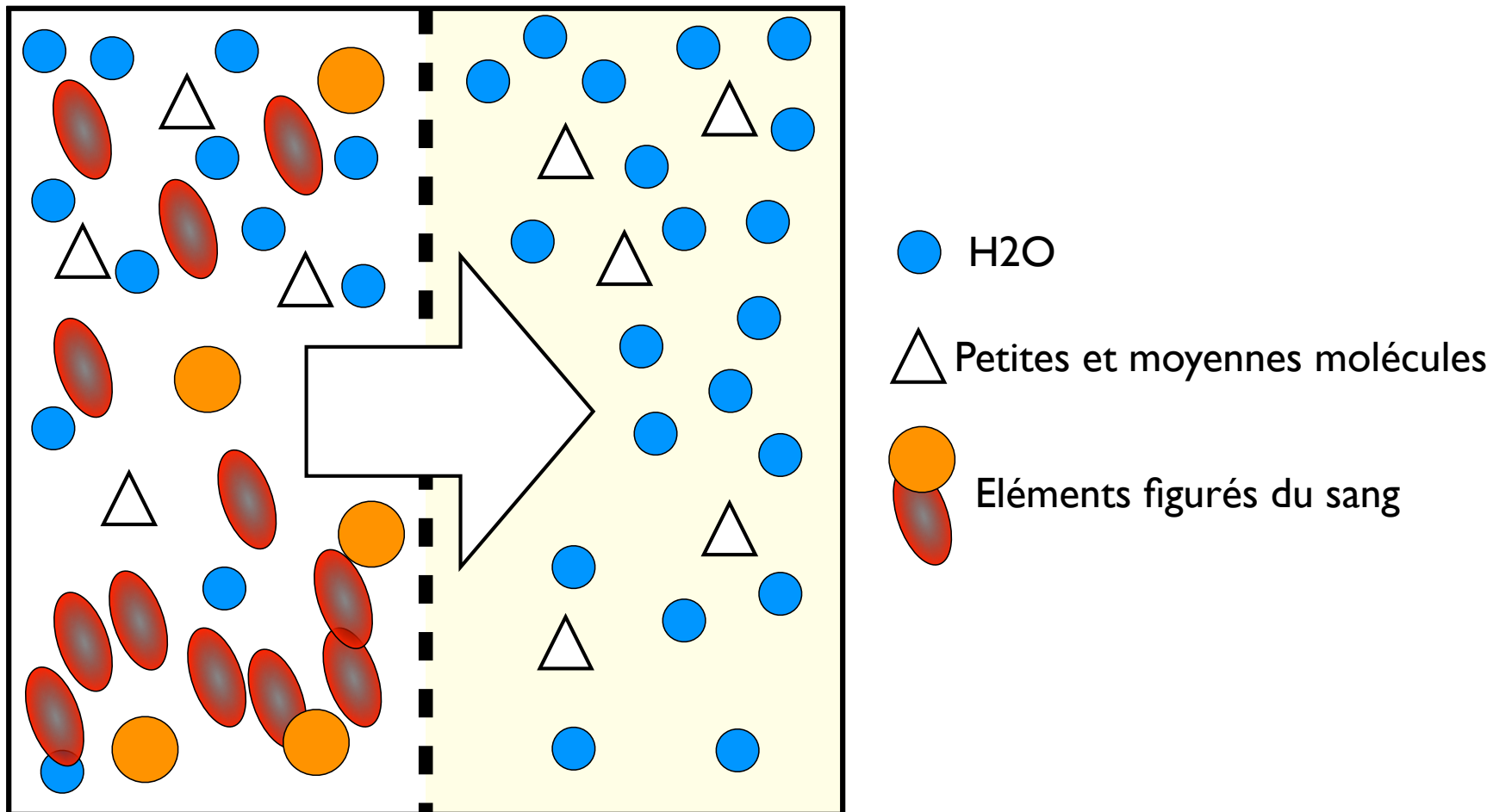
Débit sang plus faible
meilleure tolérance HD

Filtration

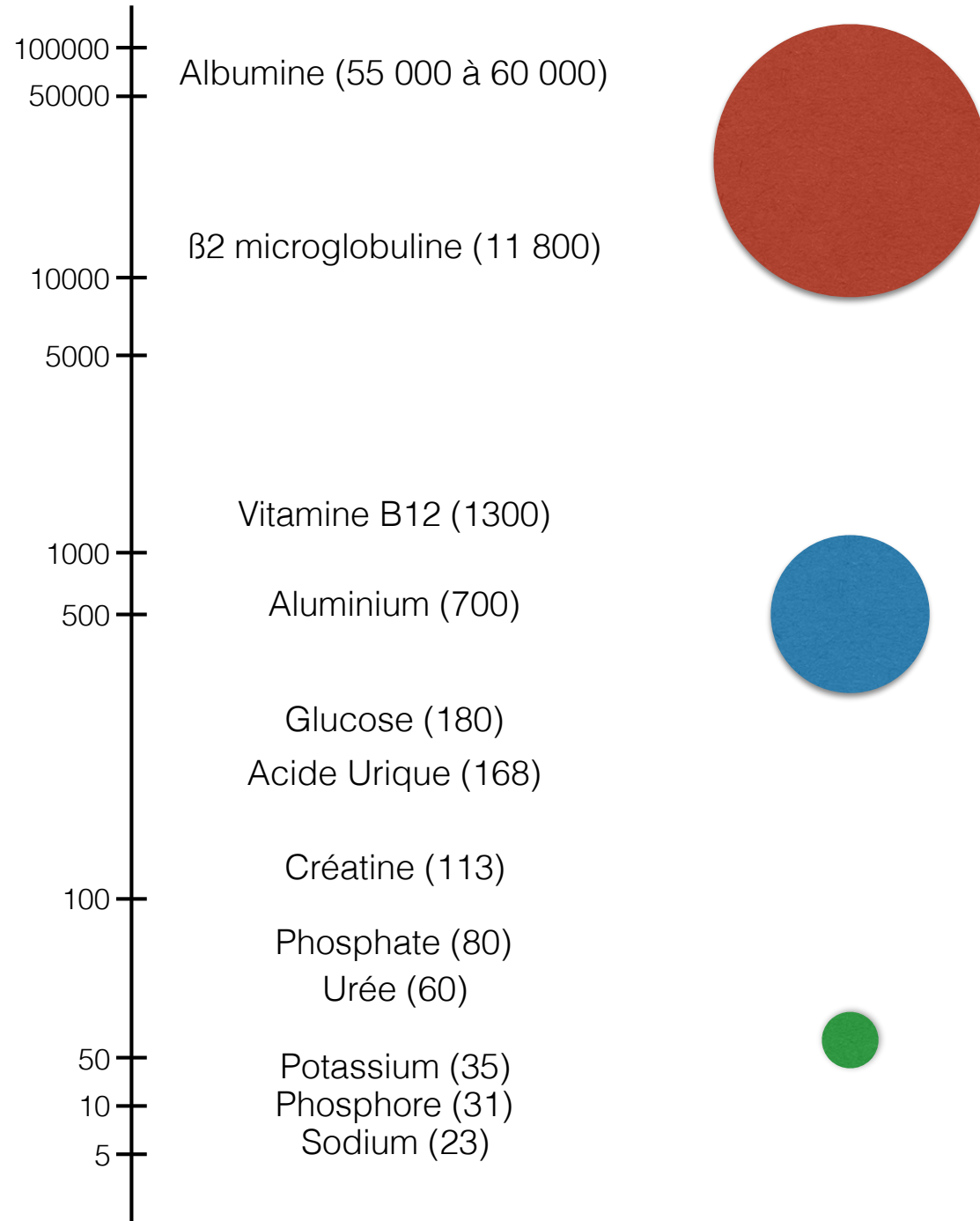
principe de Convection



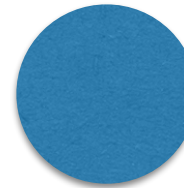
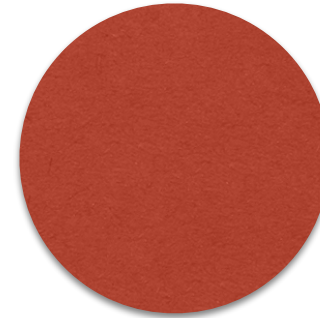
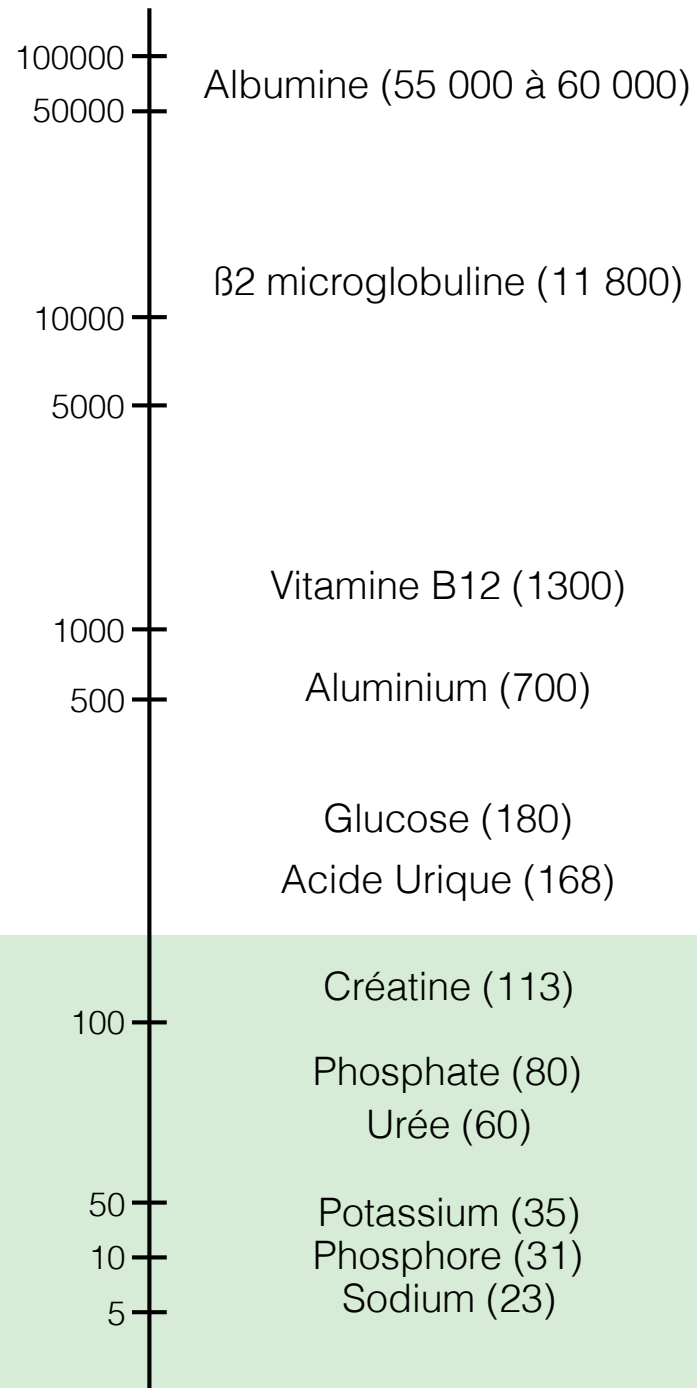
$$p_1 > p_2$$



Poids moléculaire en Daltons

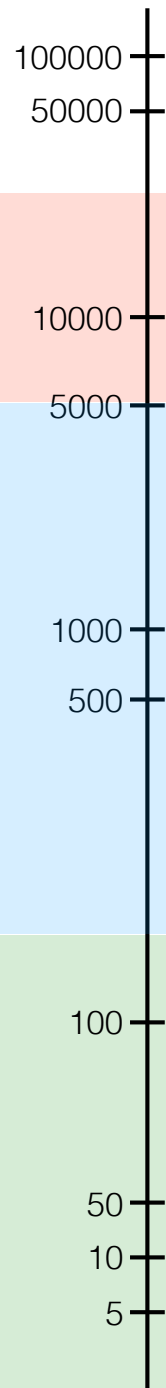


Poids moléculaire en Daltons



Diffusion

Poids moléculaire en Daltons



Albumine (55 000 à 60 000)

β 2 microglobuline (11 800)

Vitamine B12 (1300)

Aluminium (700)

Glucose (180)

Acide Urique (168)

Créatine (113)

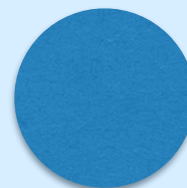
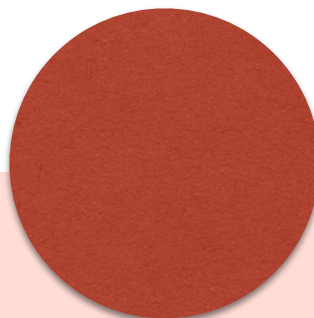
Phosphate (80)

Urée (60)

Potassium (35)

Phosphore (31)

Sodium (23)



Diffusion

Convection

Quand faut-il associer les deux techniques ?

hémodiafiltration

L'association des 2 modes d'échange permet
d'augmenter la dose de dialyse (la clairance)

Mais attention !

La clairance diffusive et la clairance convective ne sont pas additives!

Si le débit sanguin insuffisant pour obtenir une hémodiafiltration ≥ 3000 ml/h
Si hyperkaliémie menaçante
Pour raccourcir la durée de l'EER

Pour se comprendre...

CVVHF	=	Continuous Veno Venous Hémo-Filtration	=	Transport convectif
CVVHDF	=	Continuous Veno Venous Hémo-Dia-Filtration	=	Transport convectif & diffusif
HDI	=	Hémodialyse Intermittente	=	Transport diffusif
SLED	=	Sustained Low Efficiency Dialysis <i>HDI sur 6 à 12h</i>	=	Transport diffusif
SCUF	=	Slow Continuous Ultrafiltration <i>Pas de soluté de restitution</i>	=	Transport convectif

Définition

Pourquoi débiter une EER

Convection et Diffusion

Le matériel

Le(s) montage(s)

Anticoagulation « standard »

Les prescriptions médicales

Comment optimiser la durée de vie de l'hémofiltre ?

Risques

Surveillance

Anticoagulation régionale au citrate

Les Machines

Techniques continues (72h)



Techniques intermittentes (4 à 6h)



Les Filtres

Le Set

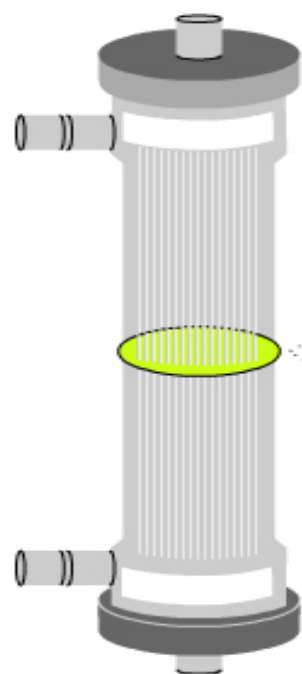
Membrane (filtre) et Tuyaux

Lecteur Code-Barre,
la machine connaît la
clairance du filtre

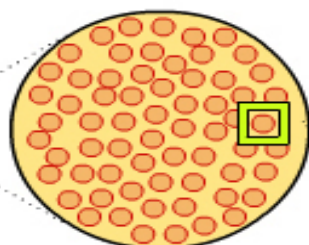


ST 150
AN 69ST

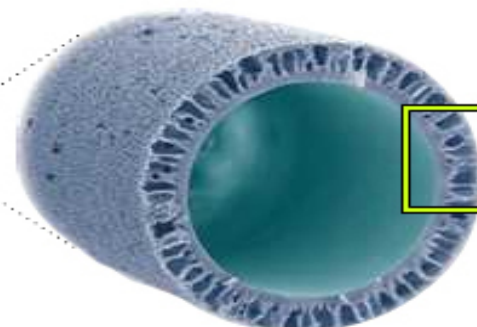
Structure du filtre et de la membrane



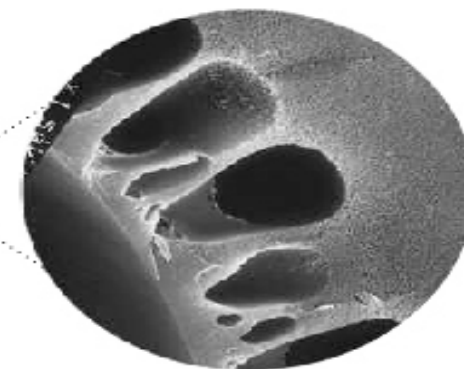
Filtre



Section



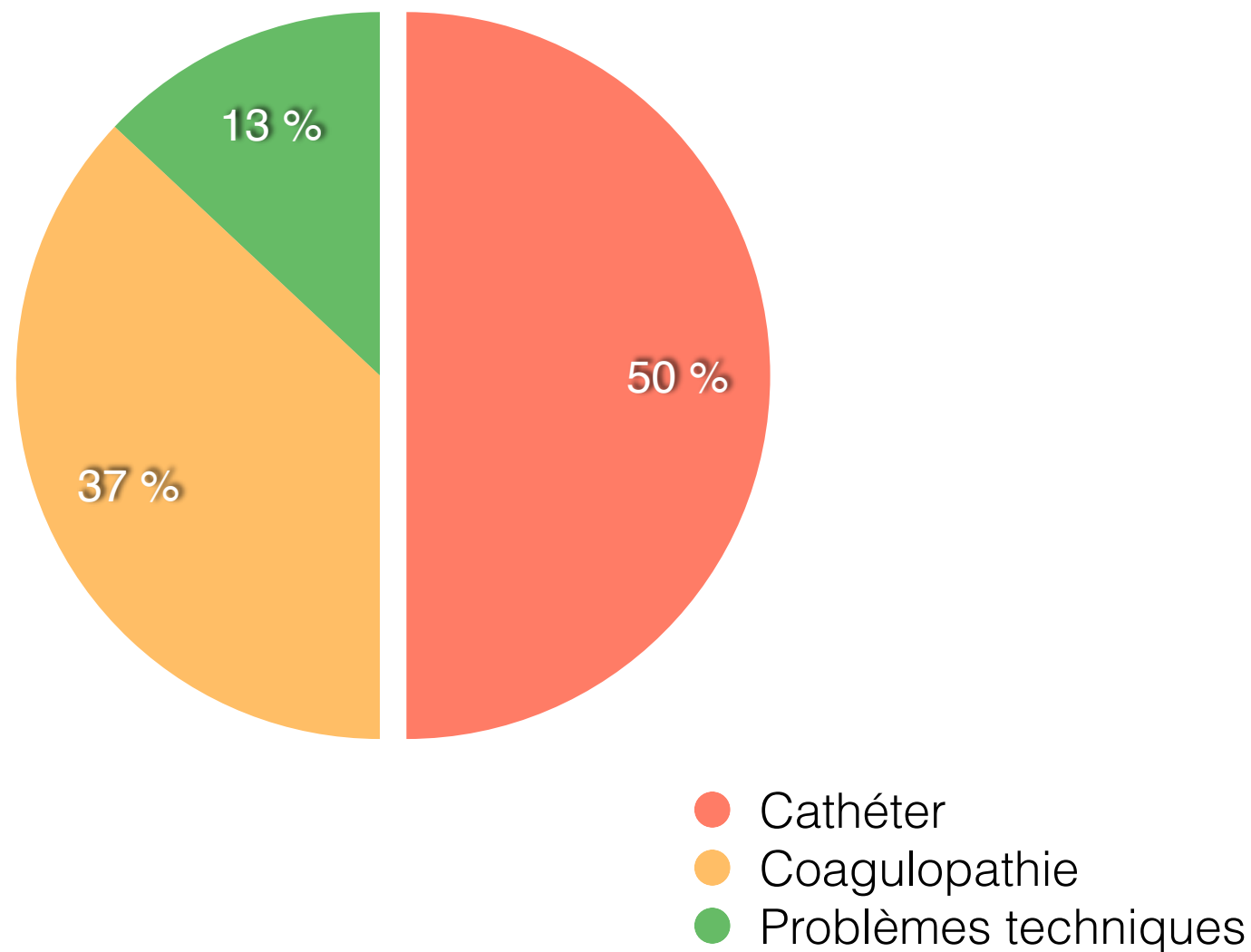
**Structure
de la membrane**



**Structure de la
membrane
vue au microscope**

Abord vasculaire

Causes des thromboses de Filtres

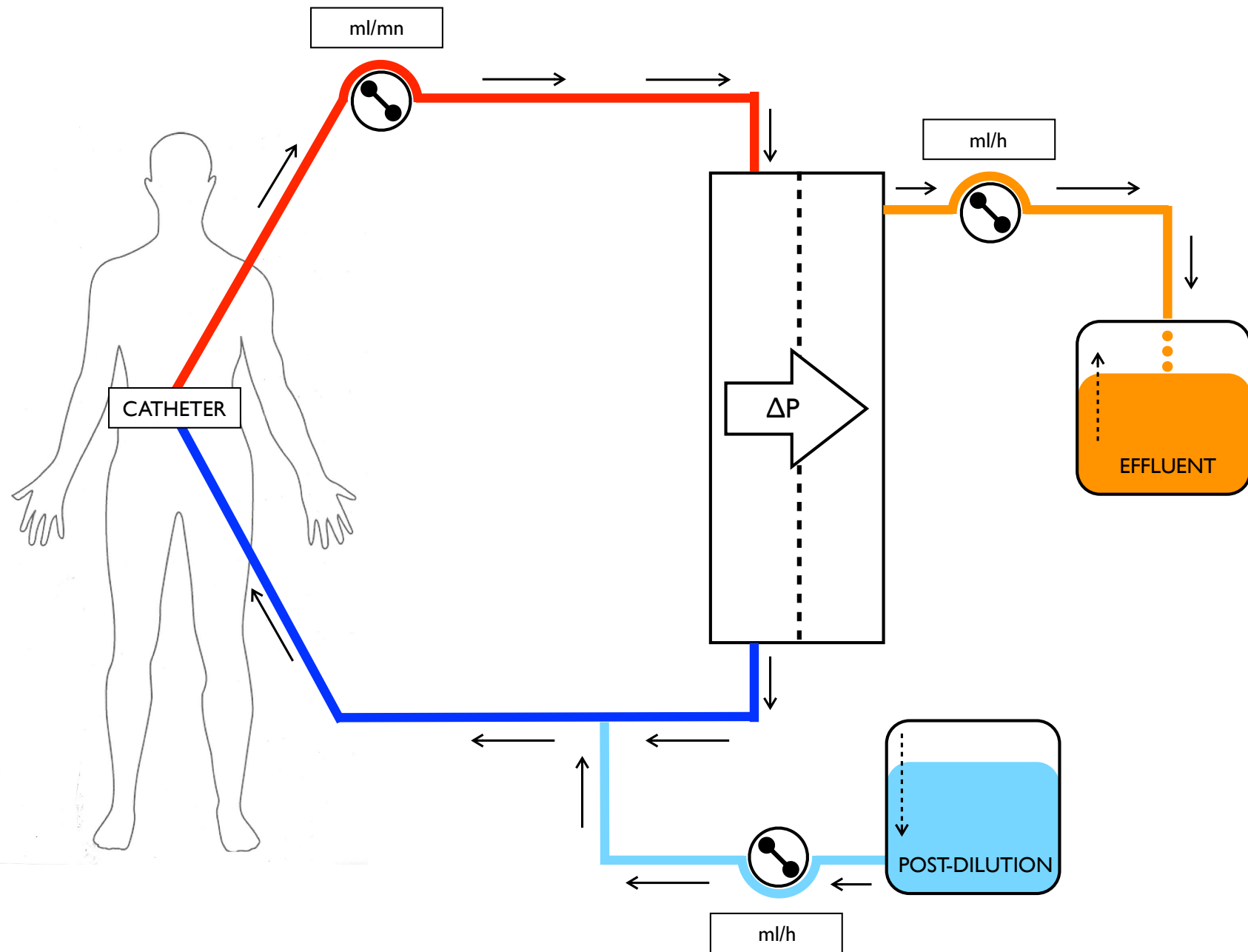


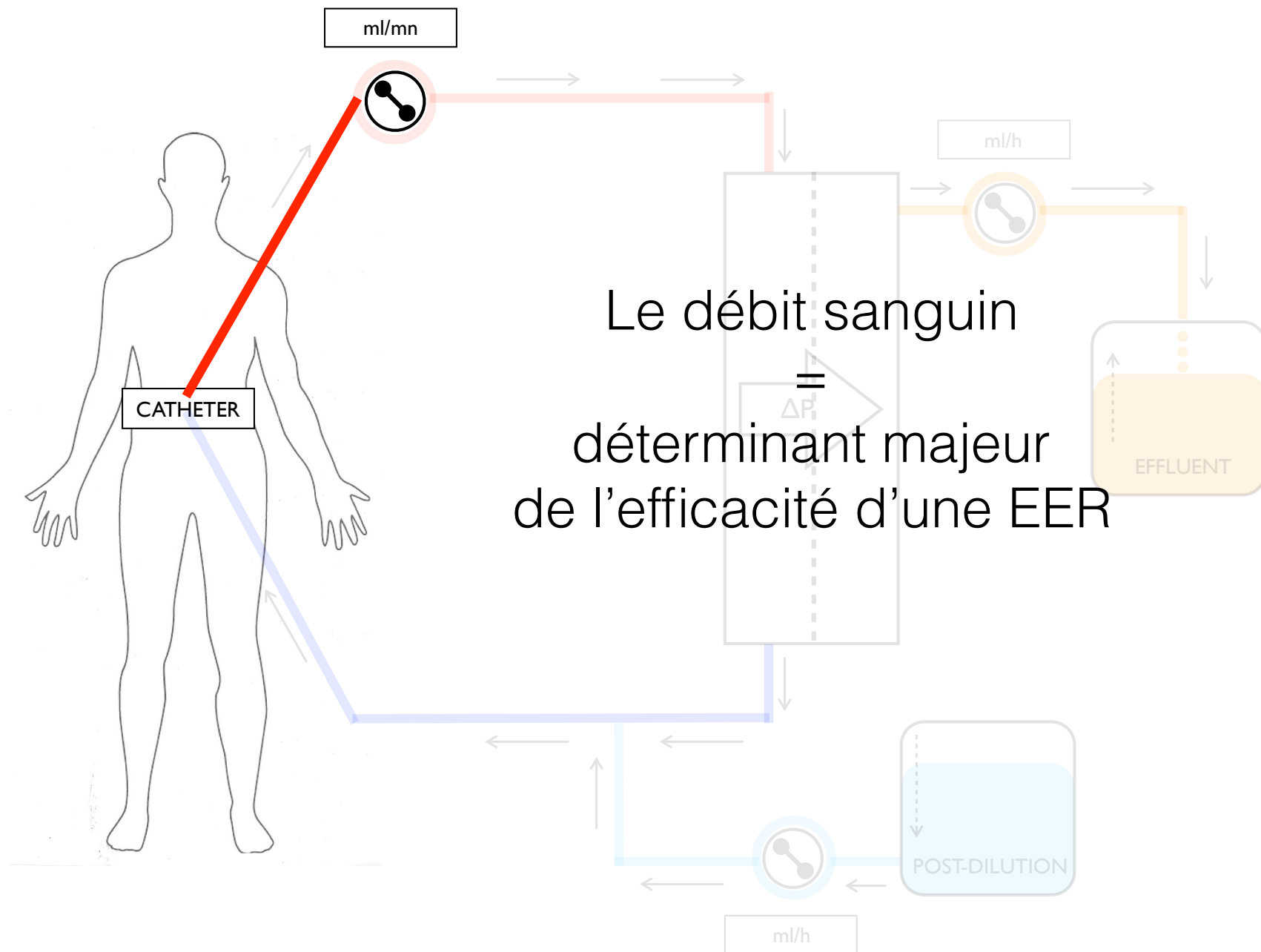
L'abord vasculaire



un pré-requis **indispensable** à l'initiation d'une EER

et à son bon déroulement





Traitement diffusif (Dialyse)

La clairance diffusive dépend :

Débit sang (ml/mn)

Débit de Dialysat (ml/mn)

C (Différence de concentration)

K₀ (Coefficient de transfert du dialyseur)

A (surface de la membrane)

Traitement diffusif (Dialyse)

La clairance diffusive dépend :

Débit sang (ml/mn)

Débit de Dialysat (ml/mn)

C (Différence de concentration)

K0 (Coefficient de transfert du dialyseur)

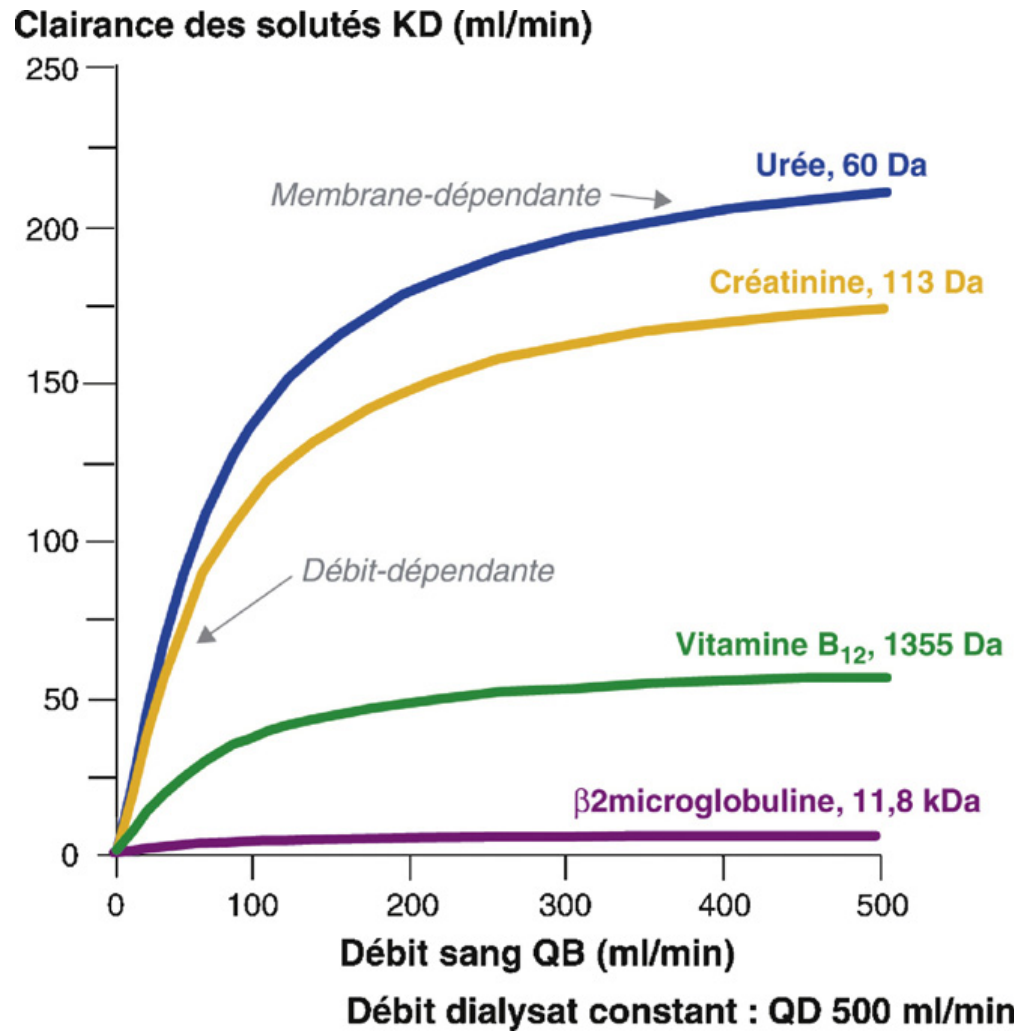
A (surface de la membrane)

La clairance (ml/min) ne peut pas dépasser le débit sang (ml/min)

C'est mathématique !

« On ne peut pas épurer plus que ce qui est amener par la pompe à sang »

Traitement diffusif (Dialyse)



Autant avoir un abord vasculaire qui le permette...

Traitement convectif (Filtration)

La clairance (débit convectif)



une hémococoncentration en fin de filtre



Traitement convectif (Filtration)

Notion fondamentale de Fraction Filtrée

$$FF = \frac{UF}{Q_s (+ Q_{pré})} < 25 \%$$

L'objectif est d'éviter l'hémoconcentration en fin de filtre
autrement dit... NE PAS faire de la confiture





Le cathéter d'EER

Lumière proximale rouge = artérielle ou entrée

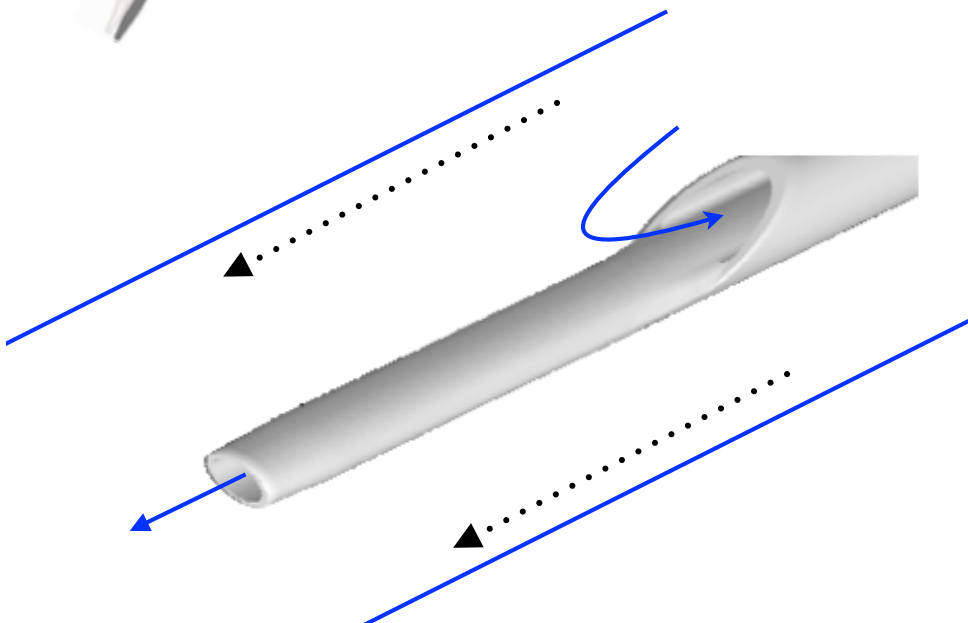
Lumière distale bleu = veineuse ou retour



Le cathéter d'EER

Lumière proximale rouge = artérielle ou entrée

Lumière distale bleu = veineuse ou retour

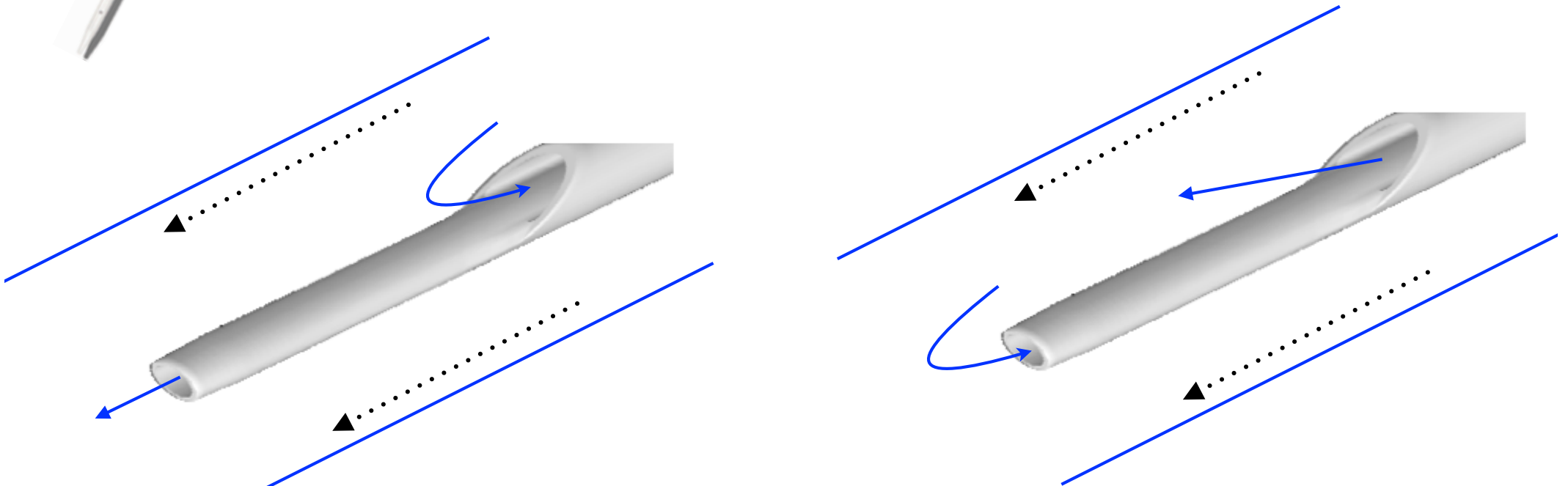




Le cathéter d'EER

Lumière proximale rouge = artérielle ou entrée

Lumière distale bleu = veineuse ou retour

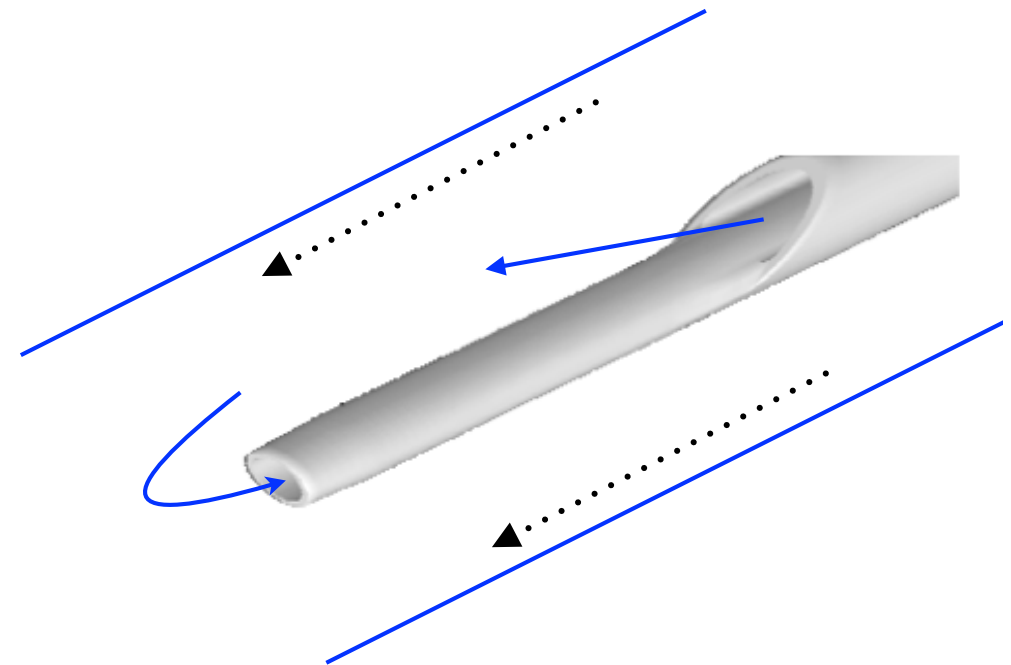


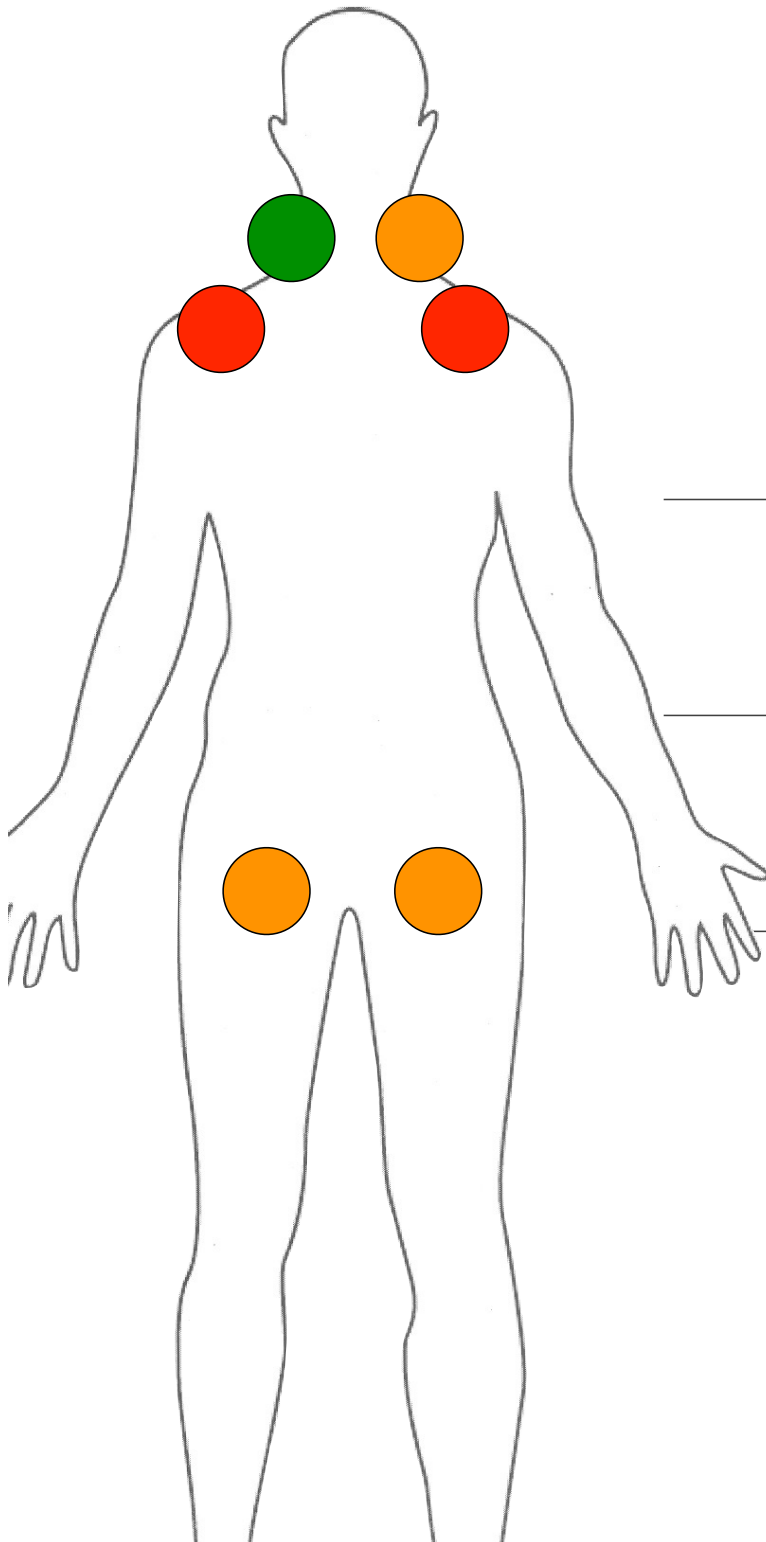
Le cathéter d'EER

Lumière proximale rouge = artérielle ou entrée

Lumière distale bleue = veineuse ou retour

Ne jamais inverser les voies +++





Eviter la voie sous-clavière
risque de sténose +++

Si jug gauche, 4 à 5 cm plus long que pour la droite

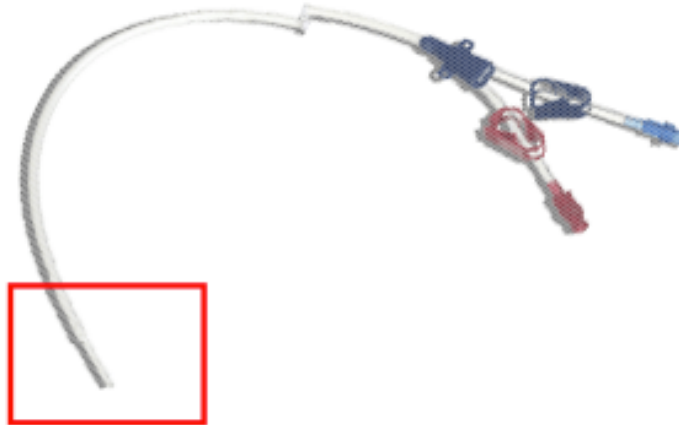
Si voie fémorale, objectif = veine cave inf

La voie jugulaire droite
=
compromis entre efficacité et risque infectieux



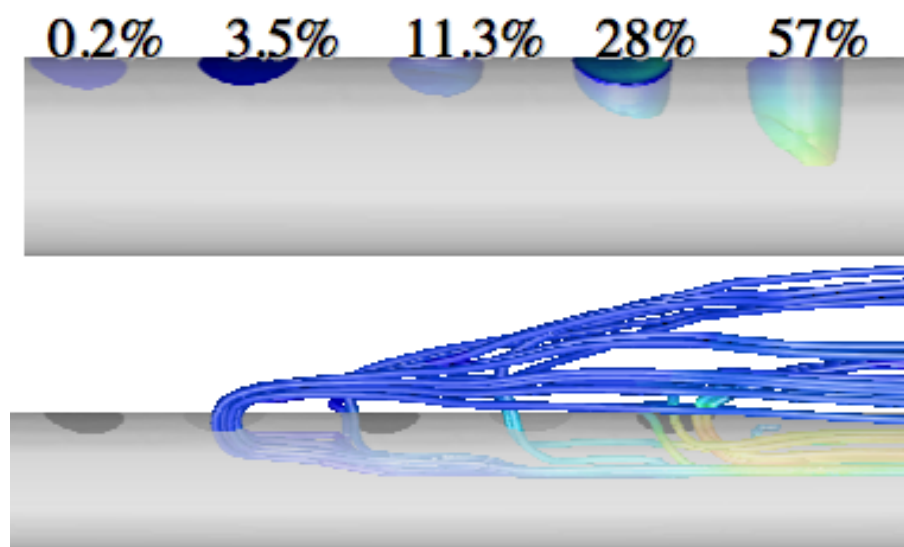
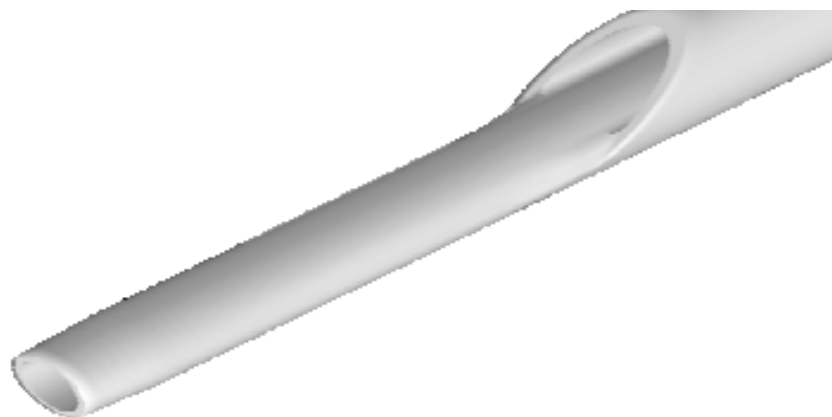
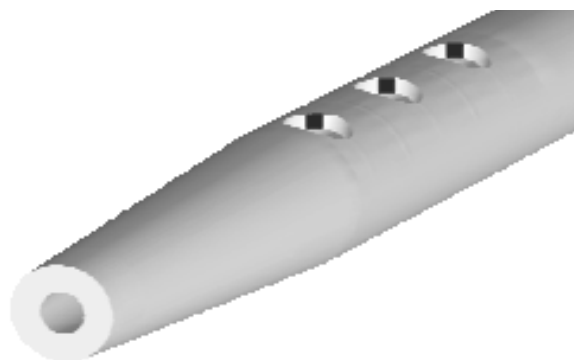
Orifice latéraux

200 à 250 ml/mn



500 ml/mn





et tout le reste....

Sérum Phy 2L + Héparine

Les poches de dialyse ou de restitution (+/- électrolytes)

Anticoagulant SE (héparine, orgaran ...)

Ligne réchauffeur

Champ stérile troué

Seringues de 10 et 20 ml

Serum phy 500 ml (rinçage, restitution)

Gants stériles, compresses...

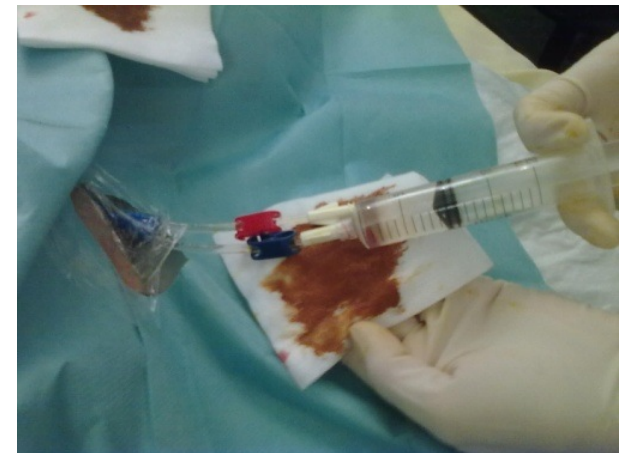
Branchement

« Toute manipulation au niveau du cathéter de dialyse doit se faire dans des conditions rigoureuses d'asepsie »

- Vérifier la perméabilité du cathéter avant chaque utilisation
 - Avec 1 seringue de 10 ml aspirer le verrou.
 - Puis rincer avec 20 ml de sérum physiologique
 - Flush saccade vigoureux puis lent et clamber
- Recommencer l'opération pour l'autre voie



Voie rouge = aspiration très facile
Voie bleue = retour très facile



Définition

Pourquoi débiter une EER

Convection et Diffusion

Le matériel

Le(s) montage(s)

Anticoagulation « standard »

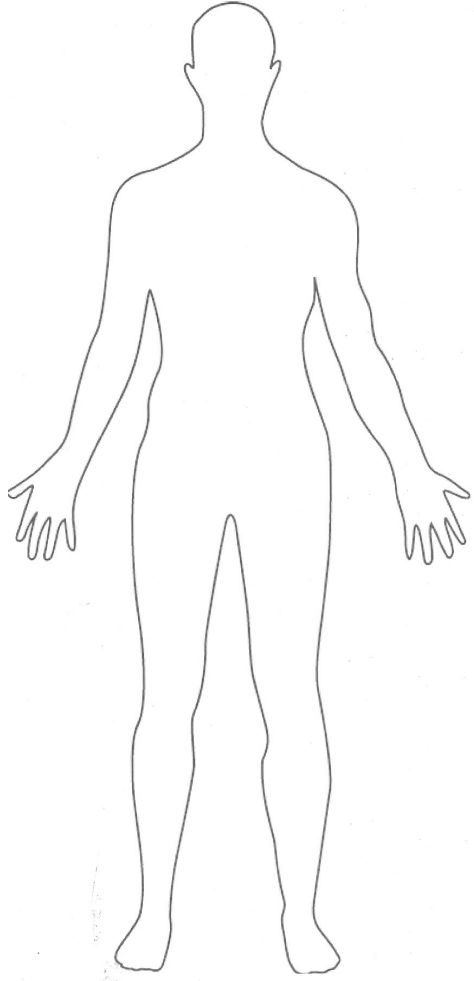
Les prescriptions médicales

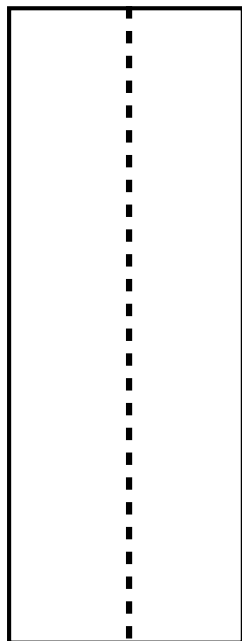
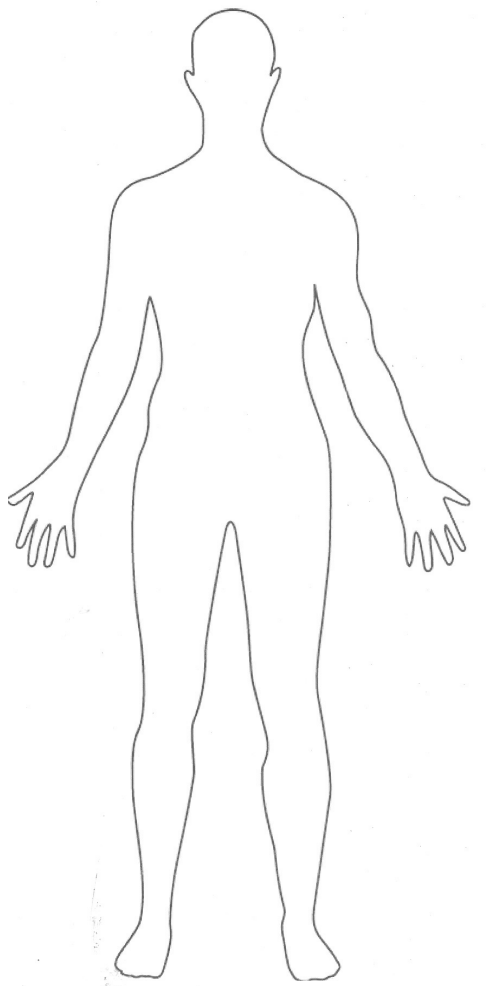
Comment optimiser la durée de vie de l'hémofiltre ?

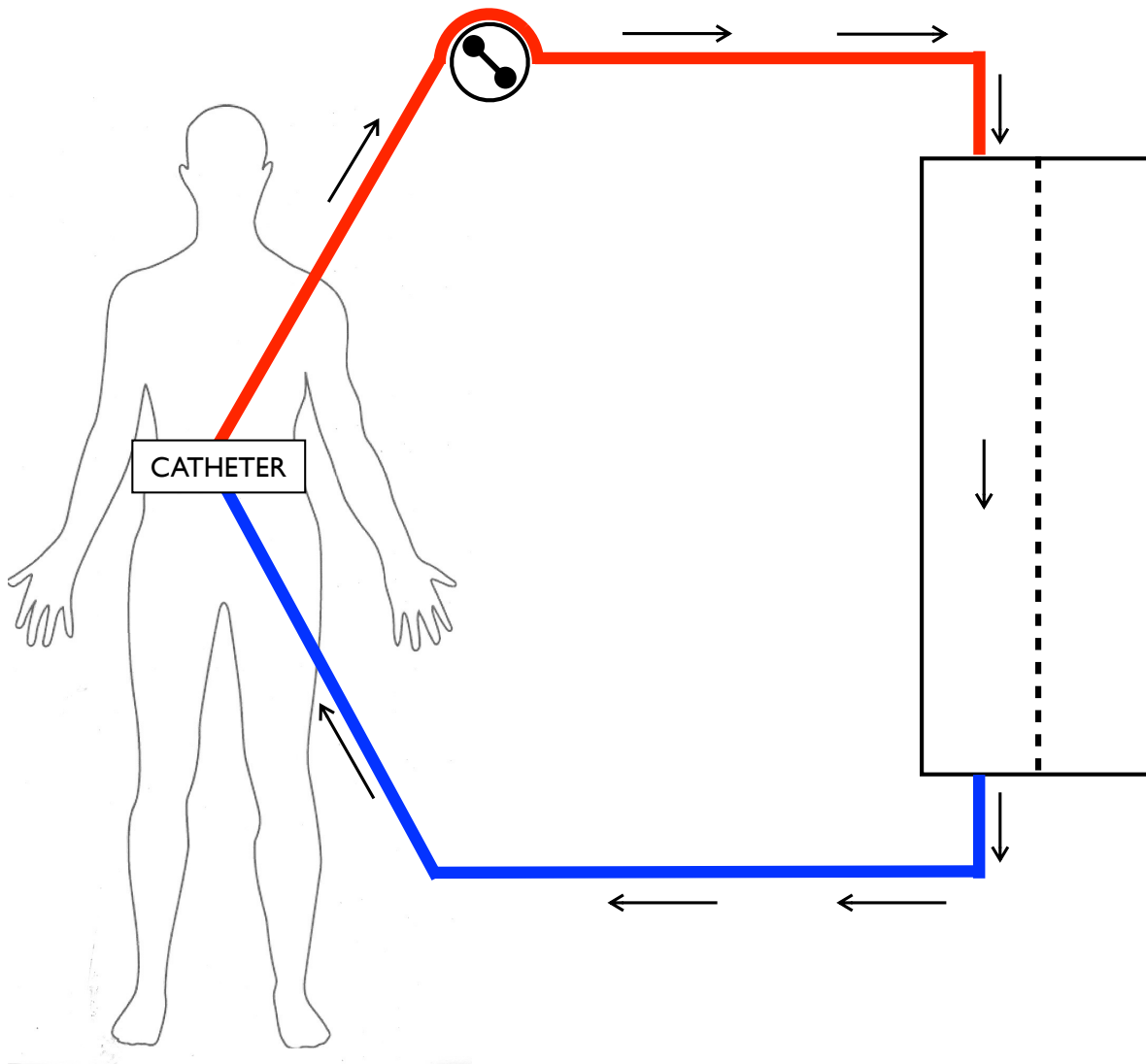
Risques

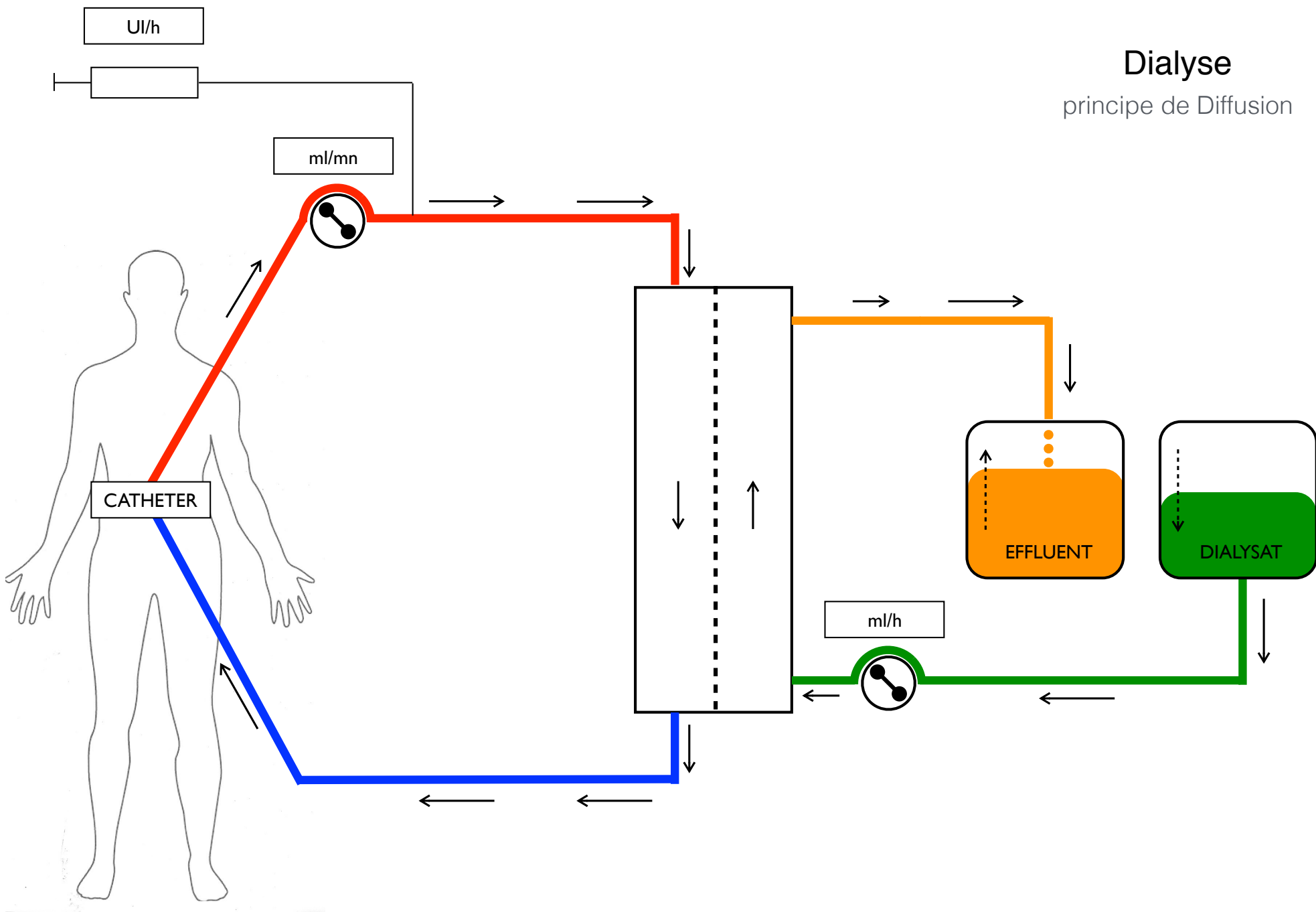
Surveillance

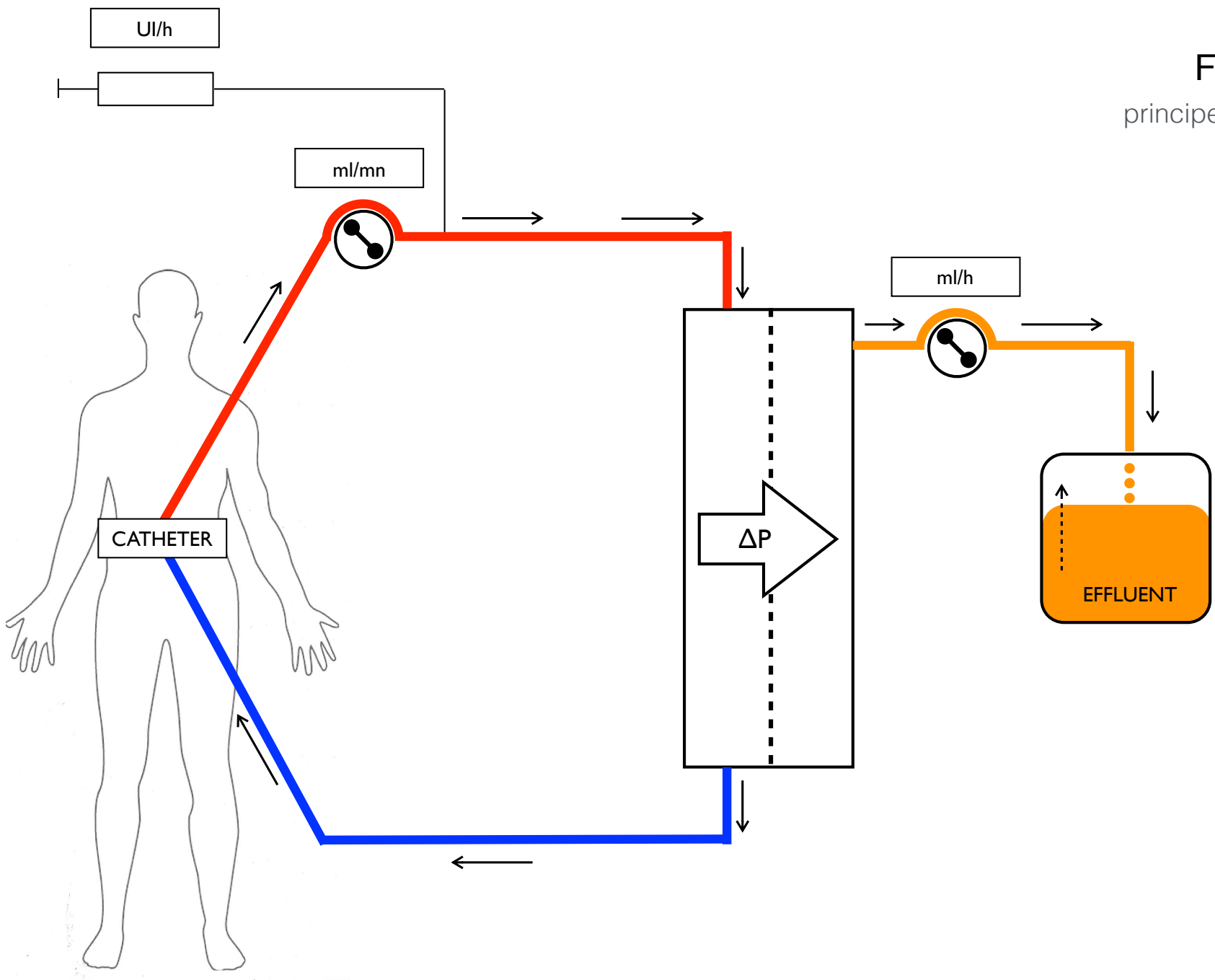
Anticoagulation régionale au citrate





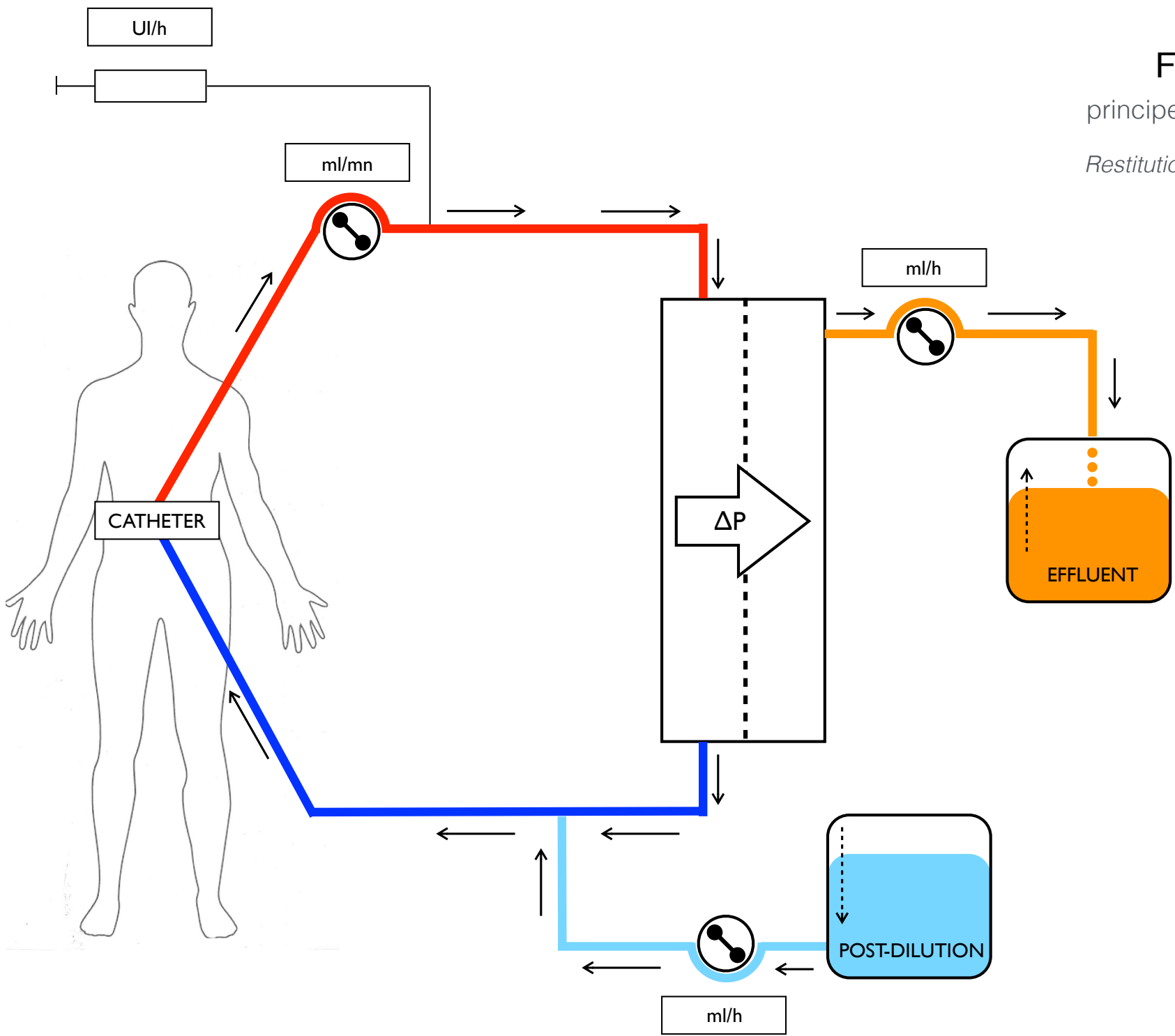






Filtration

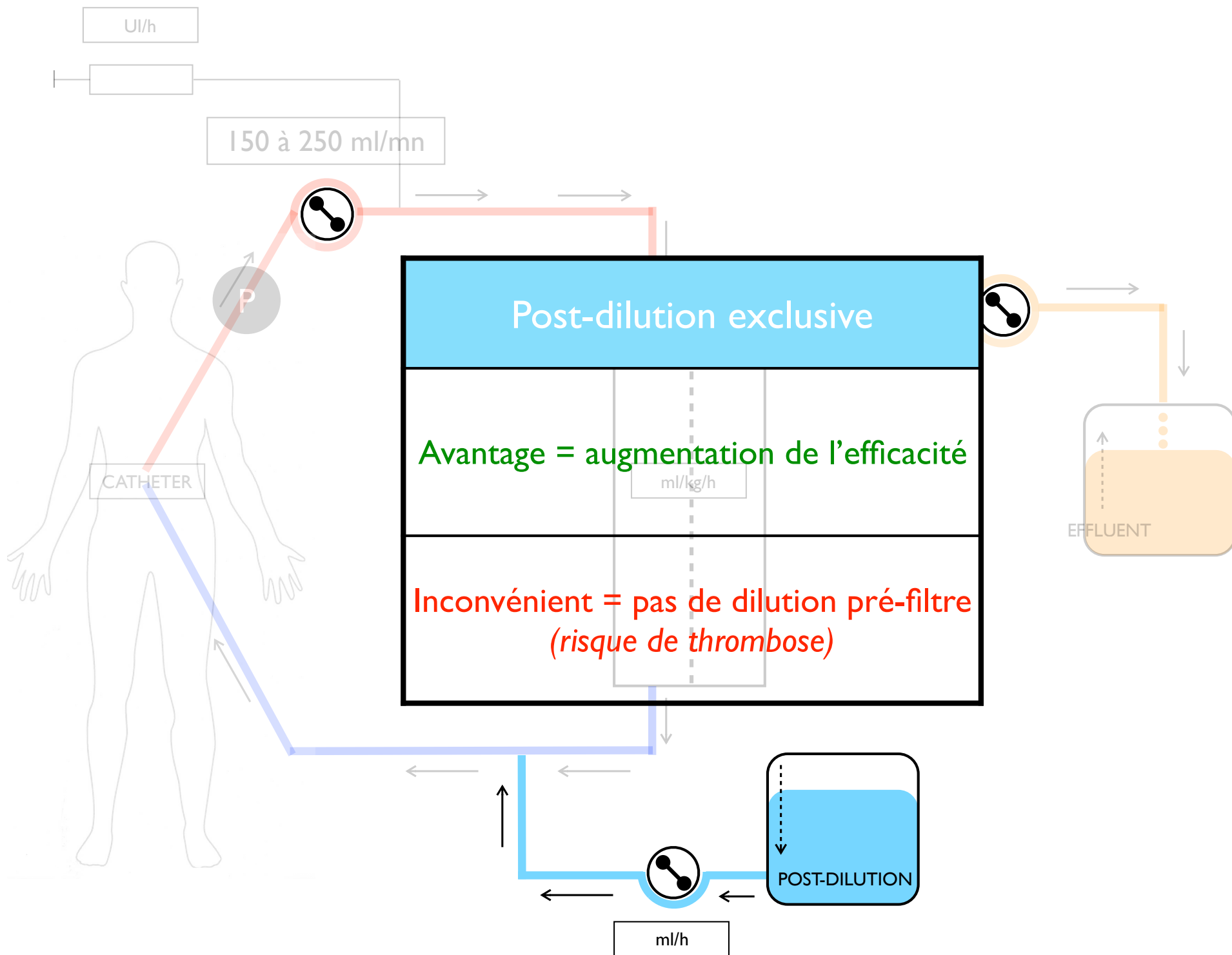
principe de Convection

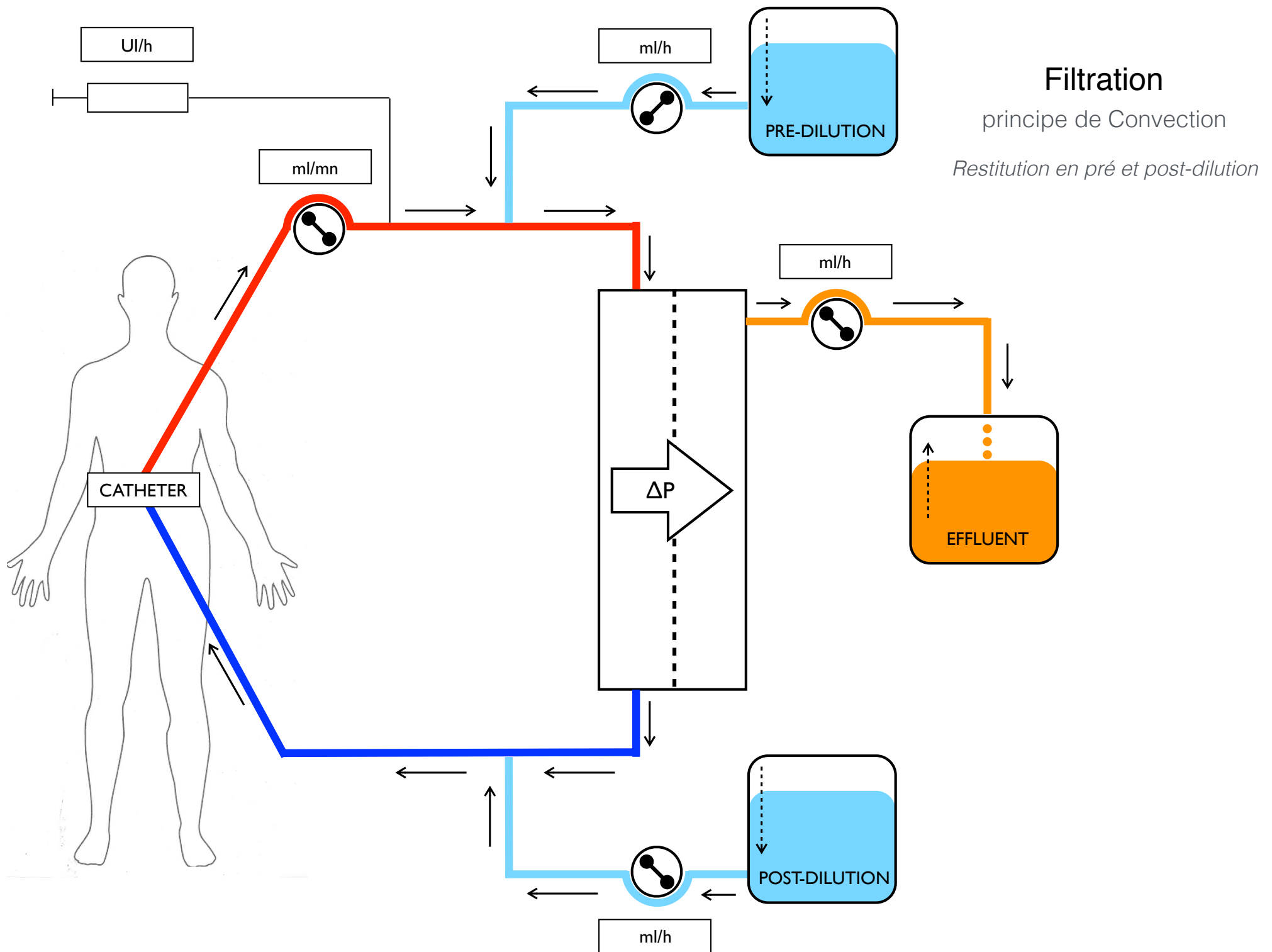


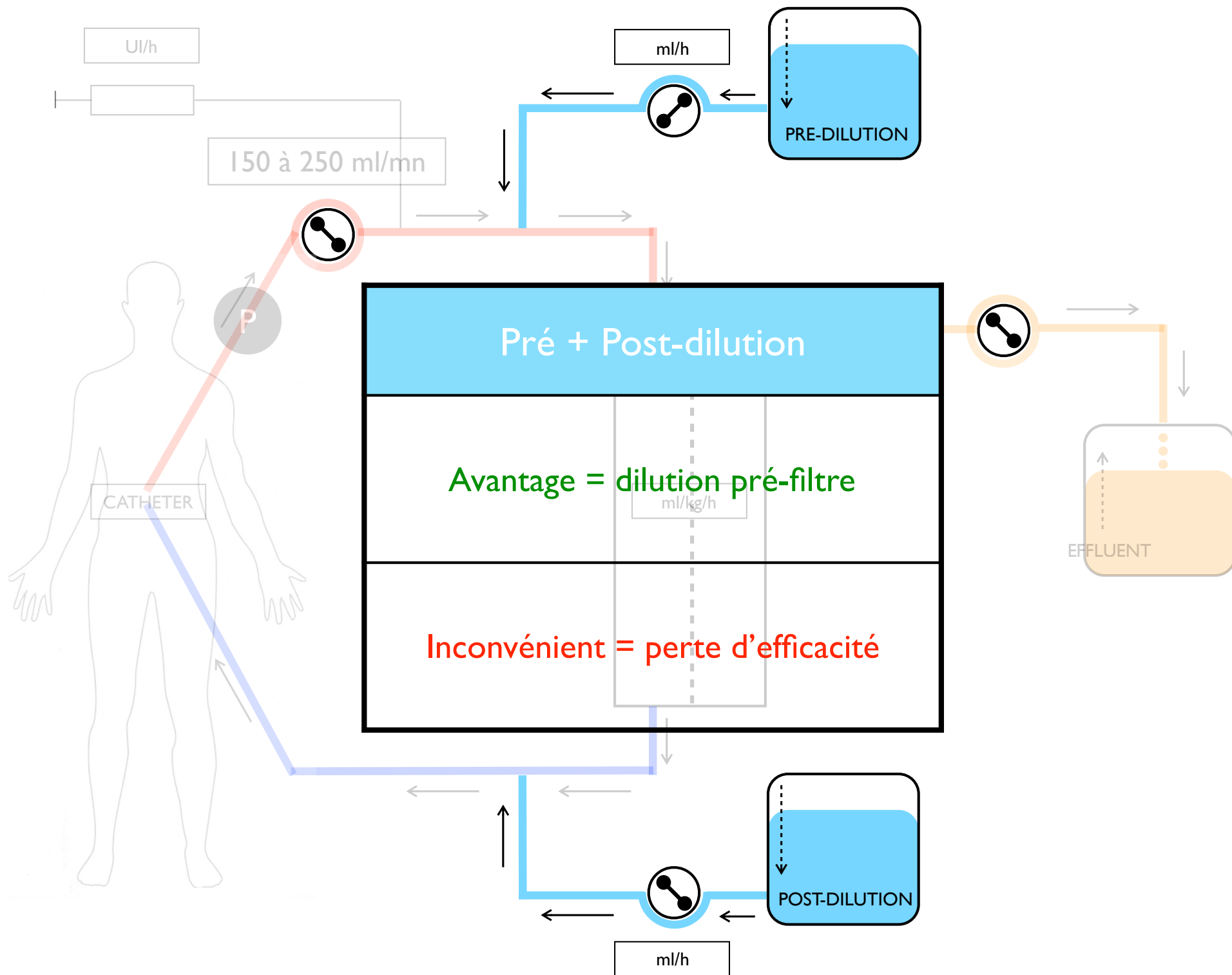
Filtration

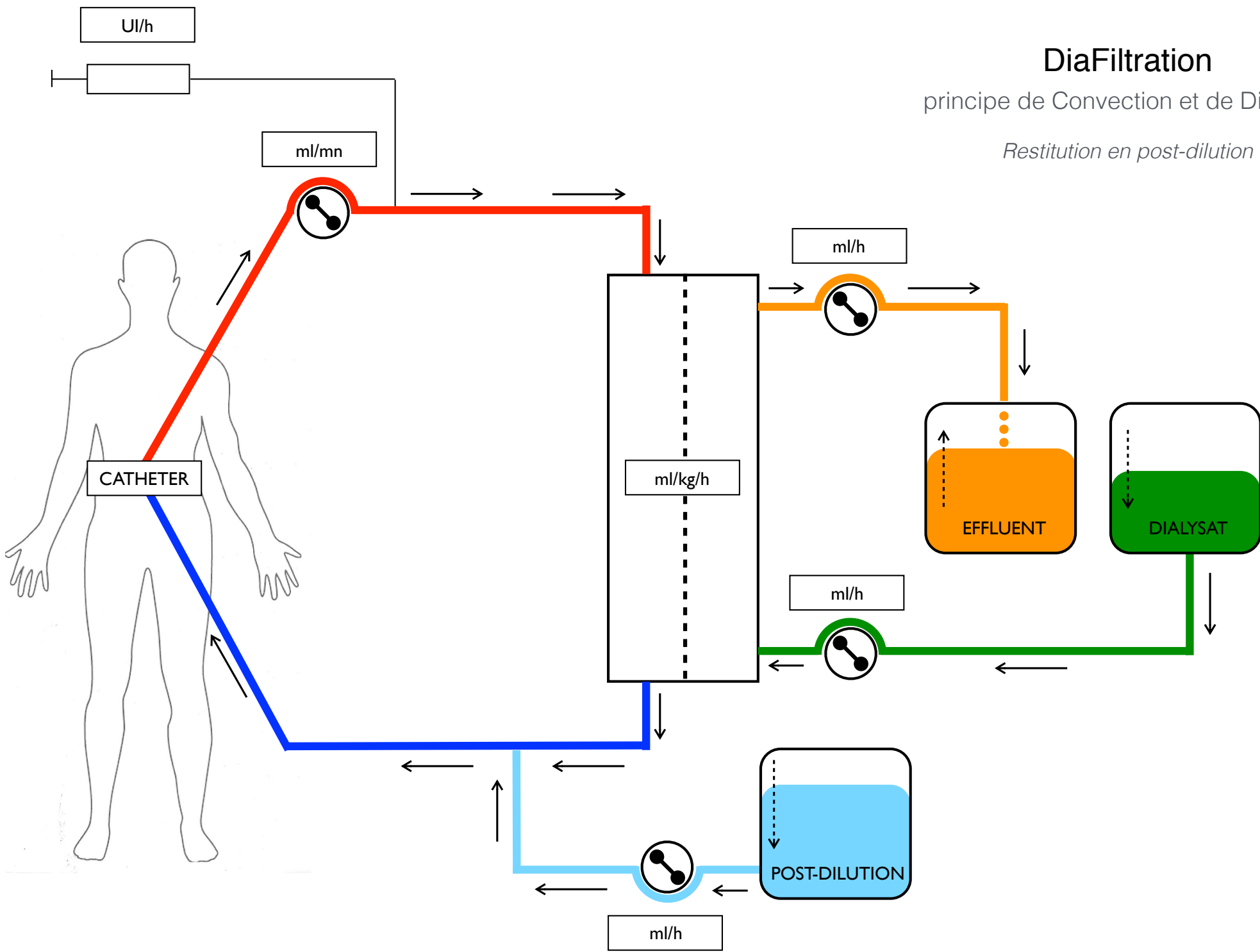
principe de Convection

Restitution en post-dilution





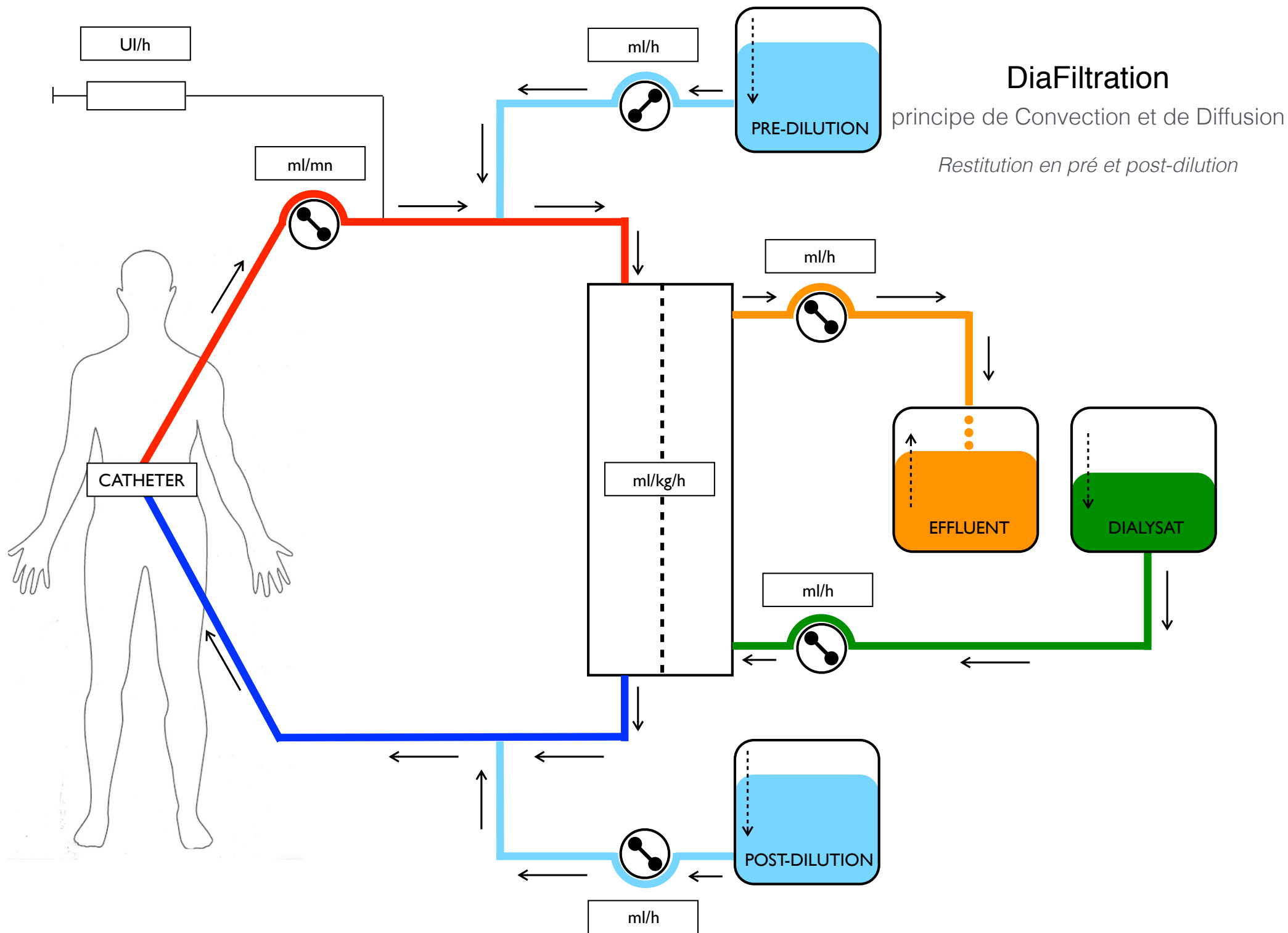


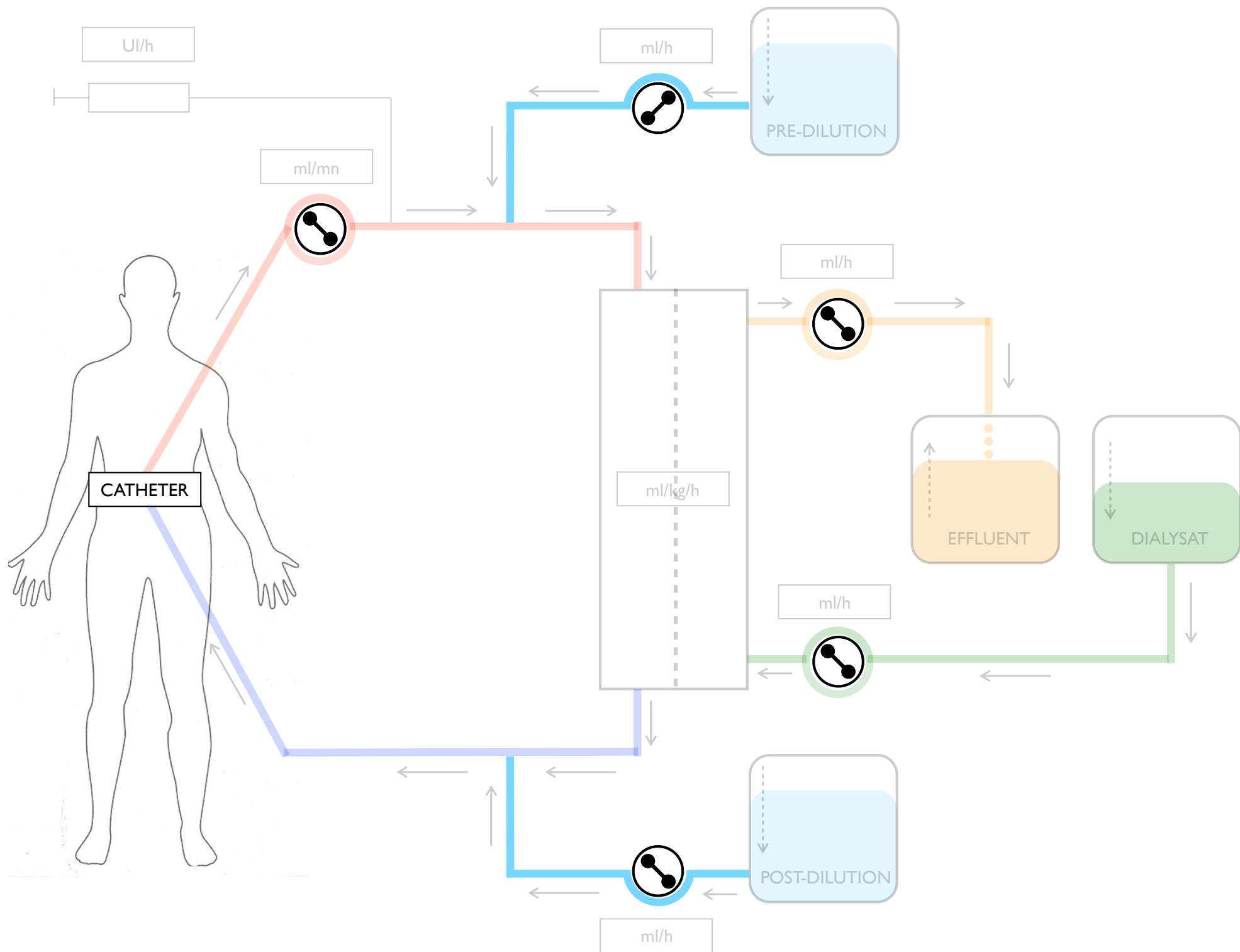


DiaFiltration

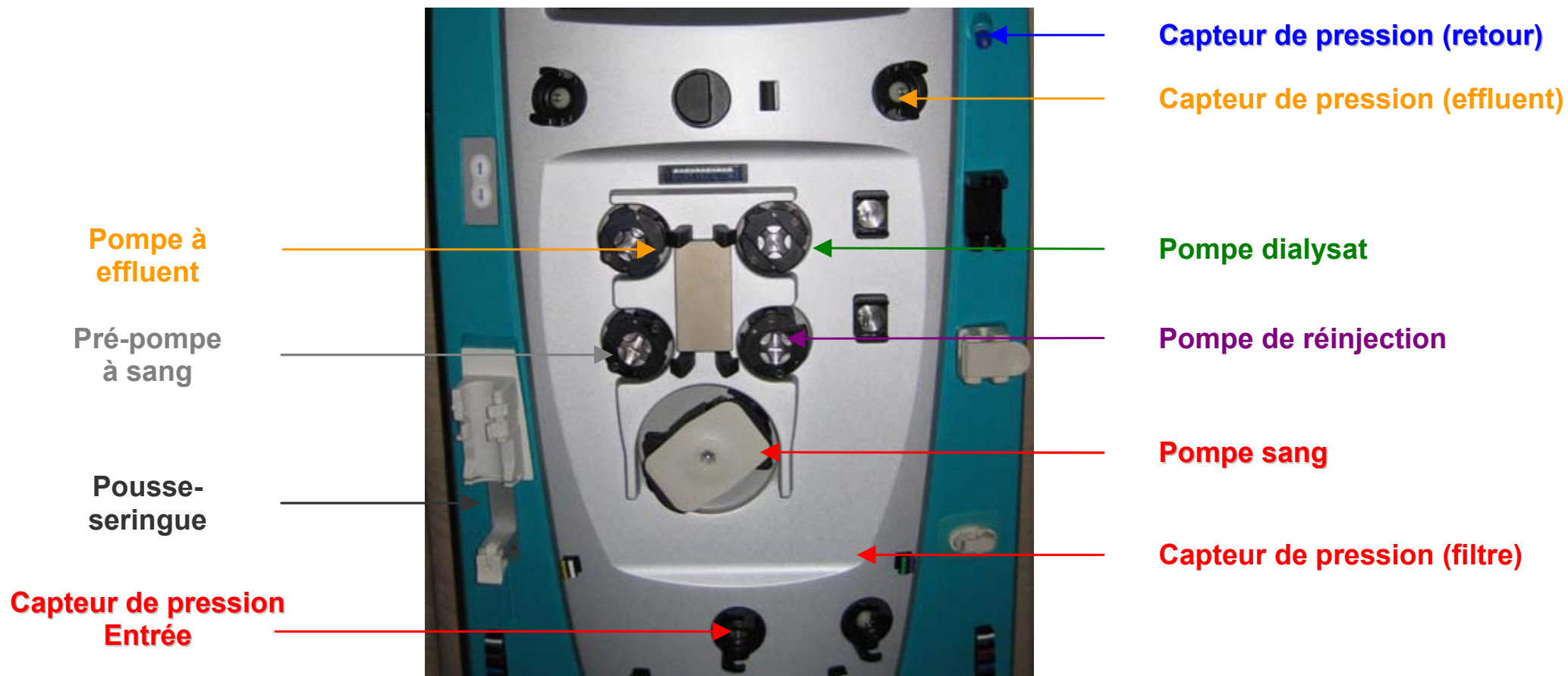
principe de Convection et de Diffusion

Restitution en post-dilution

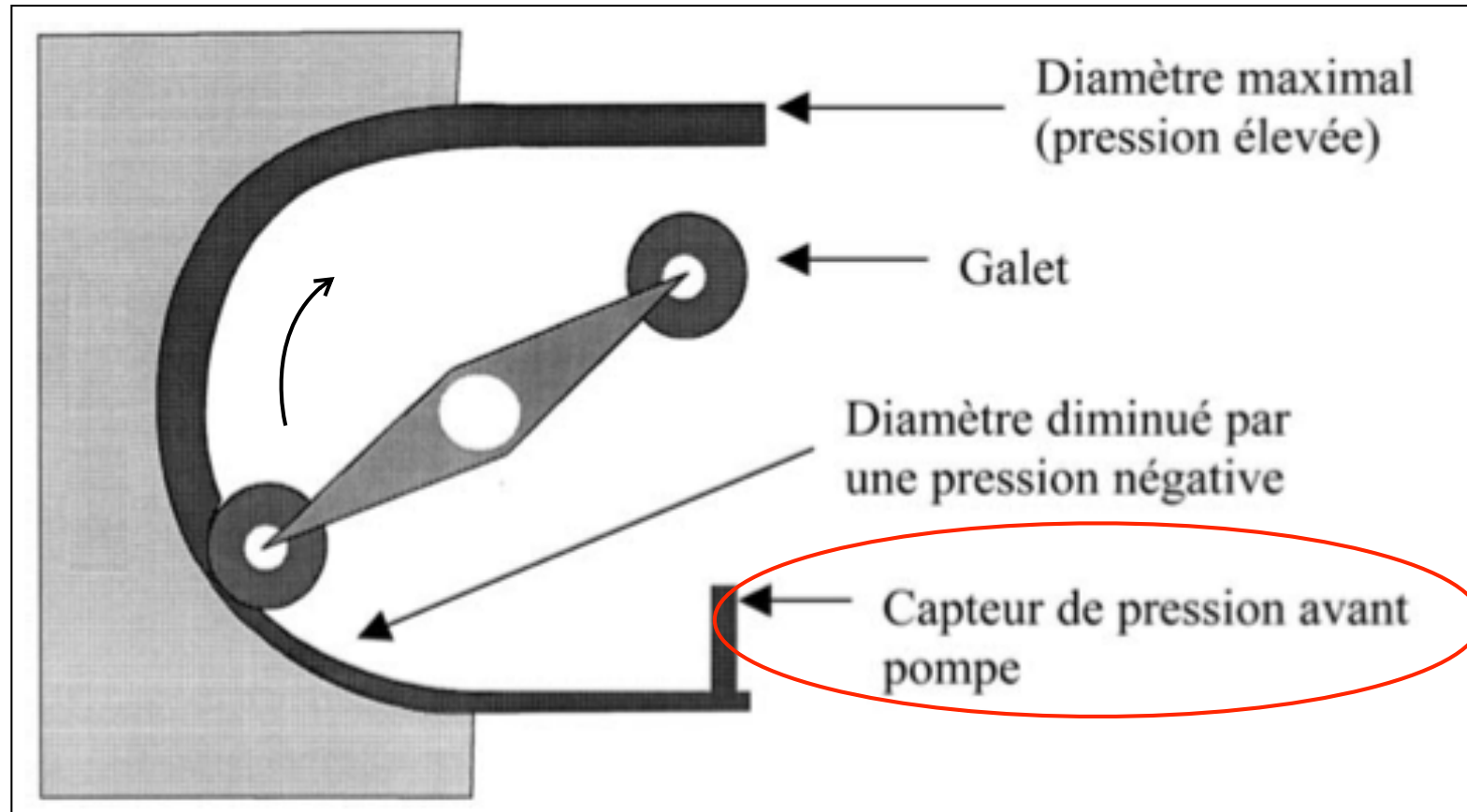


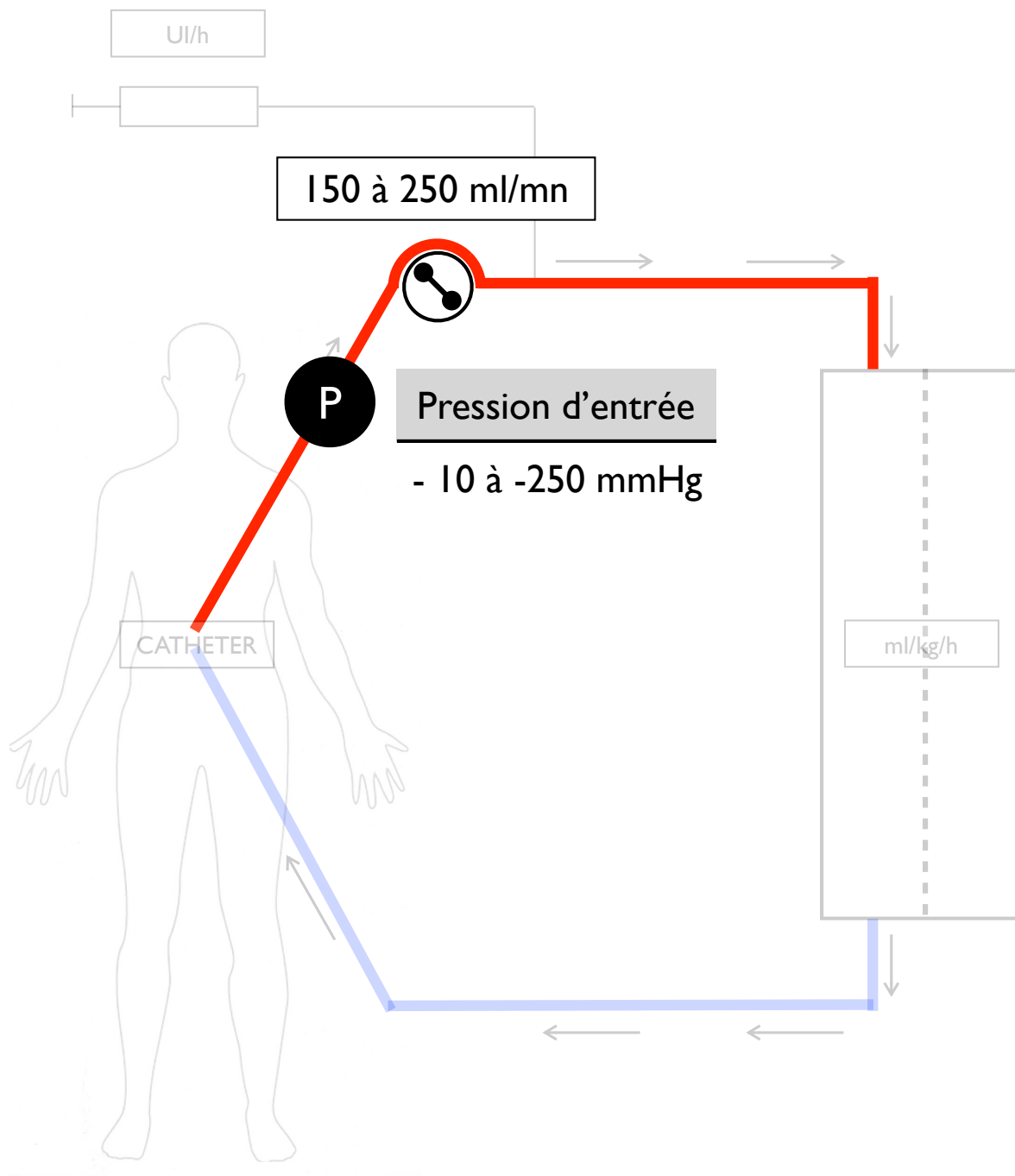












P = mesurée

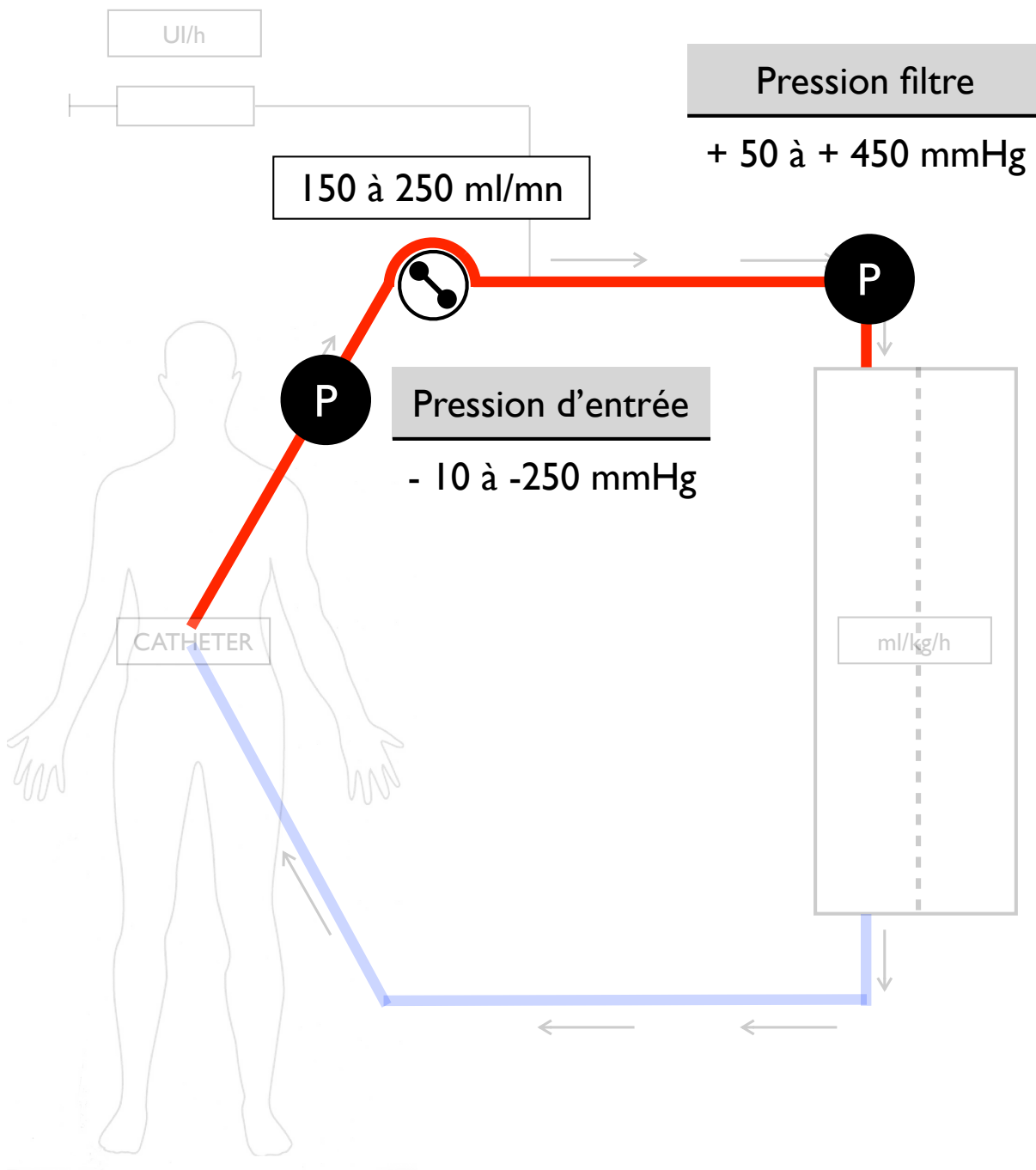
Une pompe à sang

Essentielle +++

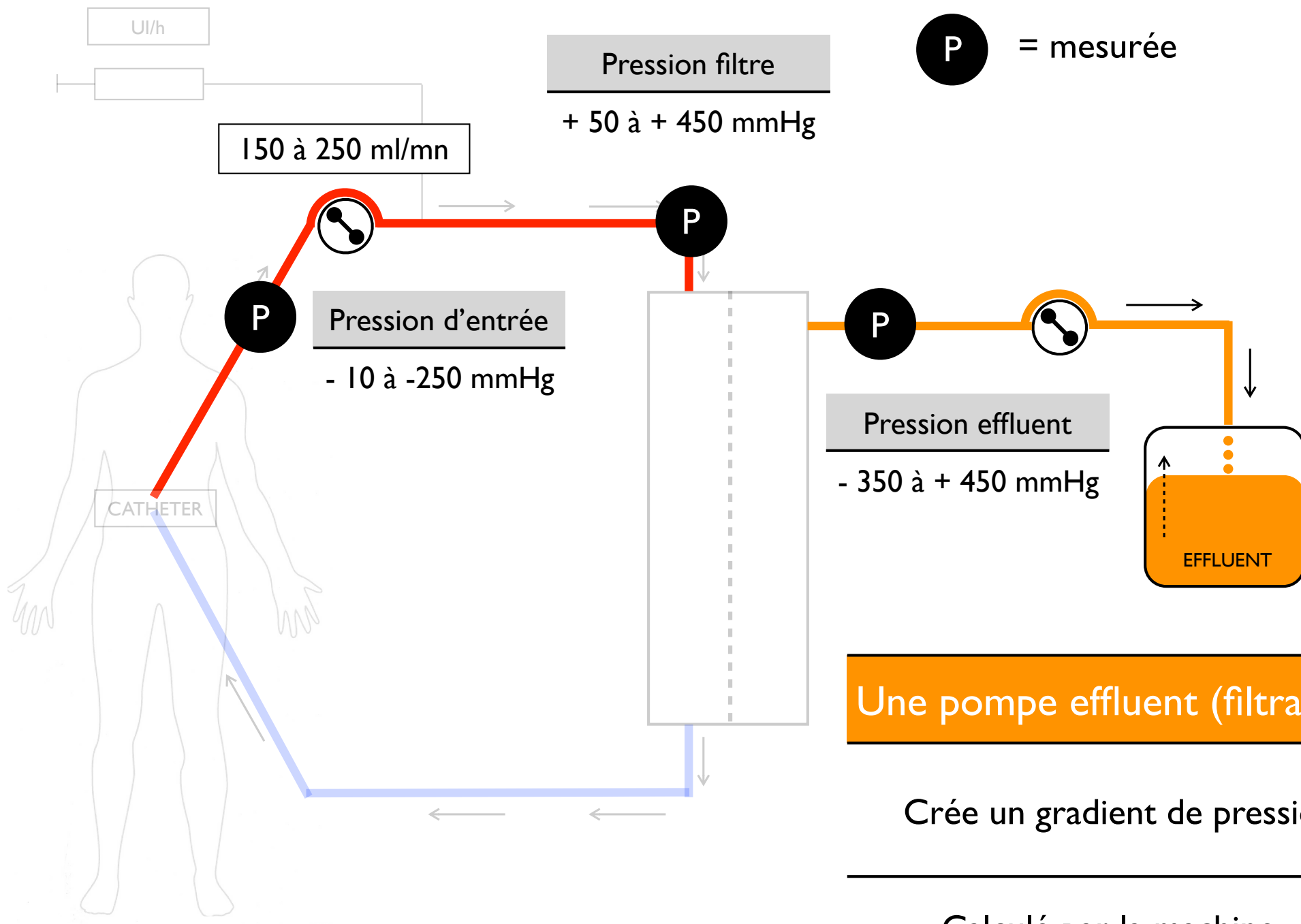
150 à 250 ml/min

Variations permanente!!!
coudure obstruction hypovolémie...

**Le débit réel est toujours inférieur
au débit prescrit**



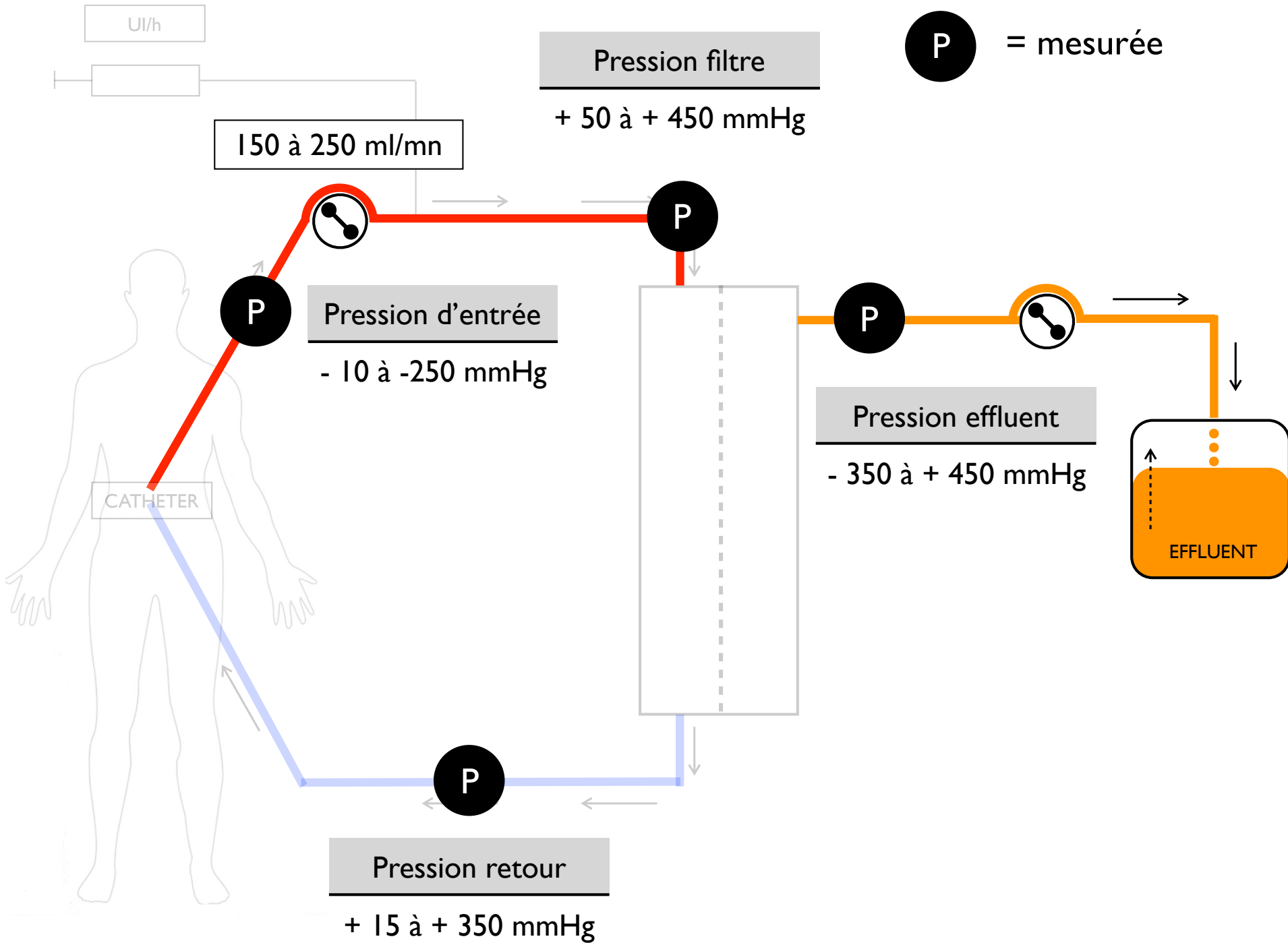
P = mesurée

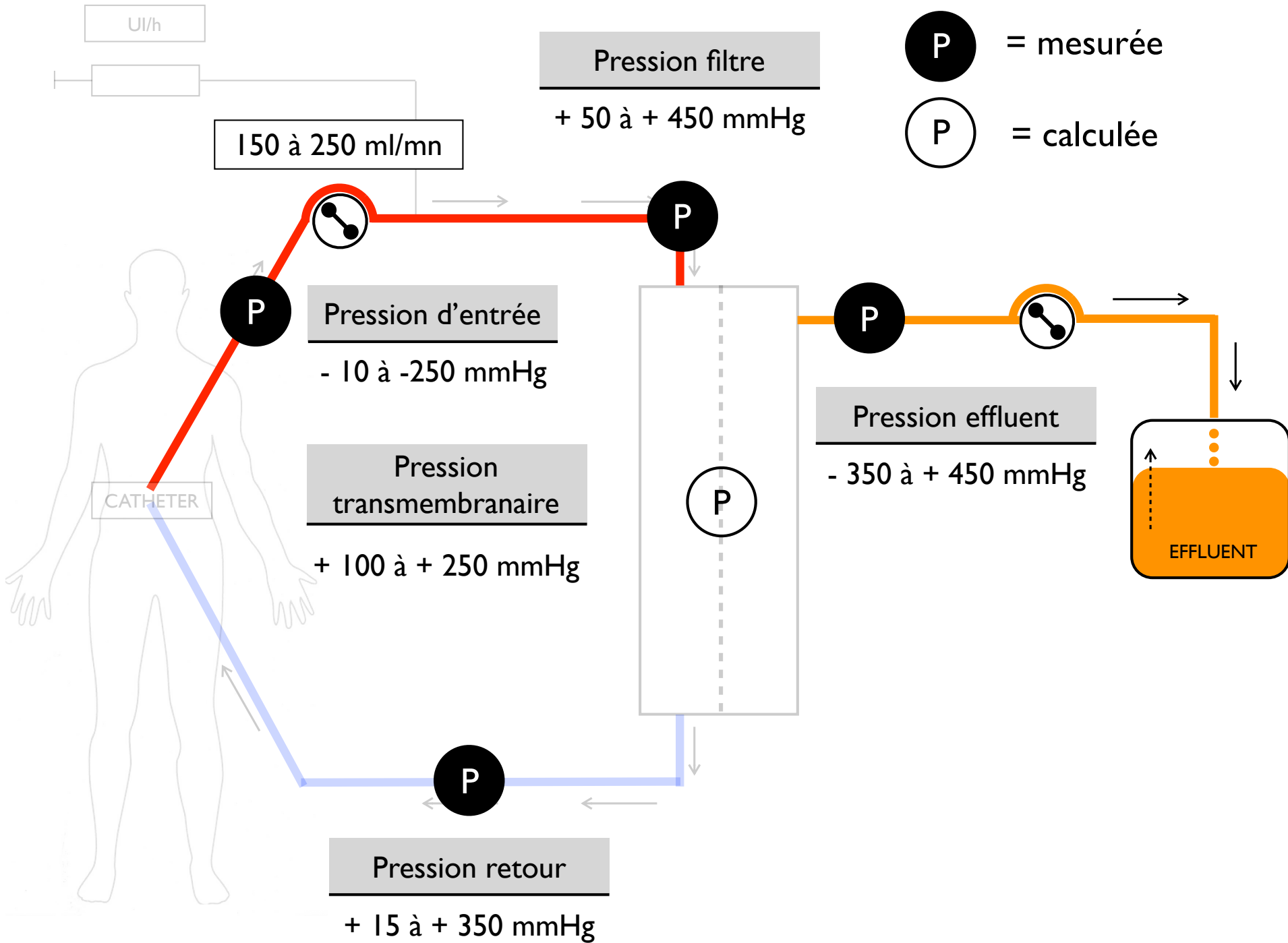


Une pompe effluent (filtration)

Crée un gradient de pression

Calculé par la machine...
en fonction de la dose de filtration demandée





Les machines

Vocabulaire spécifique

Aquarius®

PrismaFlex®

Artériel	⇔	Entrée
Veineux	⇔	Retour
Ultrafiltration	⇔	Effluent
Substitution	⇔	Réinjection
Déplétion	⇔	Prélèvement patient
Pression préfiltre	⇔	Pression filtre
Pression Filtre	⇔	ΔP (perte de charge)
Pression filtration	⇔	Pression effluent

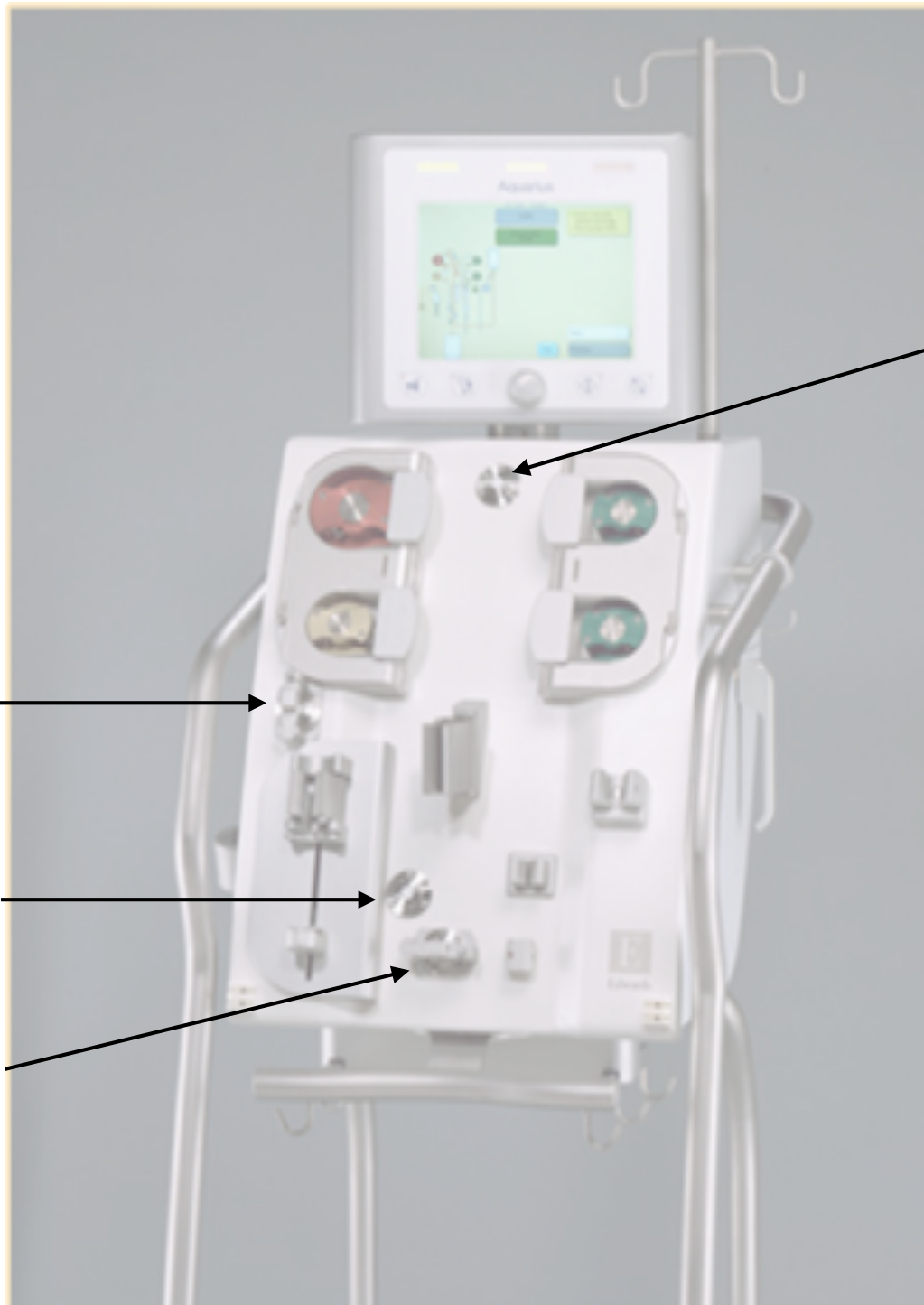
Les machines

Vocabulaire spécifique

Aquarius®

PrismaFlex®

Artériel	⇔	Entrée
Veineux	⇔	Retour
Ultrafiltration	⇔	Effluent
Substitution	⇔	Réinjection
Déplétion	⇔	Prélèvement patient
Pression préfiltre	⇔	Pression filtre
Pression Filtre	⇔	ΔP (perte de charge)
Pression filtration	⇔	Pression effluent

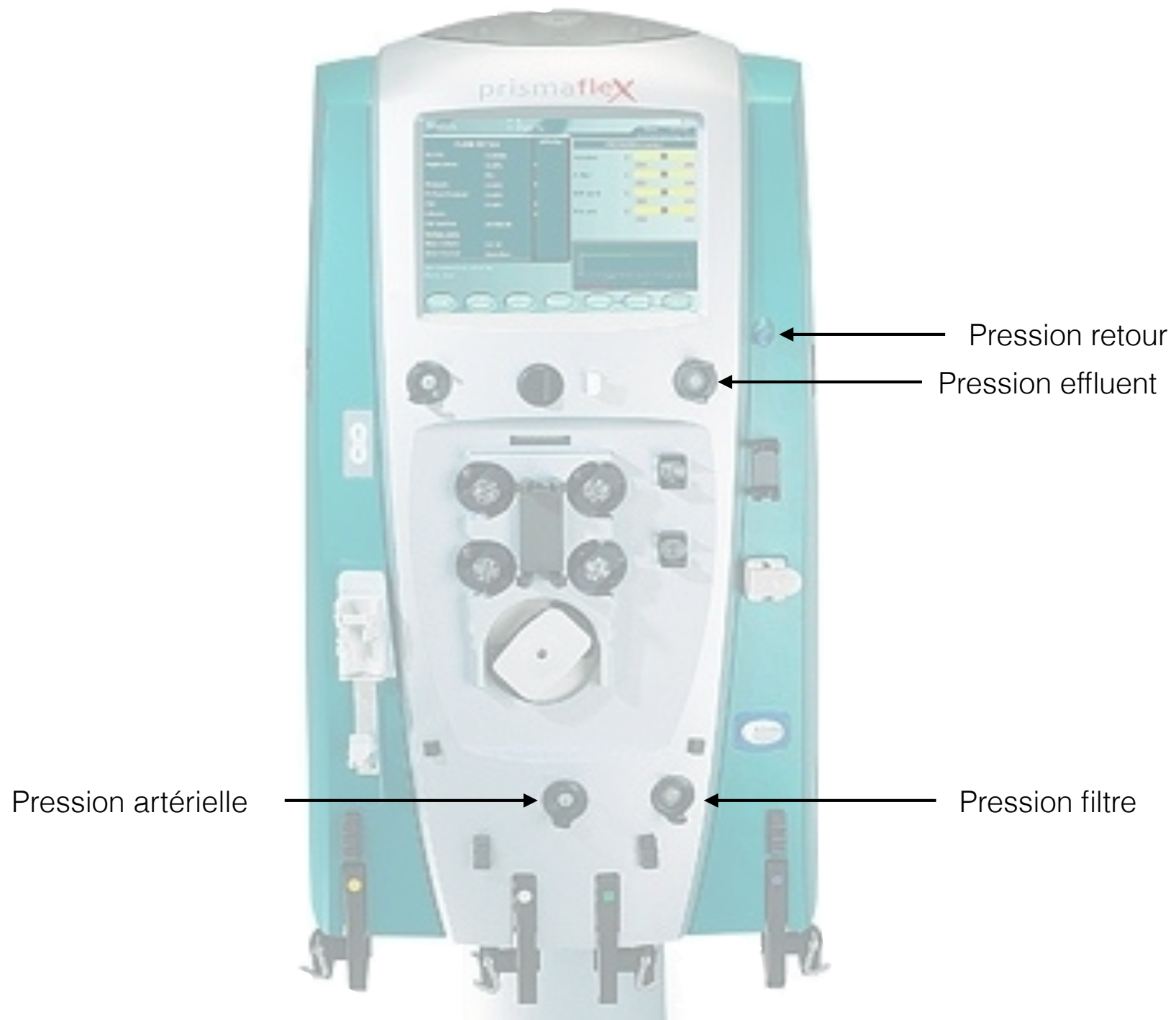


Pression de pré-filtre

Pression de filtration

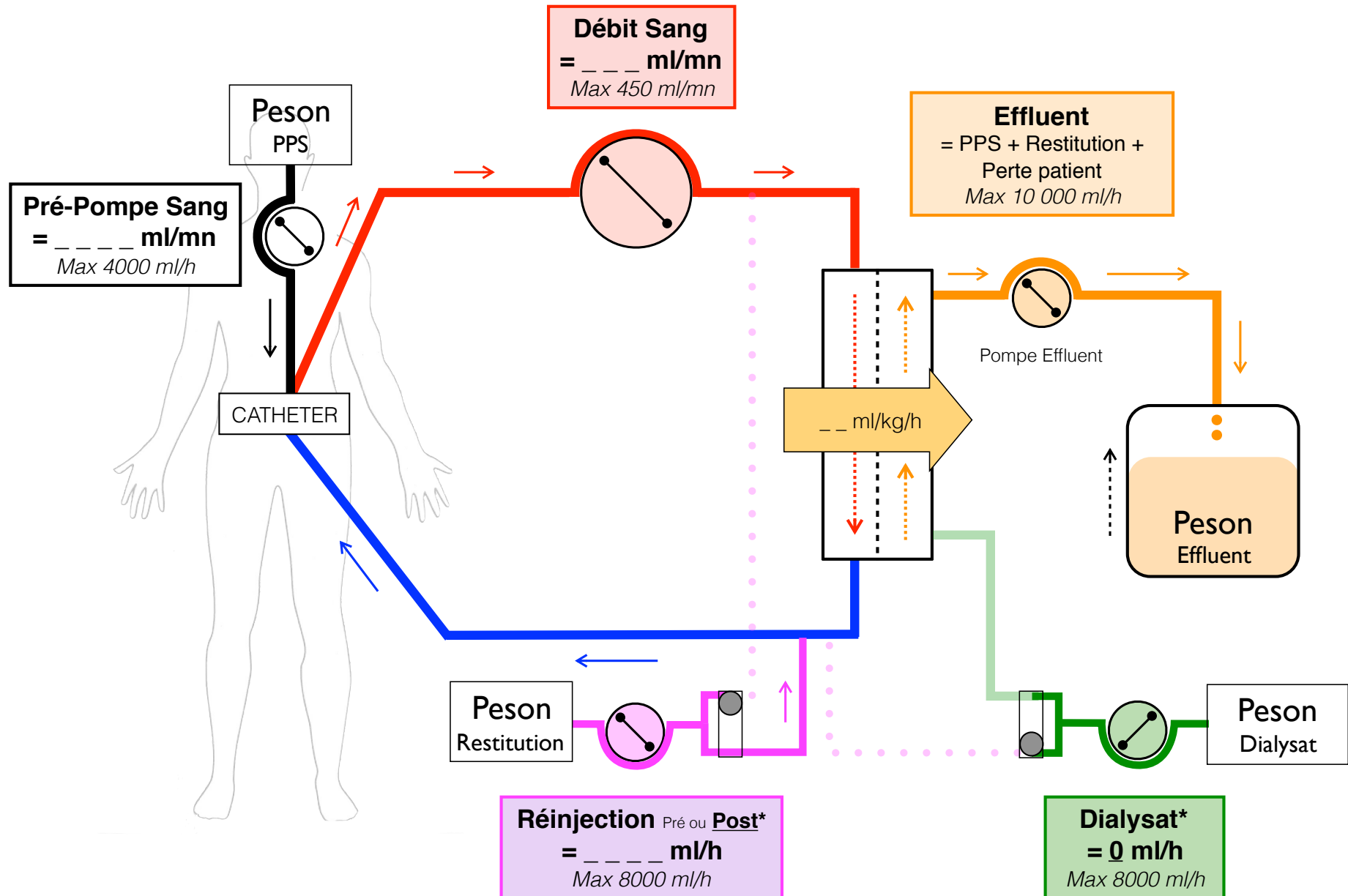
Pression veineuse

Pression artérielle



Démarrage CVVHDF

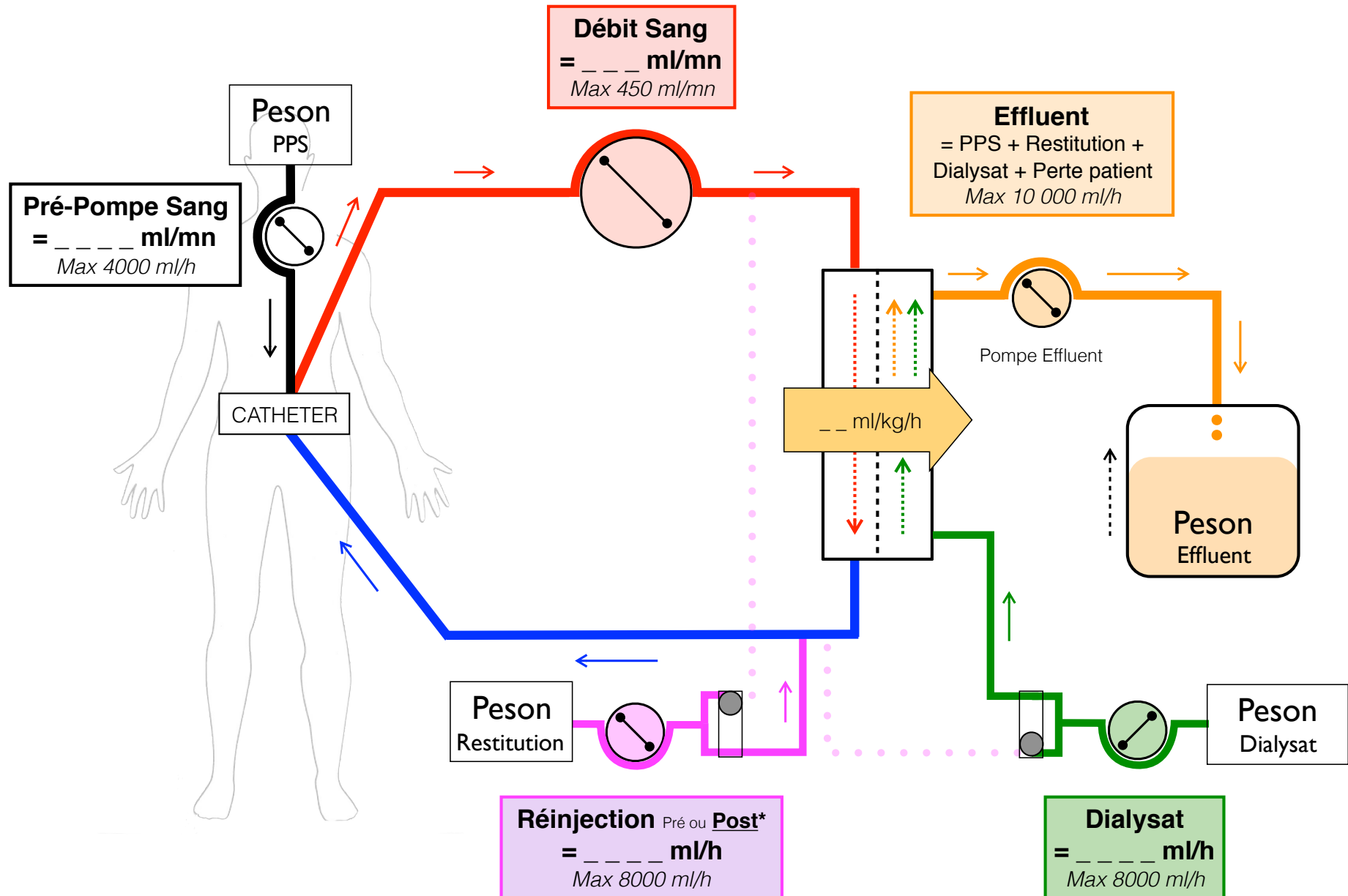
Prescrit CVVH



* Possibilité d'ajouter du Dialysat en cours de traitement

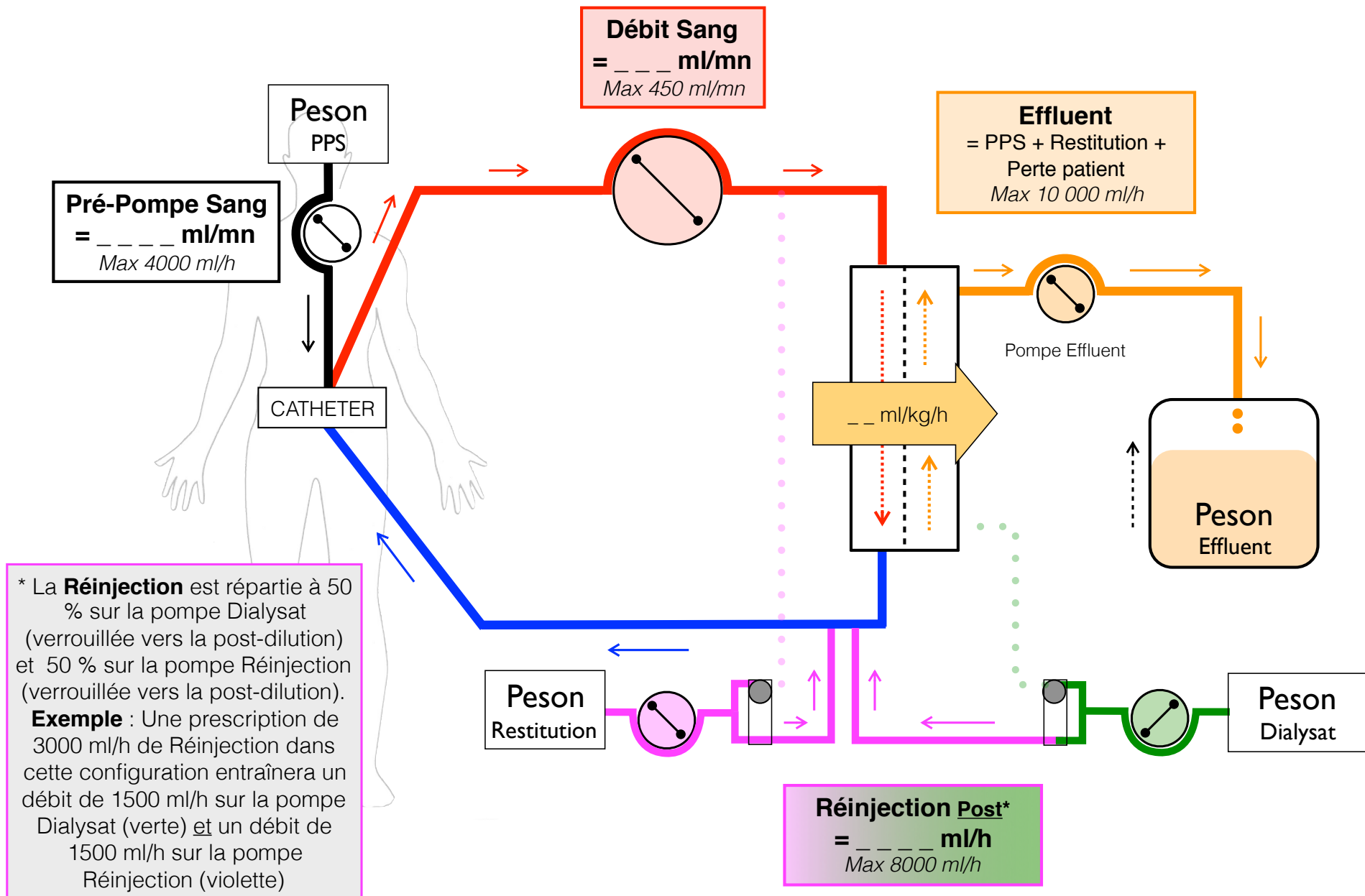
Démarrage CVVHDF

Prescrit CVVHDF



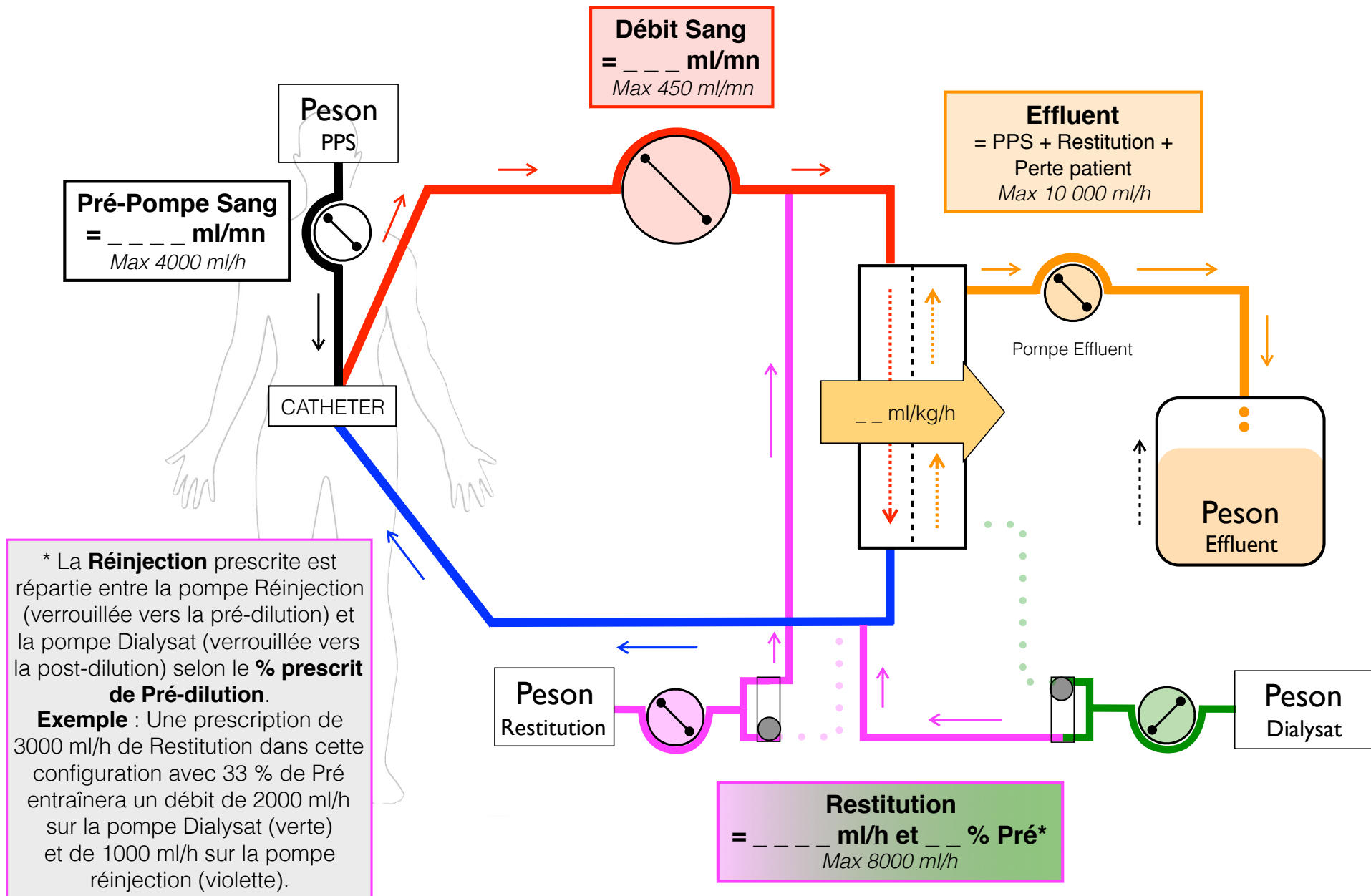
Démarrage CVVH

Prescrit CVVH « Post »



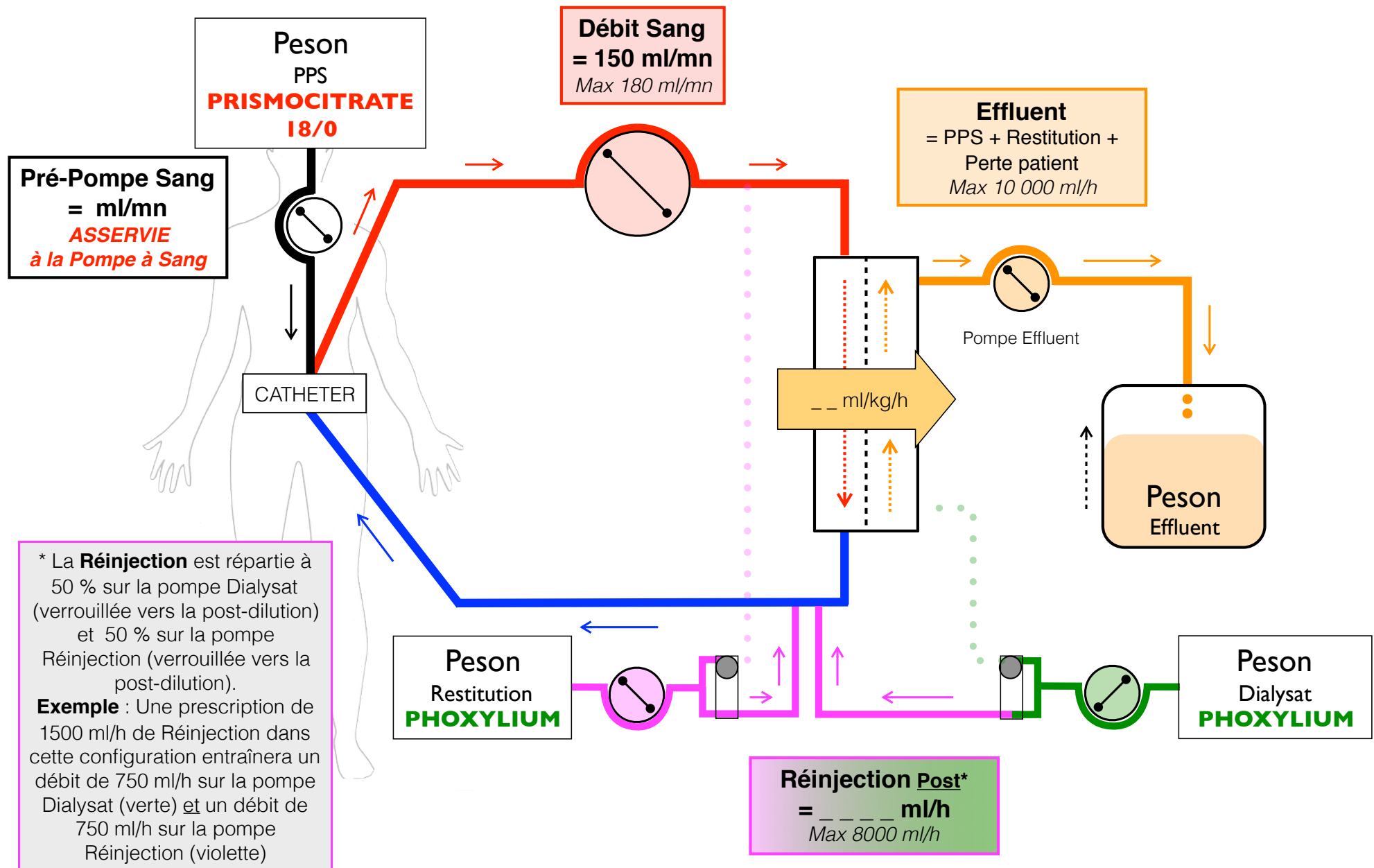
Démarrage CVVH

Prescrit CVVH « Pré »



Démarrage CVVH

Prescription CVVH-CITRATE



Définition

Pourquoi débiter une EER

Convection et Diffusion

Le matériel

Le(s) montage(s)

Anticoagulation « standard ».... Systémique

Les prescriptions médicales

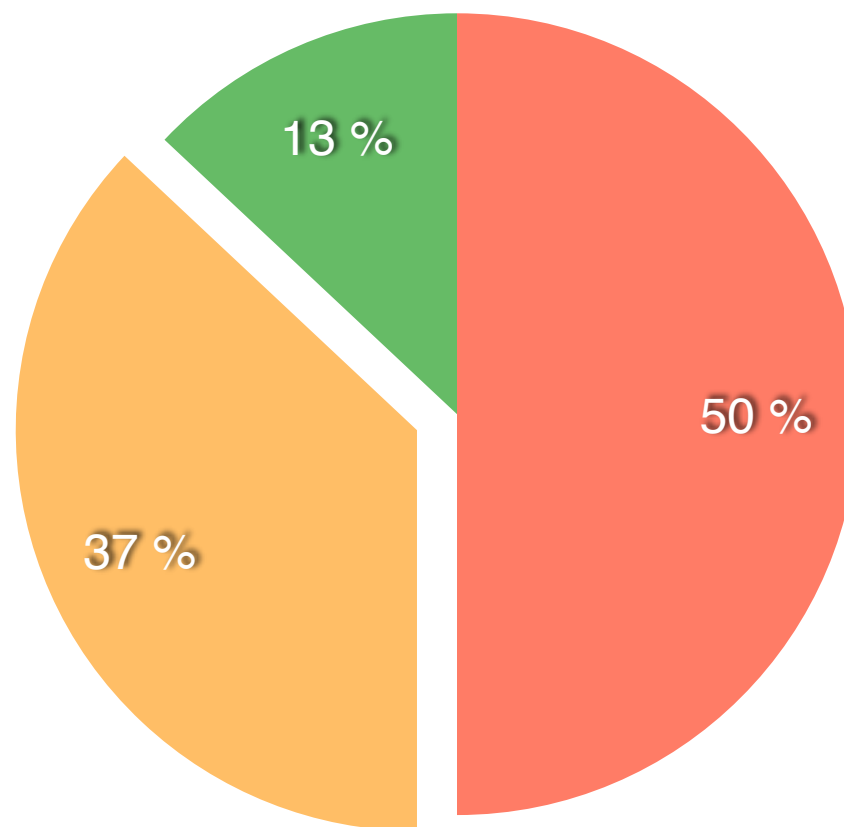
Comment optimiser la durée de vie de l'hémofiltre ?

Risques

Surveillance

Anticoagulation régionale au citrate

Causes des thromboses de Filtres



- Cathéter
- Coagulopathie
- Problèmes techniques

Pourquoi Anticoaguler le circuit ?

Préserver les performances du Filtre

Augmenter la durée de vie de l'EERC

Eviter la spoliation sanguine



Le set d'EER est reconnu comme un « corps étranger »

Déclenchement de la cascade de coagulation

Nécessite de se poser la question de l'anticoagulation

Au choix.....

Héparine non fractionnée
le plus souvent

Héparine de bas poids moléculaire
en hémodialyse intermittente

Orgaran
en cas d'allergie à l'héparine

Aucun car déficit acquis en facteur de coagulation
CIVD, insuffisance hépatocellulaire

Purge au sérum physiologique
Rinçage 100 ml/2h... efficacité discutée...

Au choix.....

Héparine non fractionnée

10 à 15 UI/kg/h

Souvent impossible en raison du risque hémorragique

Objectif

Héparinémie 0,2 à 0,4 UI/ml

Définition

Pourquoi débiter une EER

Convection et Diffusion

Le matériel

Le(s) montage(s)

Anticoagulation « standard »

Les prescriptions médicales

Comment optimiser la durée de vie de l'hémofiltre ?

Risques

Surveillance

Anticoagulation régionale au citrate

Prescription Médicale

Voie d'abord (jugulaire, fémorale)

Machine (Aquarius®, PrismaFlex®, Multifiltrate®)

Mode d'EER (hémodiltration ou hémodiafiltration)

Débit Sang (ml/mn)

Débit Dialysat (ml/h)

Débit de restitution (ml/h)

Déplétion (ml/h)

Anticoagulant ?

Type de purge (classique à l'héparine sauf allergie)

Additif dans les poches de restitution ou de dialysat (KCl, G 30%, ...)

Quelle est la dose d'ultrafiltration?

C'est votre prescription de restitution !!!

(Puisque vous devez rendre ce que vous avez pris...)

soit

35 ml/kg/h prescrit...

(soit 3,5 litres à l'heure pour un patient de 100 kgs)

Que vous répartissez

1. En post-dilution exclusive

ou

2. En pré-dilution (1/3) et en post-dilution (2/3)

Et la déplétion (perte de poids) ?

Différence entre le volume horaire d'UF et le volume horaire restitué

Définition

Pourquoi débiter une EER

Convection et Diffusion

Le matériel

Le(s) montage(s)

Anticoagulation « standard »

Les prescriptions médicales

Comment optimiser la durée de vie de l'hémofiltre ?

Risques

Surveillance

Anticoagulation régionale au citrate

Tout repose sur 2 choses...

L'anticoagulation du système

La gestion de la fraction filtrée

L'anticoagulation du système

La gestion de la fraction filtrée

La notion fondamentale de Fraction Filtrée

$$FF = \frac{UF}{Q_s + Q_{pré}} < 20 \text{ à } 25 \%$$

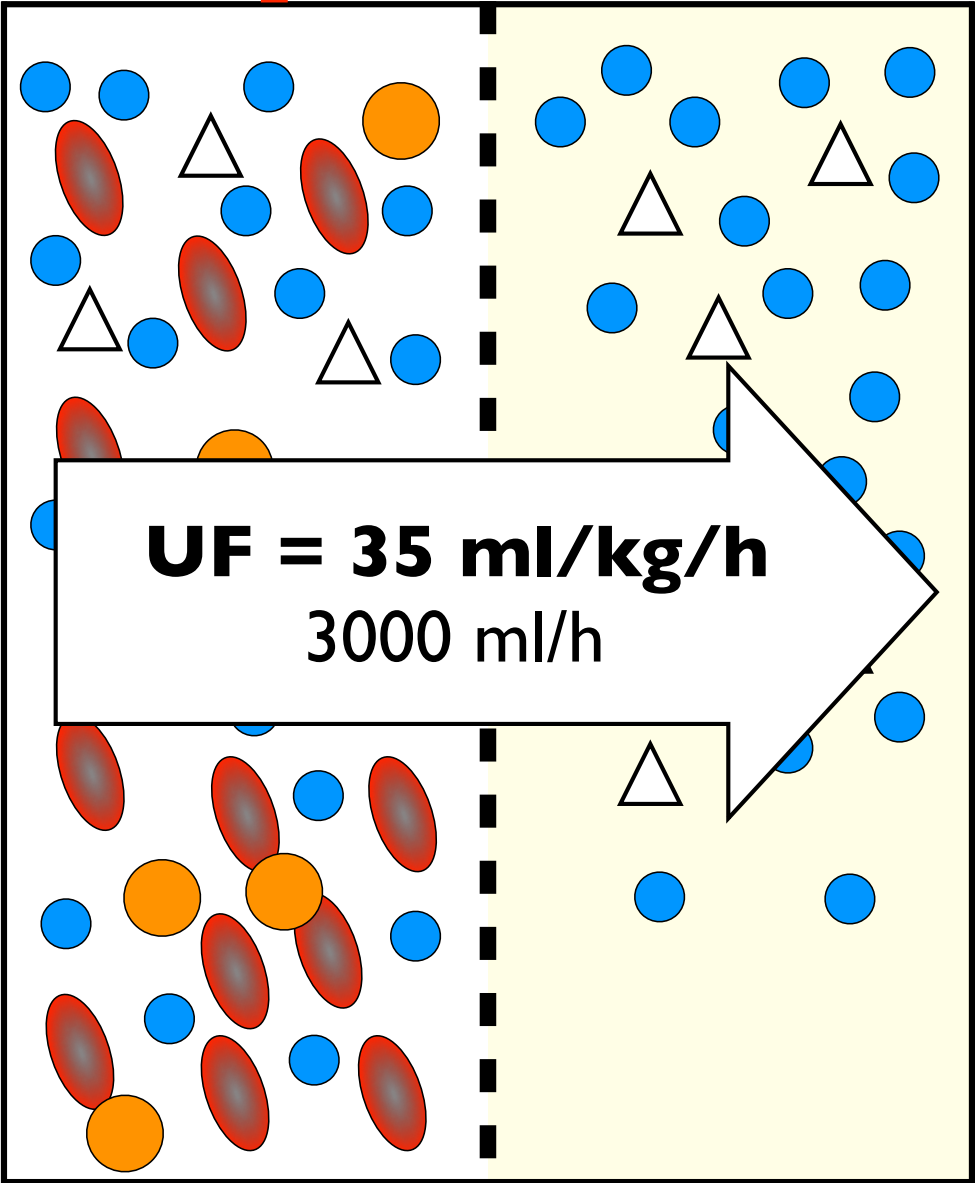
L'objectif est d'éviter l'hémoconcentration en fin de filtre
autrement dit... NE PAS faire de la confiture



Q_s = Débit Sang

200 ml/min = 12000 ml/h

Patient de 85kgs



The diagram illustrates a dialyzer with two compartments separated by a dashed line. The left compartment (blood side) contains red blood cells (red ovals), white blood cells (blue circles), and platelets (small white triangles). The right compartment (dialysate side) contains only blue circles and white triangles. A red line with a pump icon enters the top left. A large white arrow points from the left compartment to the right, indicating the direction of ultrafiltration.

UF = 35 ml/kg/h
3000 ml/h

$$FF = \frac{UF}{Q_s} = \frac{3000}{12000} = 25 \%$$

Qs = Débit Sang

100 ml/min

Patient de 85kgs



The diagram illustrates a dialyzer with two compartments separated by a dashed line. The left compartment (blood side) contains red blood cells (red ovals), white blood cells (blue circles), and platelets (small white triangles). The right compartment (dialysate side) contains only white blood cells (blue circles) and platelets (small white triangles). A red line with a pump icon indicates blood flow into the left compartment. A large white arrow points from the left compartment to the right, representing ultrafiltration (UF). The arrow is labeled with 'UF = 35 ml/kg/h' and '3000 ml/h'.

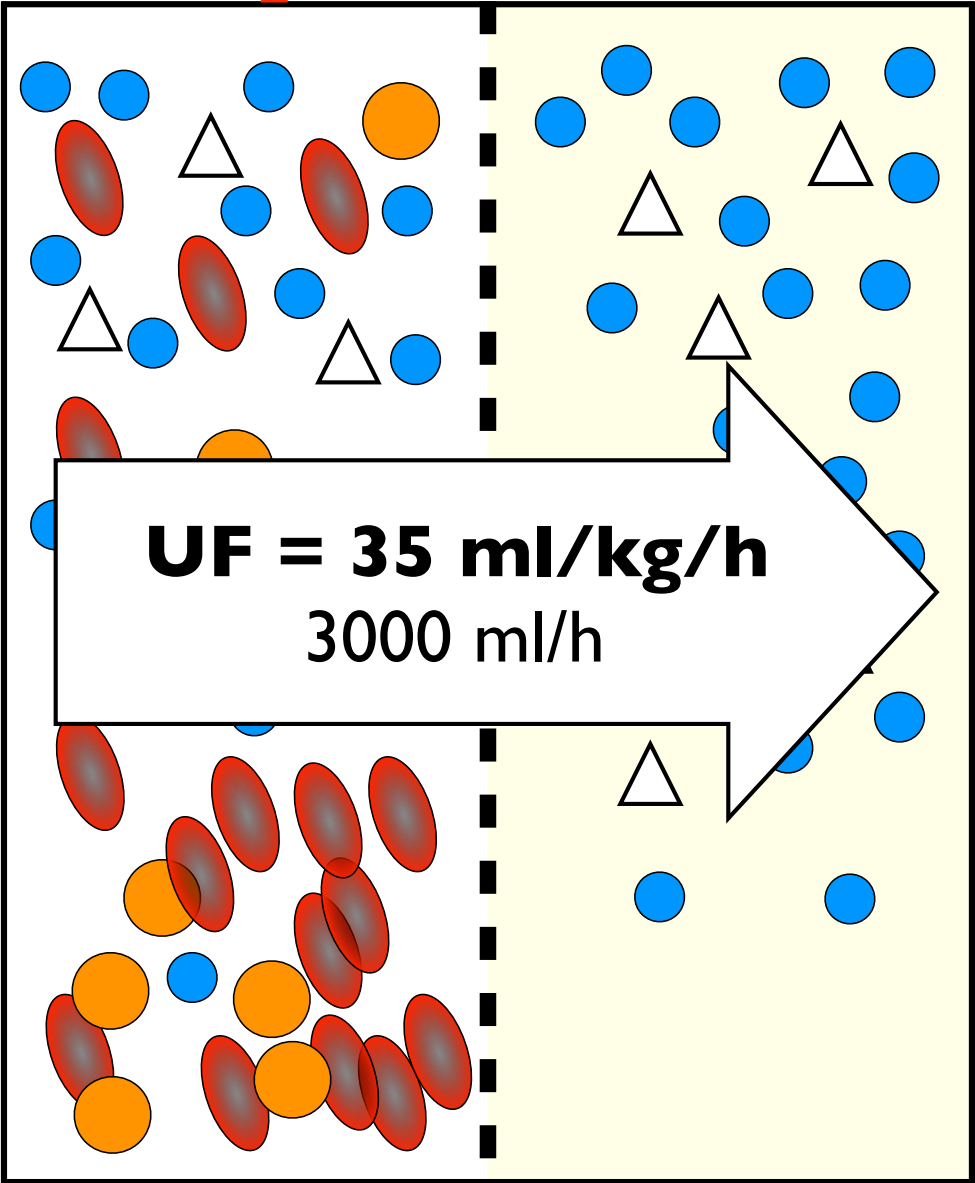
UF = 35 ml/kg/h
3000 ml/h

$$FF = \frac{UF}{Q_s} = \frac{3000}{100} =$$

Qs = Débit Sang

100 ml/min = 6000 ml/h

Patient de 85kgs



The diagram illustrates a dialyzer with two compartments separated by a dashed line. The left compartment (blood side) contains red blood cells (red ovals), white blood cells (blue circles), and platelets (small white triangles). The right compartment (dialysate side) contains only blue circles and white triangles. A red line with a dialyzer icon enters from the top left. A large white arrow points from the left compartment to the right, indicating the direction of ultrafiltration.

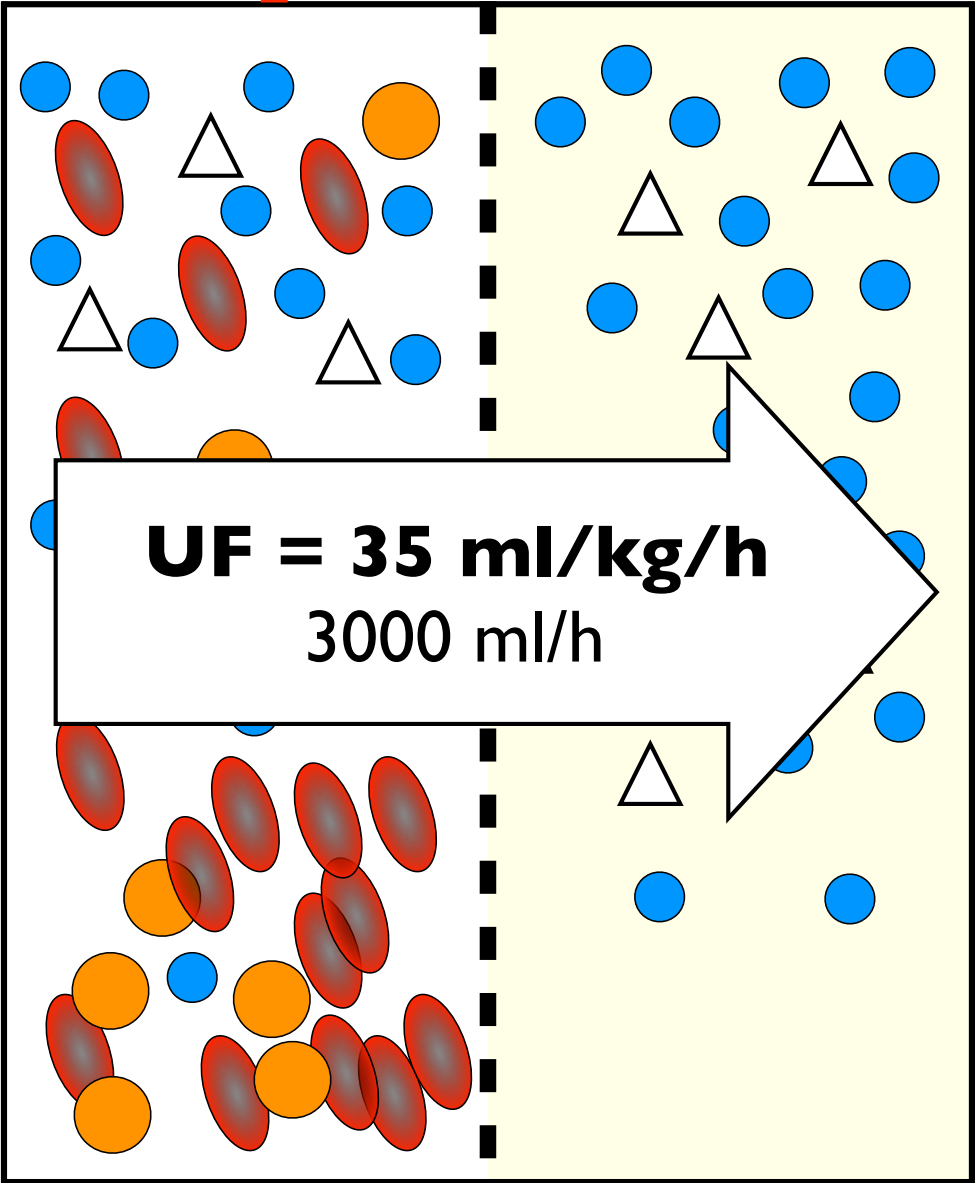
UF = 35 ml/kg/h
3000 ml/h

$$FF = \frac{UF}{Q_s} = \frac{3000}{6000} = 0.5$$

Qs = Débit Sang

100 ml/min = 6000 ml/h

Patient de 85kgs



The diagram illustrates a dialyzer with two compartments separated by a dashed line. The left compartment (blood side) contains red blood cells (red ovals), white blood cells (blue circles), and platelets (small white triangles). The right compartment (dialysate side) contains only blue circles and white triangles. A red line with a dialyzer icon enters from the top left. A large white arrow points from the left compartment to the right, indicating the direction of ultrafiltration.

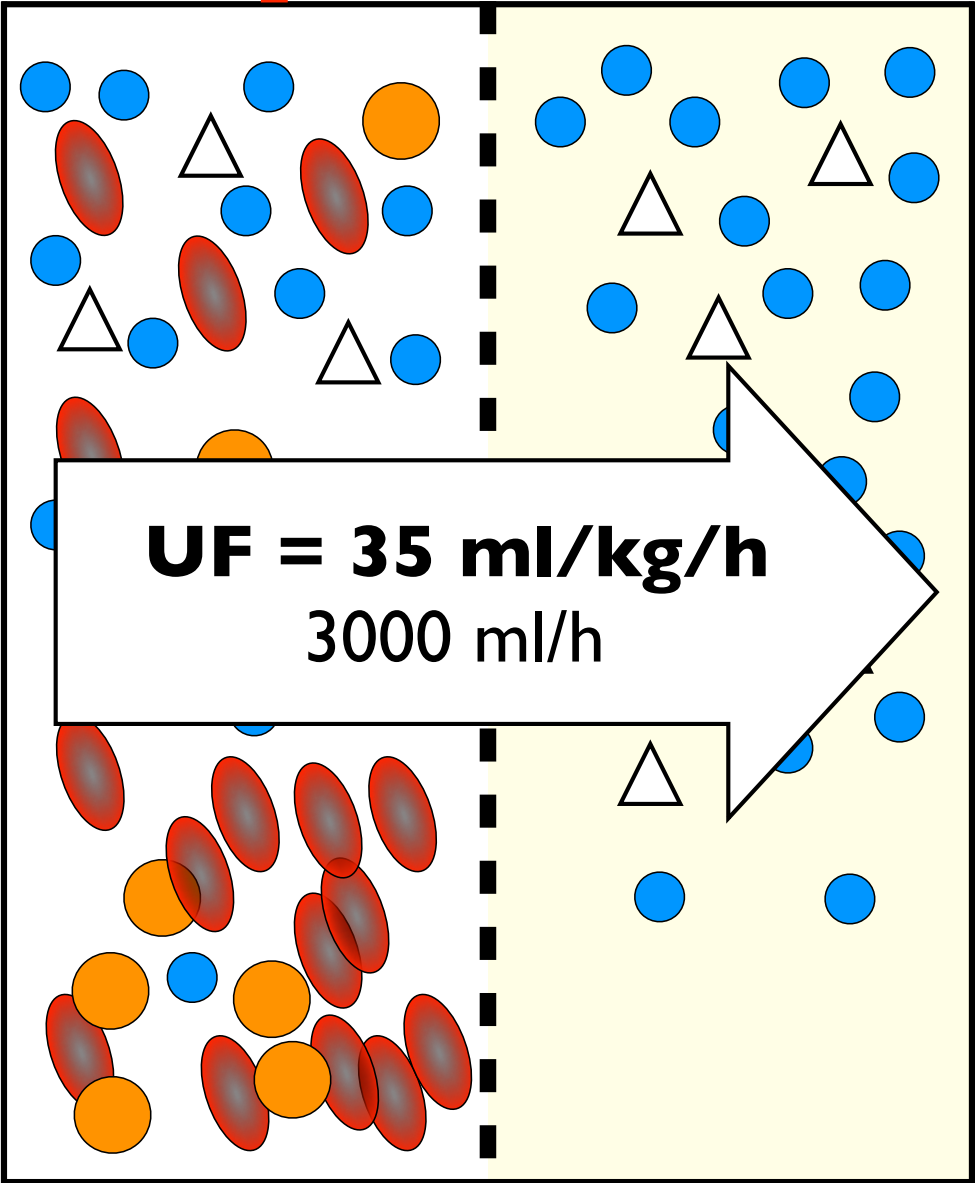
UF = 35 ml/kg/h
3000 ml/h

$$FF = \frac{UF}{Q_s} = \frac{3000}{6000} =$$

Qs = Débit Sang

100 ml/min = 6000 ml/h

Patient de 85kgs



The diagram illustrates a dialyzer with two compartments separated by a dashed line. The left compartment (blood side) contains red blood cells (red ovals), white blood cells (orange circles), and platelets (blue triangles). The right compartment (dialysate side) contains only blue triangles. A red line with a pump icon enters the top of the blood compartment. A large white arrow points from the blood compartment to the dialysate compartment, indicating the direction of ultrafiltration.

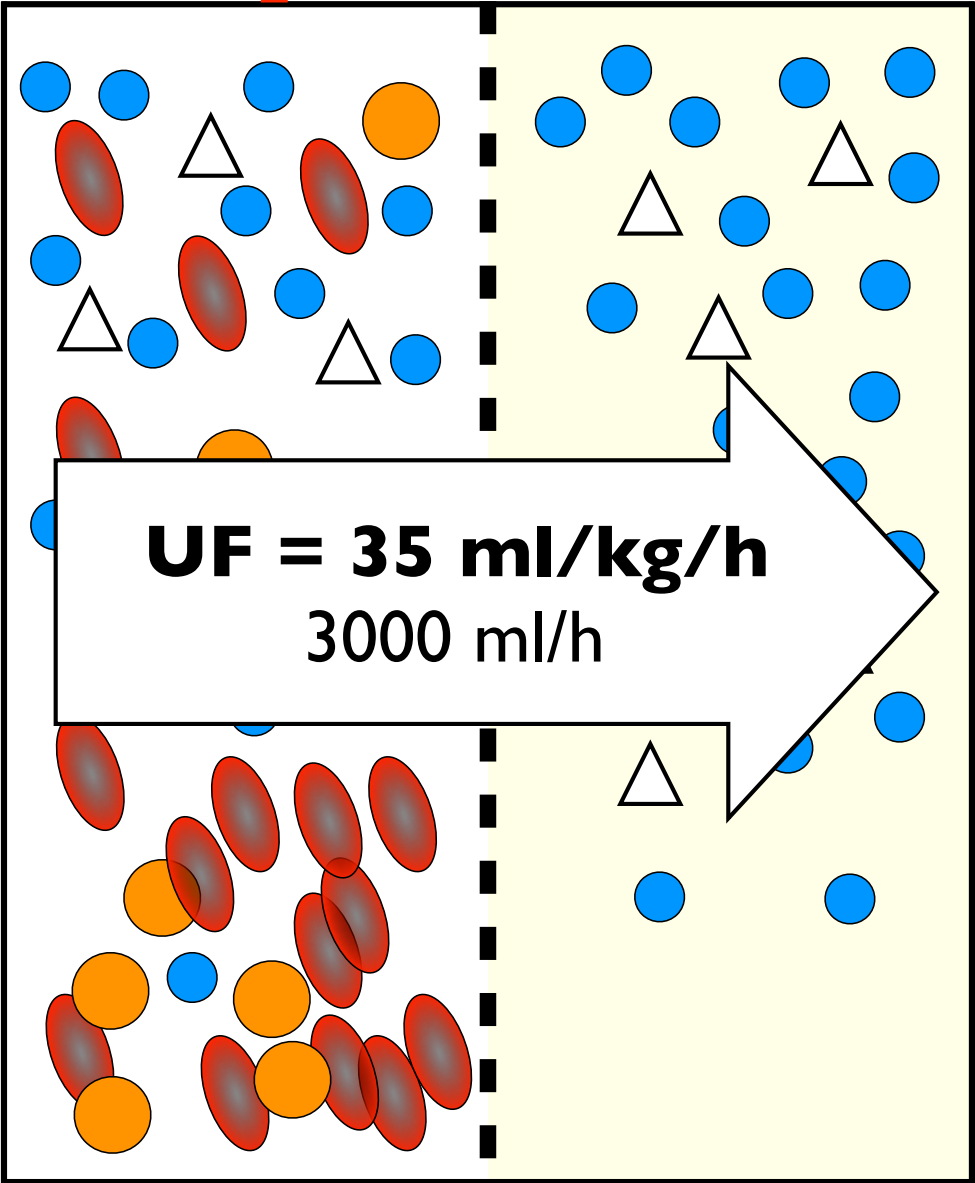
UF = 35 ml/kg/h
3000 ml/h

$$FF = \frac{UF}{Q_s} = \frac{3000}{6000} = 50 \%$$

Qs = Débit Sang

100 ml/min = 6000 ml/h

Patient de 85kgs



The diagram illustrates a dialyzer with two compartments separated by a dashed line. The left compartment (blood side) contains red blood cells (red ovals), white blood cells (blue circles), and platelets (small white triangles). The right compartment (dialysate side) contains only blue circles. A red line with a pump icon enters the top of the blood compartment. A large white arrow points from the blood compartment to the dialysate compartment, indicating the direction of ultrafiltration. Below the arrow, the text 'UF = 35 ml/kg/h' and '3000 ml/h' is displayed. A dialyzer icon is shown in the bottom left corner.

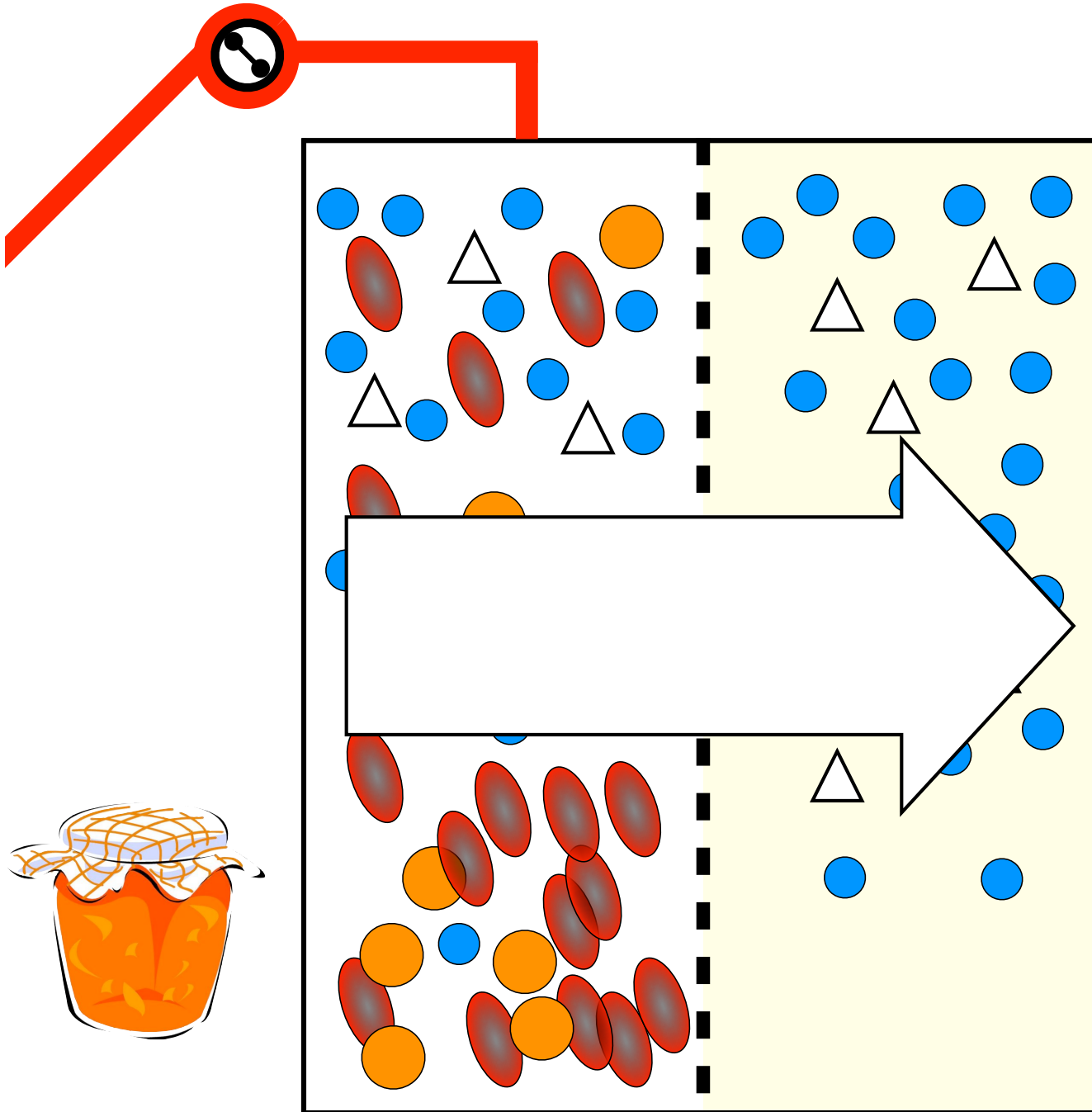
UF = 35 ml/kg/h
3000 ml/h

$$FF = \frac{UF}{Q_s} = \frac{3000}{6000} = 50 \%$$

Qs = Débit Sang

200 ml/min = 12000 ml/h

Patient de 85kgs

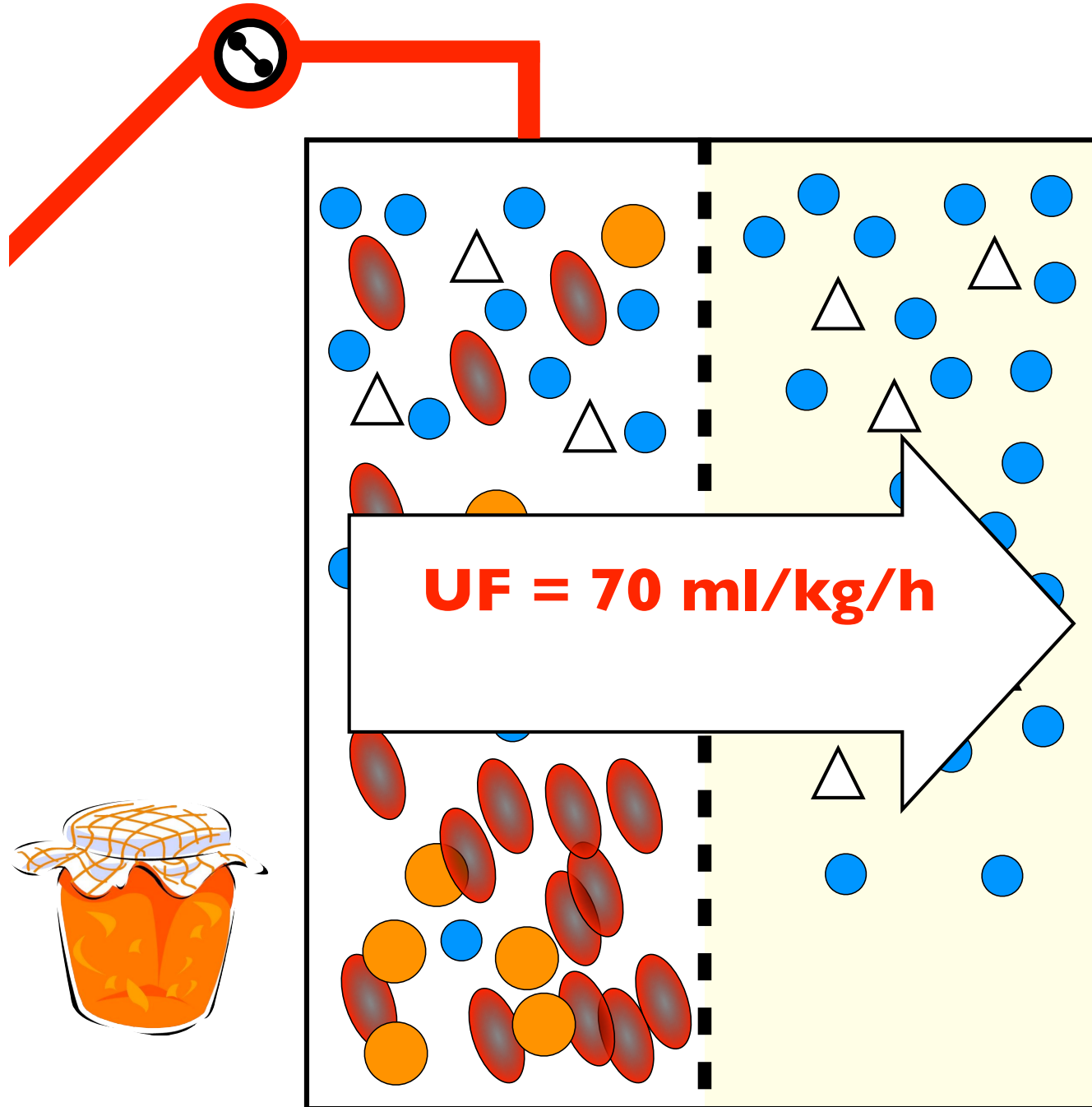


$$FF = \frac{UF}{Q_s} = \frac{\quad}{12000} =$$

Qs = Débit Sang

200 ml/min = 12000 ml/h

Patient de 85kgs

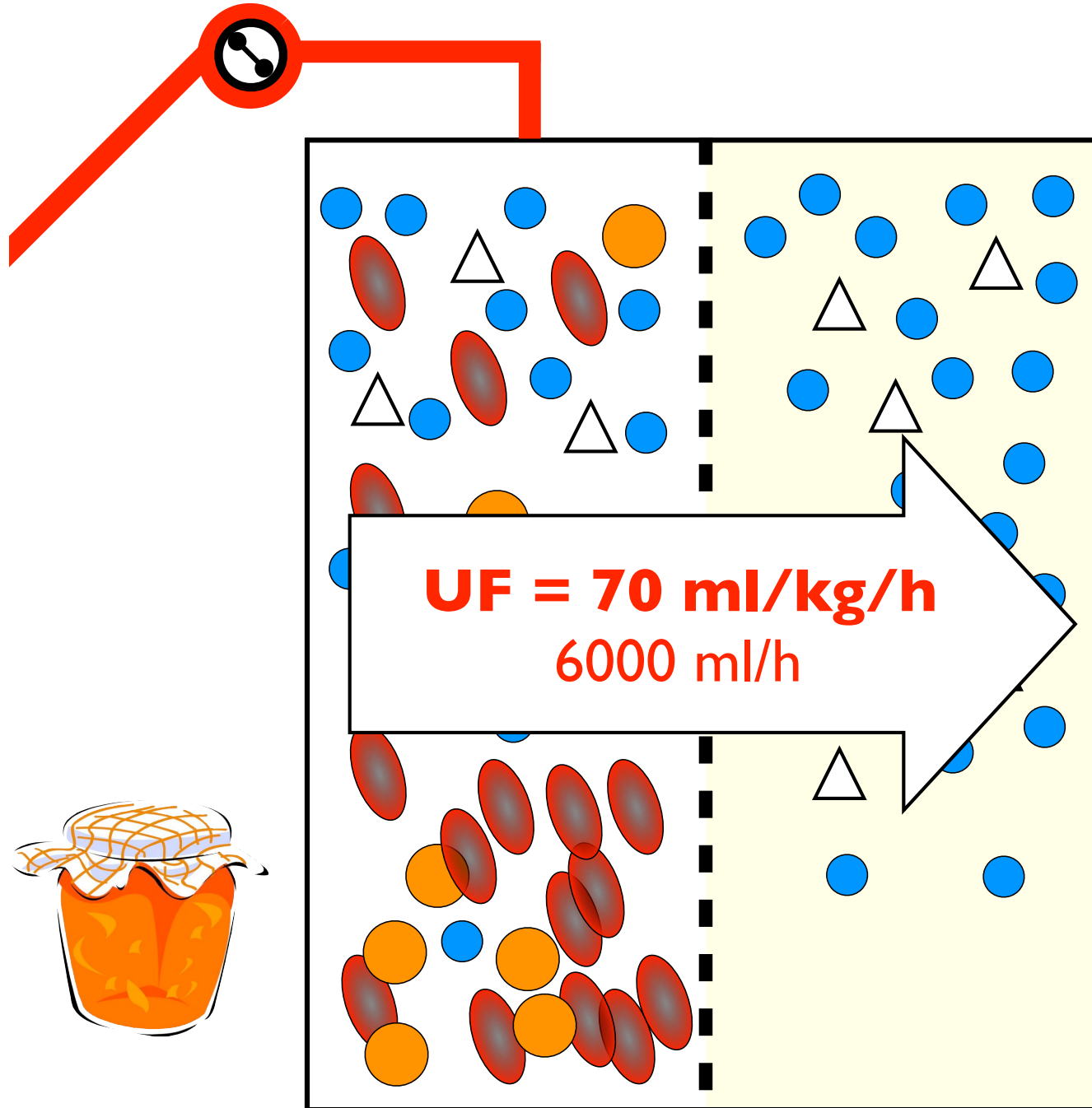


$$FF = \frac{UF}{Q_s} = \frac{\quad}{12000} =$$

Qs = Débit Sang

200 ml/min = 12000 ml/h

Patient de 85kgs

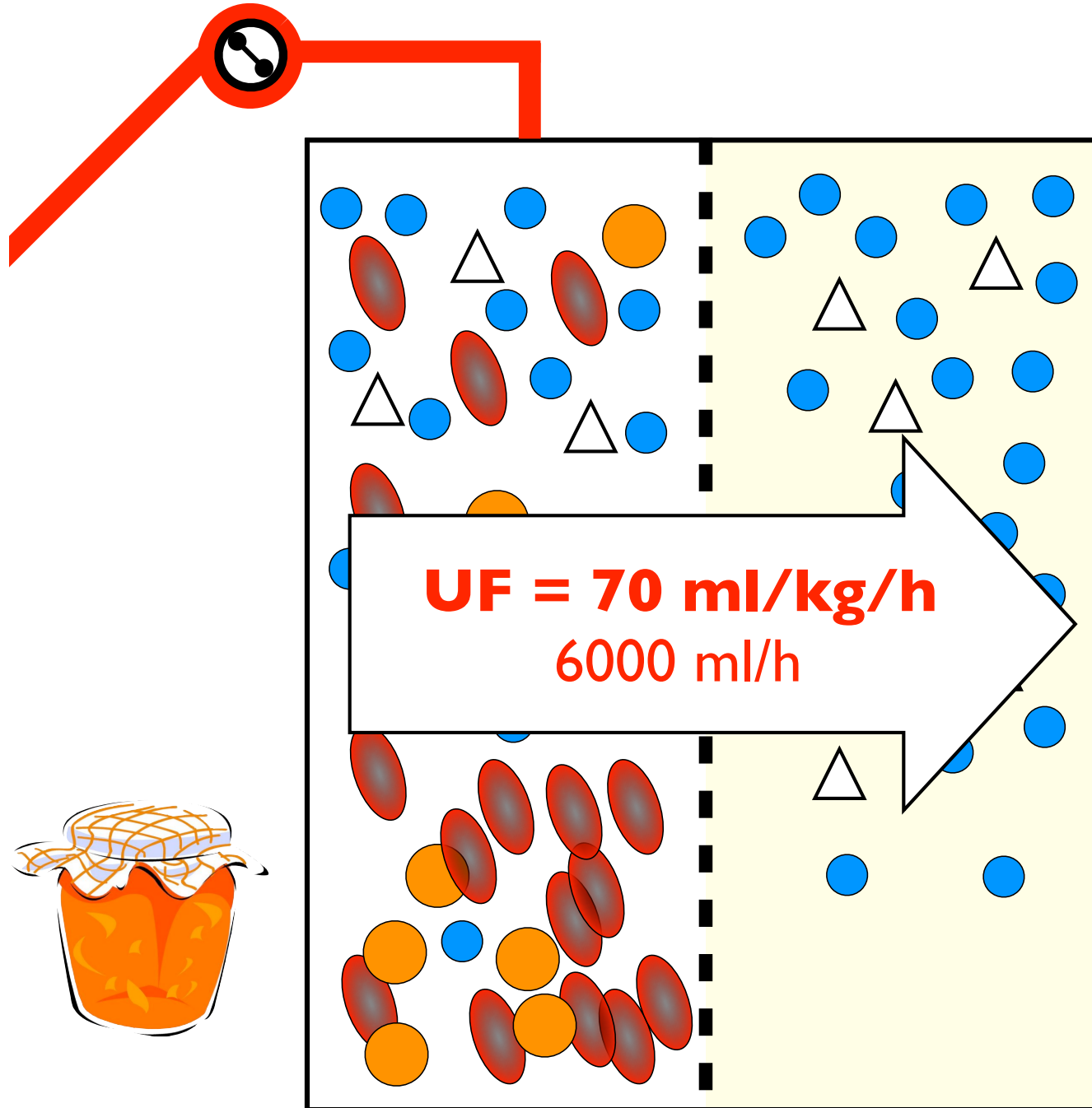


$$FF = \frac{UF}{Qs} = \frac{\quad}{12000} =$$

Qs = Débit Sang

200 ml/min = 12000 ml/h

Patient de 85kgs

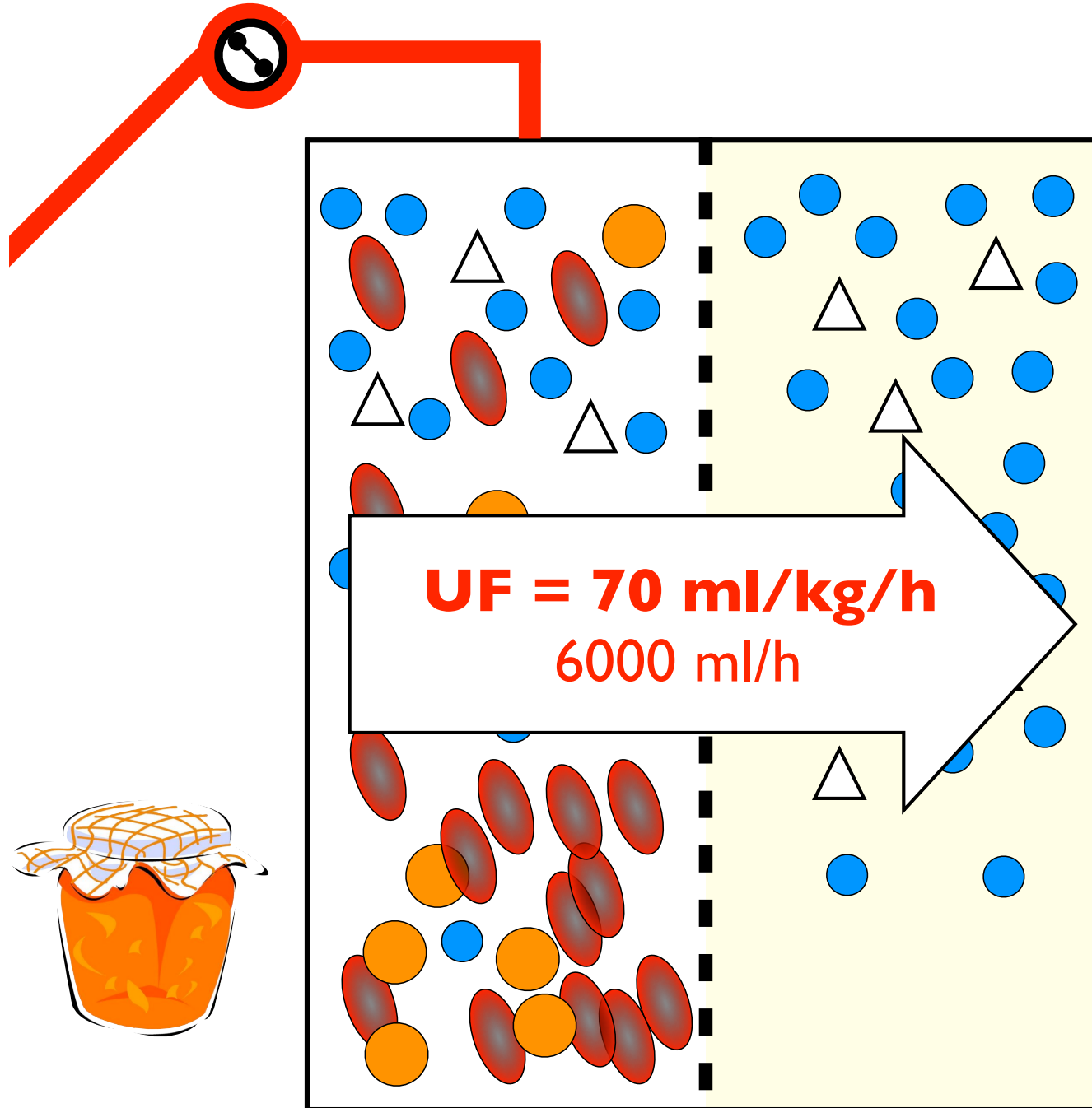


$$FF = \frac{UF}{Q_s} = \frac{6000}{12000} =$$

Qs = Débit Sang

200 ml/min = 12000 ml/h

Patient de 85kgs



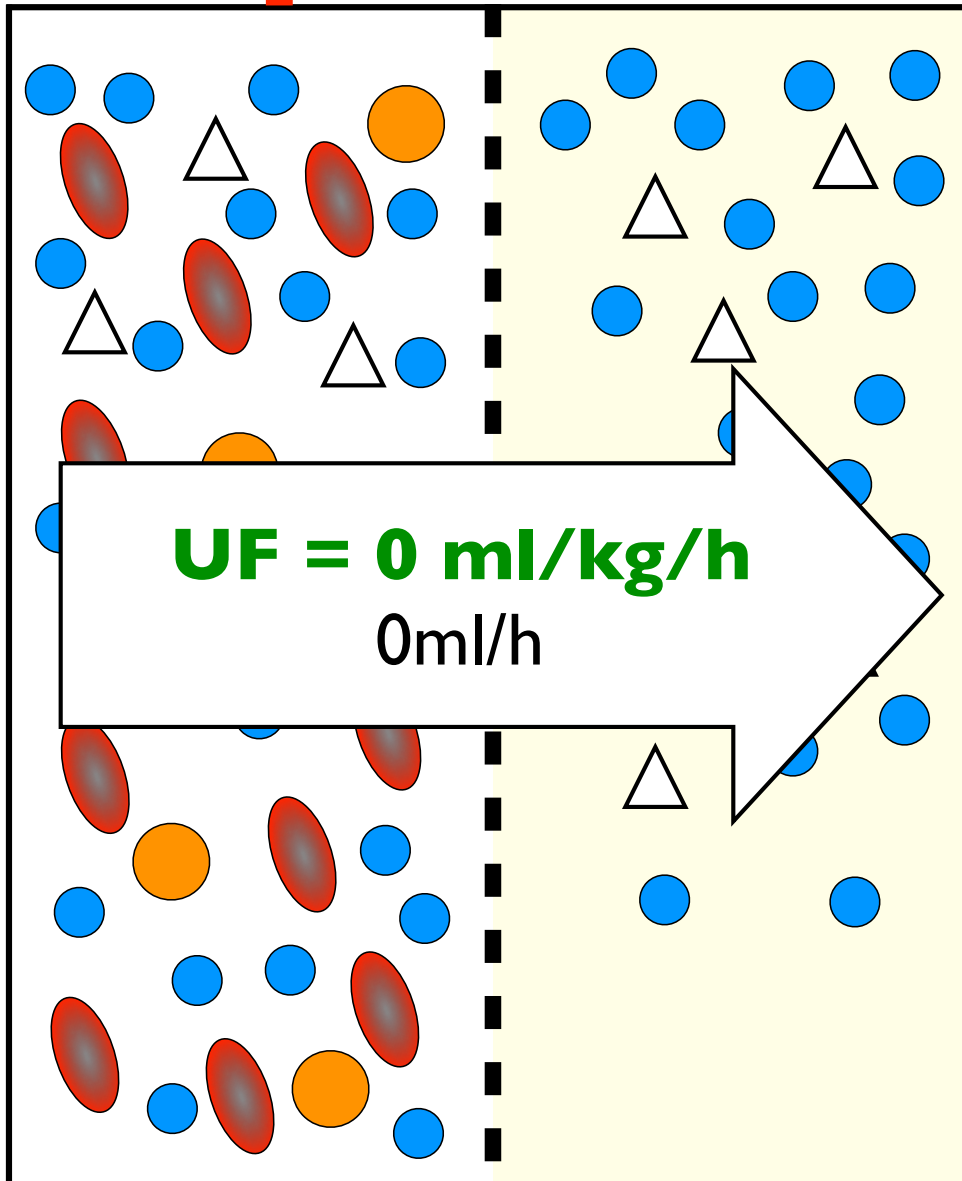
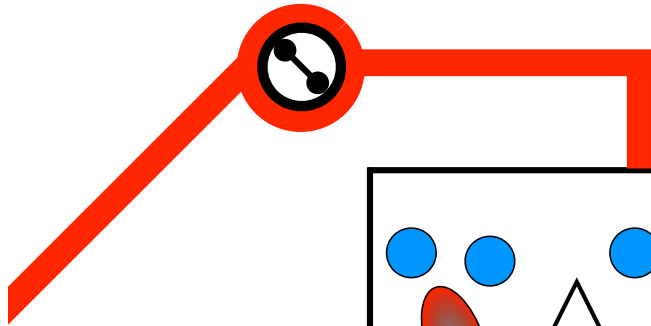
$$FF = \frac{UF}{Q_s} = \frac{6000}{12000} = 50 \%$$

Q_s = Débit Sang

peut varier au plus bas (80 ml/min)

Régime de sécurité +++

arrêt du traitement



$$FF = \frac{UF}{Q_s} = \frac{0}{12000} = 0 \%$$

Quand mettre le regime de sécurité ?

Dès la 3^{ème} inhibition d'alarme inexpliquée

En cas d'hypotension prolongée et d'alarme de pression artérielle

Lors des nursing en raison du risque de coudure du cathéter d'EER

Toute situation d'augmentation inexpliquée de la fraction filtrée

En dehors du régime de sécurité

« Il faut penser à toujours adapter son débit sang à son débit
d'UF pour maintenir une fraction filtrée $< 25\%$ »

**Pourquoi la FF monte lorsque
l'on ajoute de la Pré-Dilution ?**

Un peu de mathématiques ...

(niveau...collège ...)

$$FF = \frac{Q_{\text{pré}} + Q_{\text{Post}} + \text{Perte de poids}}{Q_s + Q_{\text{pré}}}$$

1000 ml/h

$$FF = \frac{Q_{\text{pré}} + Q_{\text{Post}}}{Q_{\text{S}} + Q_{\text{pré}}}$$

1000 ml/h

1000 ml/h 2000 ml/h

Q_{pré} + Q_{Post}

FF =

Q_S + **Q_{pré}**

1000 ml/h

1000 ml/h 2000 ml/h

Q_{pré} + Q_{Post}

FF =

Q_s + Q_{pré}

12 000 ml/h

1000 ml/h

**Et l'influence de la perte de
poids sur la FF ?**

Minime !

1000 ml/h

2000 ml/h

100 ml/h

$$FF = \frac{Q_{\text{pré}} + Q_{\text{Post}} + \text{Perte de poids}}{Q_s + Q_{\text{pré}}}$$

12 000 ml/h 1000 ml/h

Définition

Pourquoi débiter une EER

Convection et Diffusion

Le matériel

Le(s) montage(s)

Anticoagulation « standard »

Les prescriptions médicales

Comment optimiser la durée de vie de l'hémofiltre ?

Risques

Surveillance

Anticoagulation régionale au citrate

Embolie gazeuse

Hypotension artérielle

Hypertension artérielle

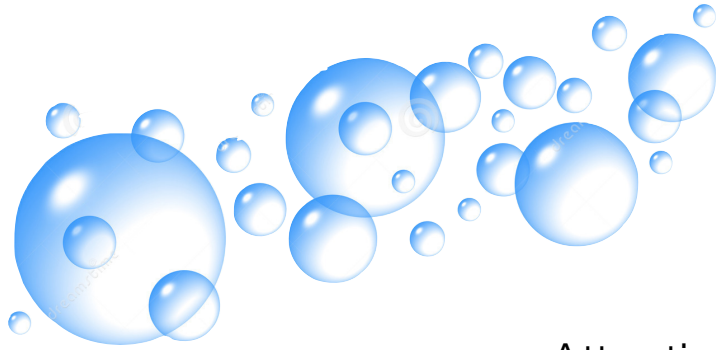
Hypothermie

Fièvre ou frissons

Troubles du rythme

Crampes

Hypoglycémie



Embolie gazeuse

Attention aux cathéters jugulaires +++

Appliquer les mêmes mesures de prévention que pour les cathéters veineux centraux

Au moindre doute sur une Embolie gazeuse

Position décline

Prévenir un médecin en urgence

O₂ 100%



Hypotension artérielle

Hypertension artérielle

Bonne gestion de la volémie et de la charge sodée

Traitement anti-HTA

Gestion du débit sang

Hypothermie

Fièvre ou frissons

Contrôler l'efficacité du réchauffeur

Contrôler la TA

Sepsis?

Hémocultures systématique

Troubles du rythme

Crampes

Evaluer la tolérance hémodynamique

Ionogramme complet en urgence

Gaz du Sang

pH et Bicar

ECG

Hypoglycémie

Le glucose est ultrafiltré mais pas l'Insuline

Penser aux apports en glucose (nutrition, base ...)

Reconsidérer le protocole insuline (IVSE, SC ...)

Ajouter du G30% dans les poches de restitution/dialysat

Définition

Pourquoi débuter une EER

Convection et Diffusion

Le matériel

Le(s) montage(s)

Anticoagulation « standard »

Les prescriptions médicales

Comment optimiser la durée de vie de l'hémofiltre ?

Risques

Surveillance

Anticoagulation régionale au citrate

Surveillance Clinique

Température /3 ou 6h

La courbe thermique est interprétable en hémofiltration

DONC 1 hémoculture/j systématique

Poids quotidien +++

Glycémie capillaire

Le glucose est ultrafiltré mais pas l'Insuline

Glycémie/3h voir horaire en cas de haut débit d'UF

Surveillance Biologique

Ionogramme / 6 ou 12h

GDS (pH, HCO_3^-) / 6 ou 12h

TCA, Anti Xa

Quelques règles ...

Répondre sans délai aux alarmes

Pas d'inhibition d'alarmes incomprises et non corrigées

Hémoconcentration, thrombose, perte circuit, déséquilibre volémique

Association d'une temporisation de la thérapie = régime de sécurité

(échanges = 0 ml/h) avec ↘ du débit sang (cependant toujours >100 ml/min)

Restituer avant que le circuit ne coagule

Spoliation sanguine équivalente au volume du circuit

(de 190 à 350ml en fonction des circuits)

Définition

Pourquoi débiter une EER

Convection et Diffusion

Le matériel

Le(s) montage(s)

Anticoagulation « standard »

Les prescriptions médicales

Comment optimiser la durée de vie de l'hémofiltre ?

Risques

Surveillance

Anticoagulation régionale au citrate

Conséquence de la coagulation du Filtre

Baisse de la dose de Filtration et/ou de Dialyse

Augmentation des pertes sanguines

Transfusion, coût, risques

Perte de Temps pour les IDE

Insatisfaction, désinvestissement de l'EERC

Cahier des charges de la meilleure Anticoagulation pour l'EERC

1/2-vie courte

Action limitée au circuit

Facile à surveiller

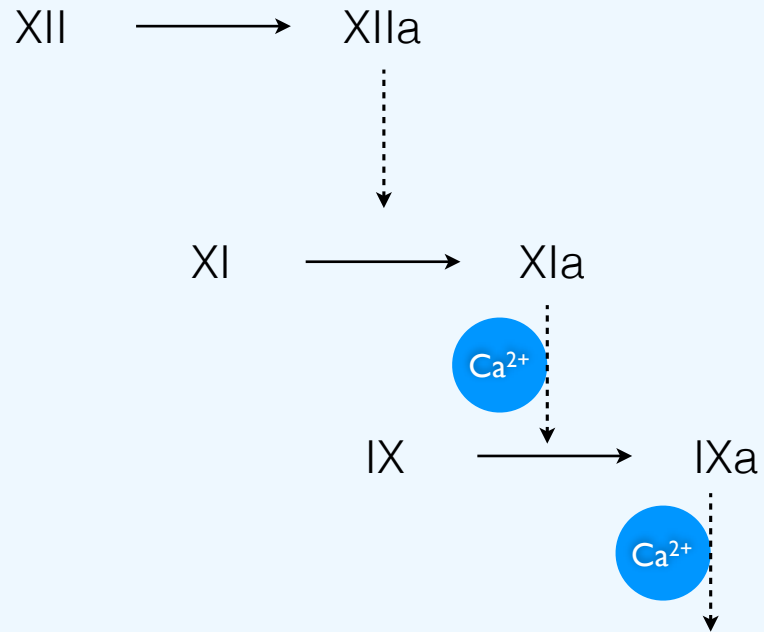
Pas d'effet secondaire systémique

Antagoniste disponible

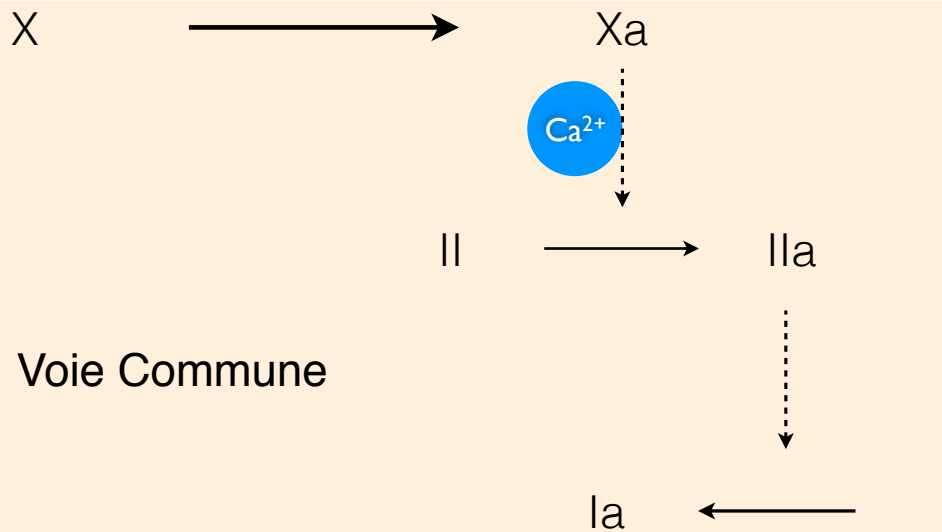
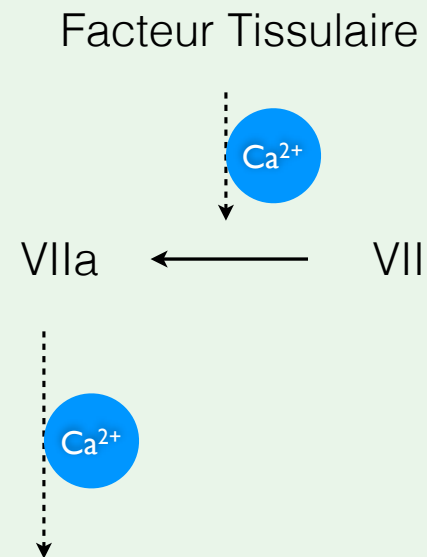


Aucun ne remplit tous ces critères

Voie Intrinsèque

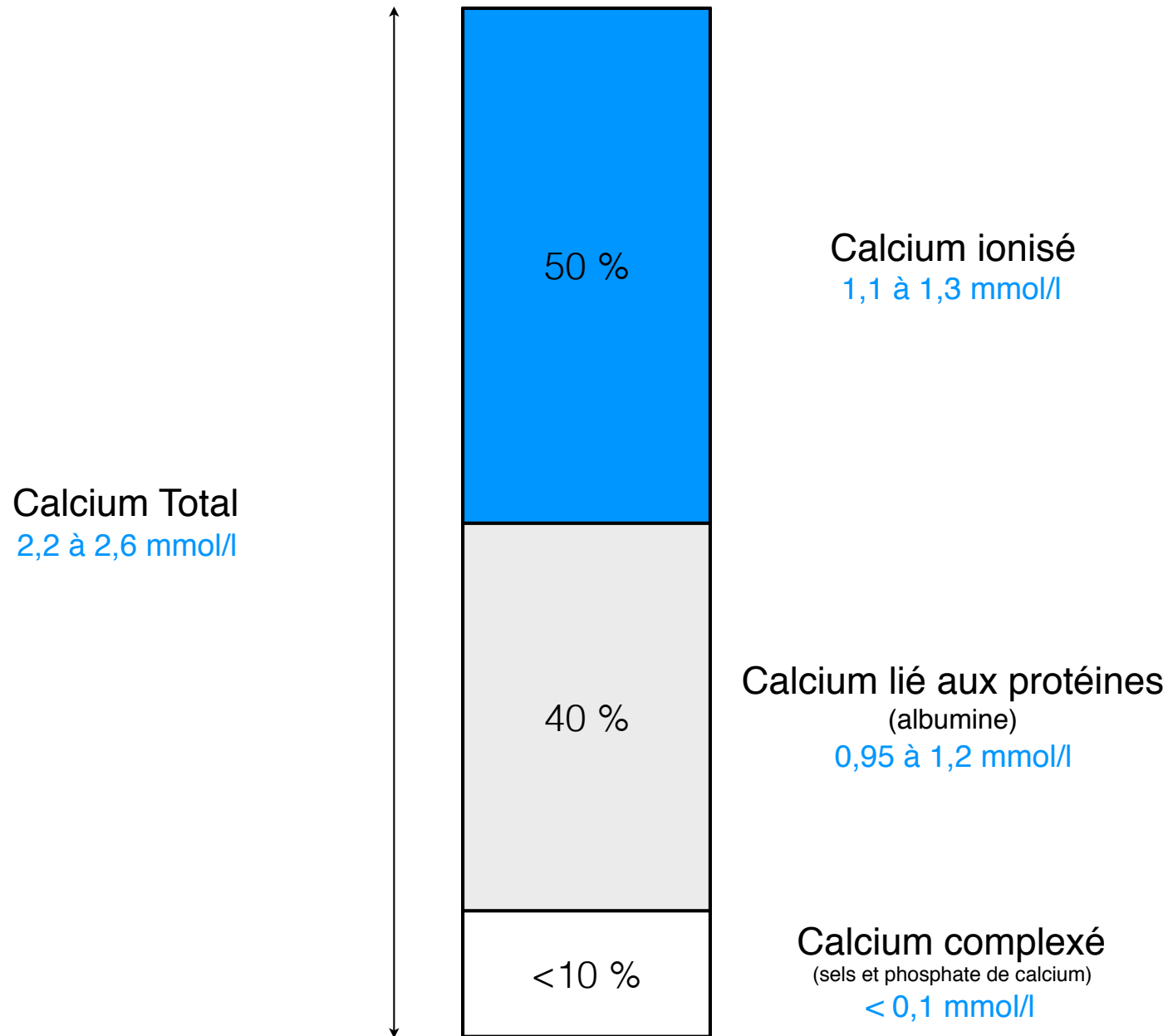


Voie Extrinsèque

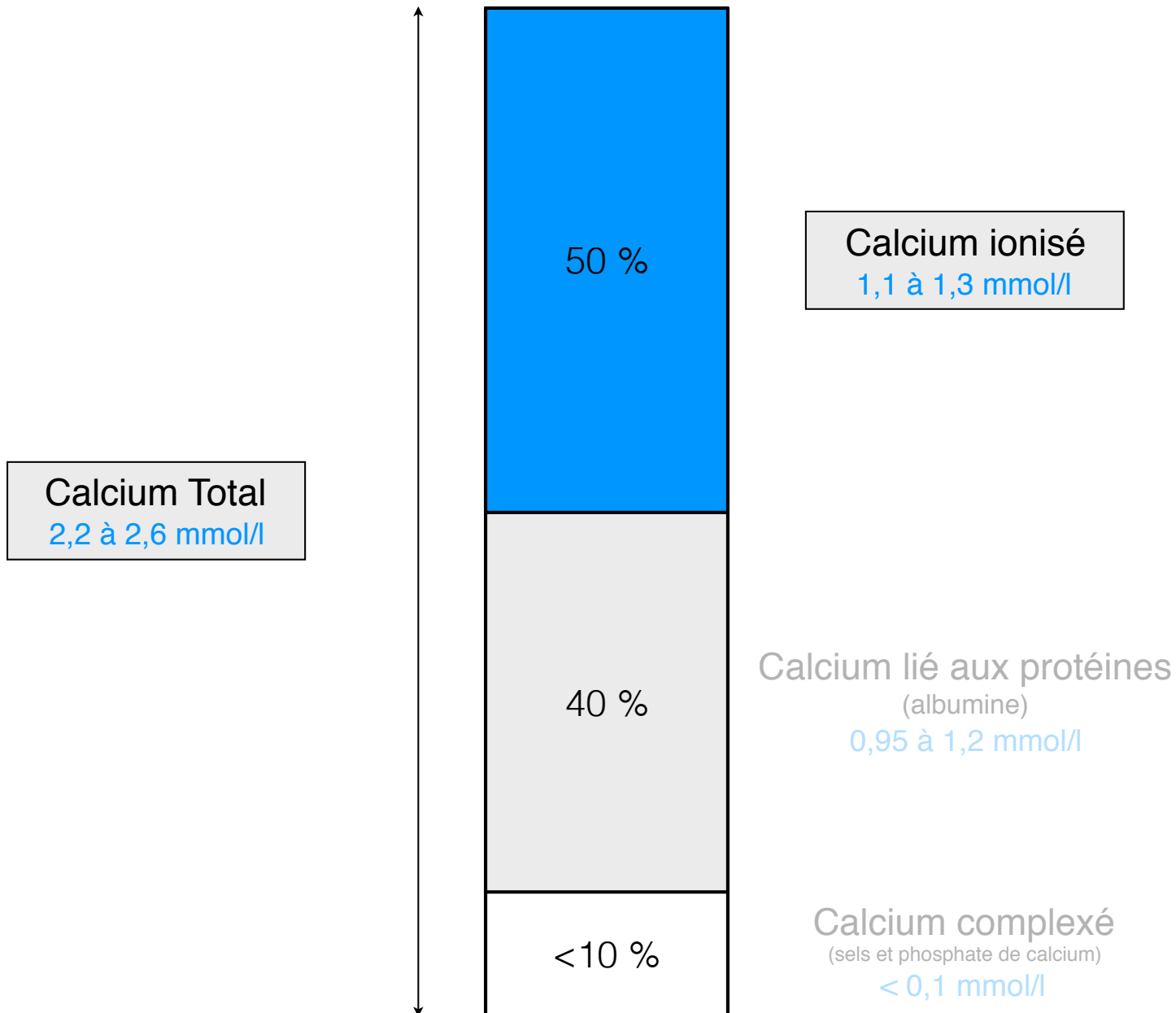


Facteur I	Fibrinogène
Facteur II	Prothrombine
Facteur III	Facteur Tissulaire : Thromboplastine Tissulaire
Facteur IV	Calcium
Facteur V	Pro-accéléline
Facteur VI	Accéléline (ancien Facteur Va)
Facteur VII	Proconvertine : Accélérateur de conversion de la prothrombine sérique (ACPS)
Facteur VIII	Facteur Anti-Hémophilique (FAH) et Globuline anti-Hémophilique (GAH)
Facteur IX	Facteur Christmas : Composant de la Thromboplasmine plasmatique (CTP)
Facteur X	Facteur Stuart - Prower
Facteur XI	Facteur Rosenthal, Antécédent de laThromboplastine plasmatique (ATP)
Facteur XII	Facteur Hageman, Facteur de Contact
Facteur XIII	Facteur Stabilisant de la Fibrine, Fibrinase

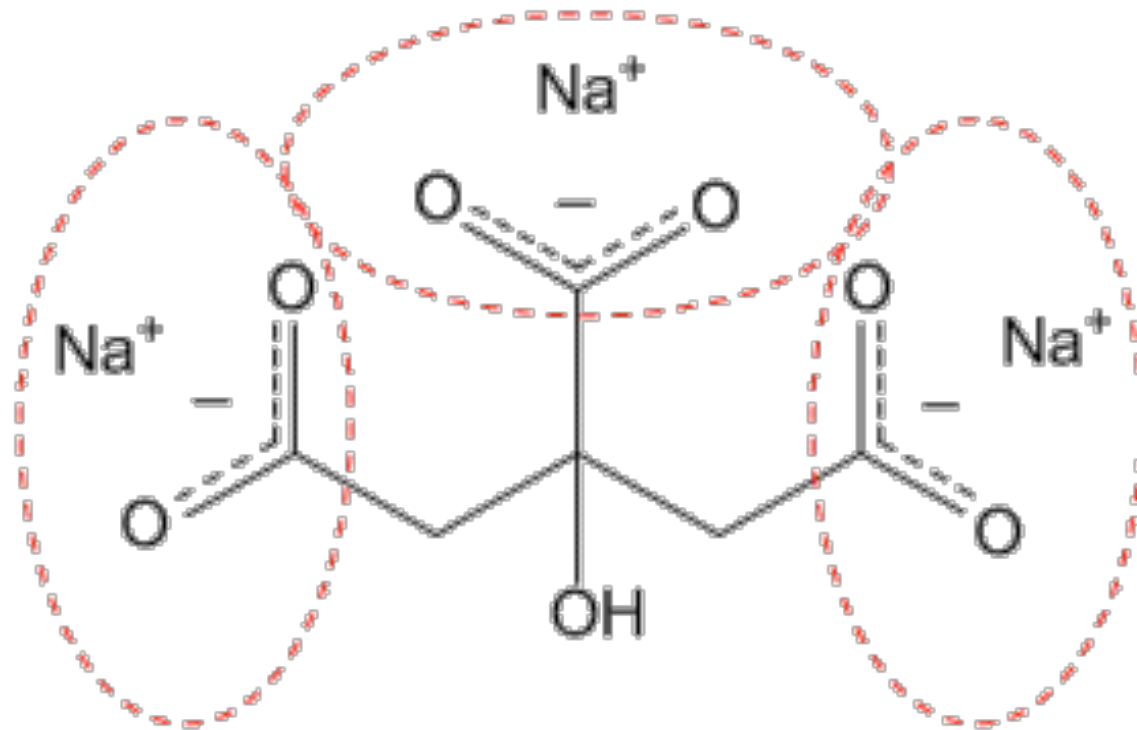
Le Calcium



Le Calcium

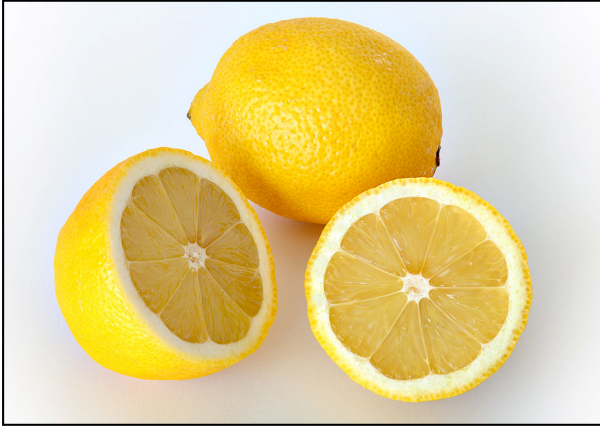


Le Citrate

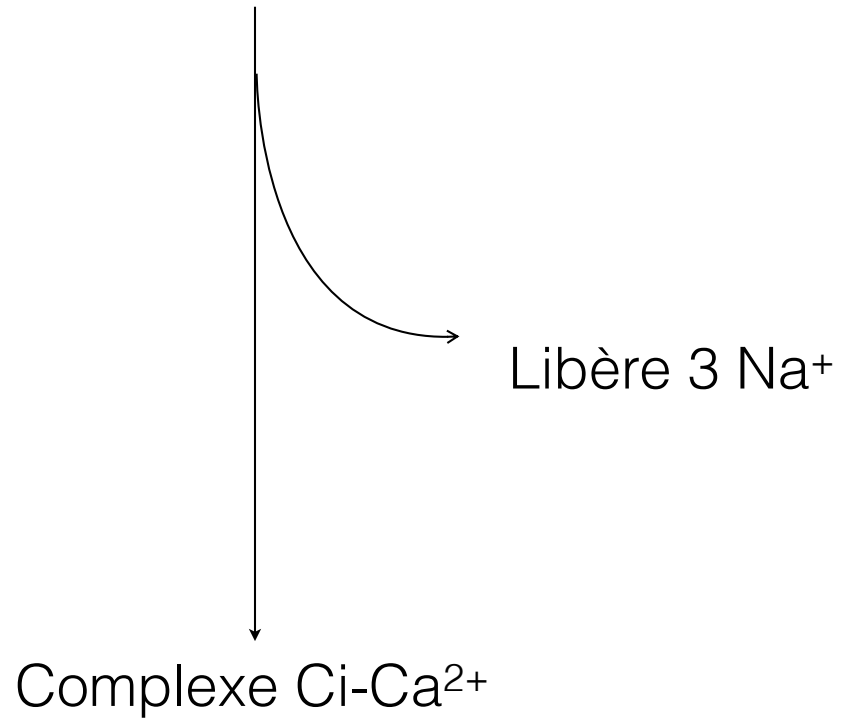


Sel d'Acide Citrique Tri-Sodique

Le Citrate



Chélateur du Ca^{2+}



Le Citrate



Exemple d'un protocole d'EER-Ci en CVVH sur PrismaFlex

*Tous les modes sont possible en EER-CI
sur toutes les machines d'EER
(PrismaFlex, MultiFiltrate et Aquarius)*

Le Citrate



PrismoCitrate 18/0

Le Citrate

5 litres



Ci-Na ³	18 mmol/l
Ac Citrique	0 mmol/l
Na ⁺	140 mmol/l
Cl ⁻	86 mmol/l
Glucose	0 mmol/l
K ⁺	0 mmol/l

PrismoCitrato 18/0

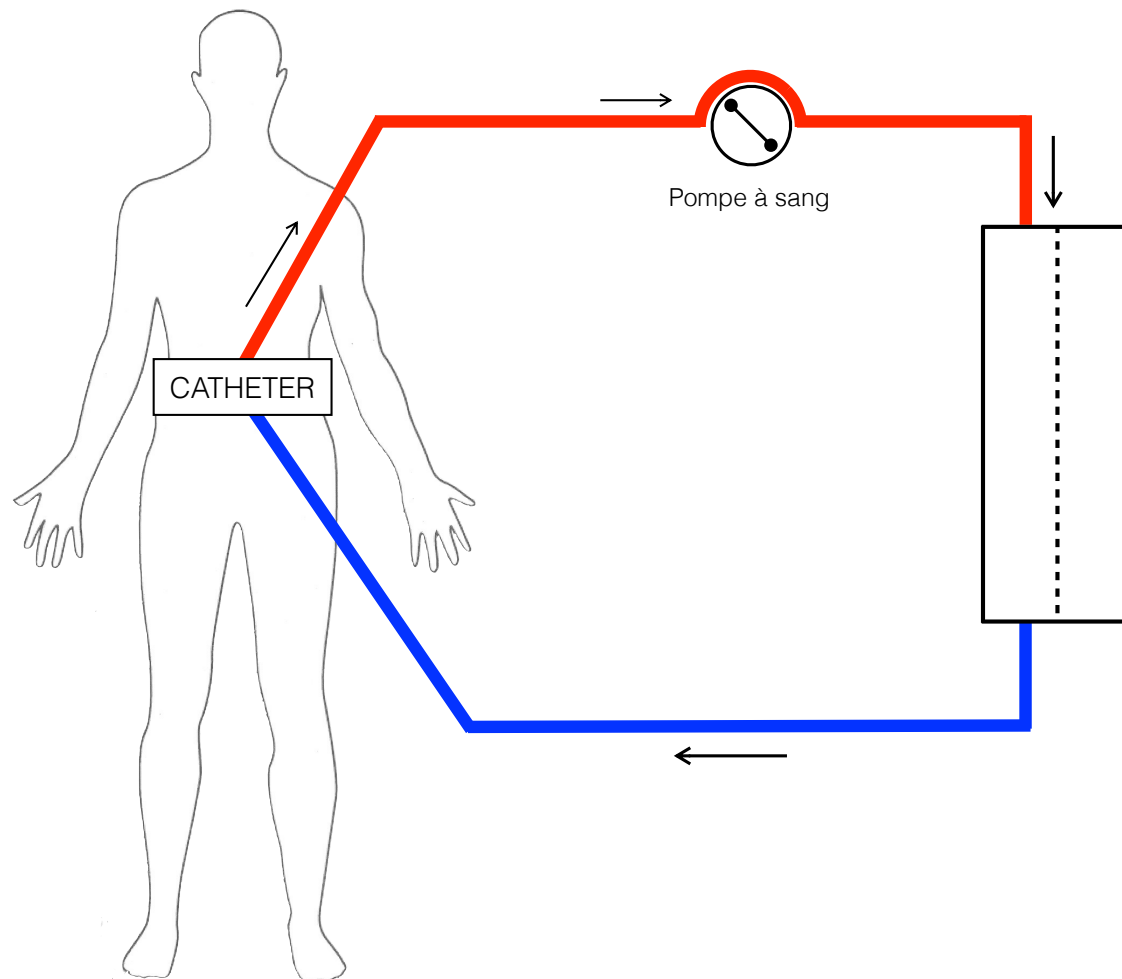
Pourquoi «régionale»?

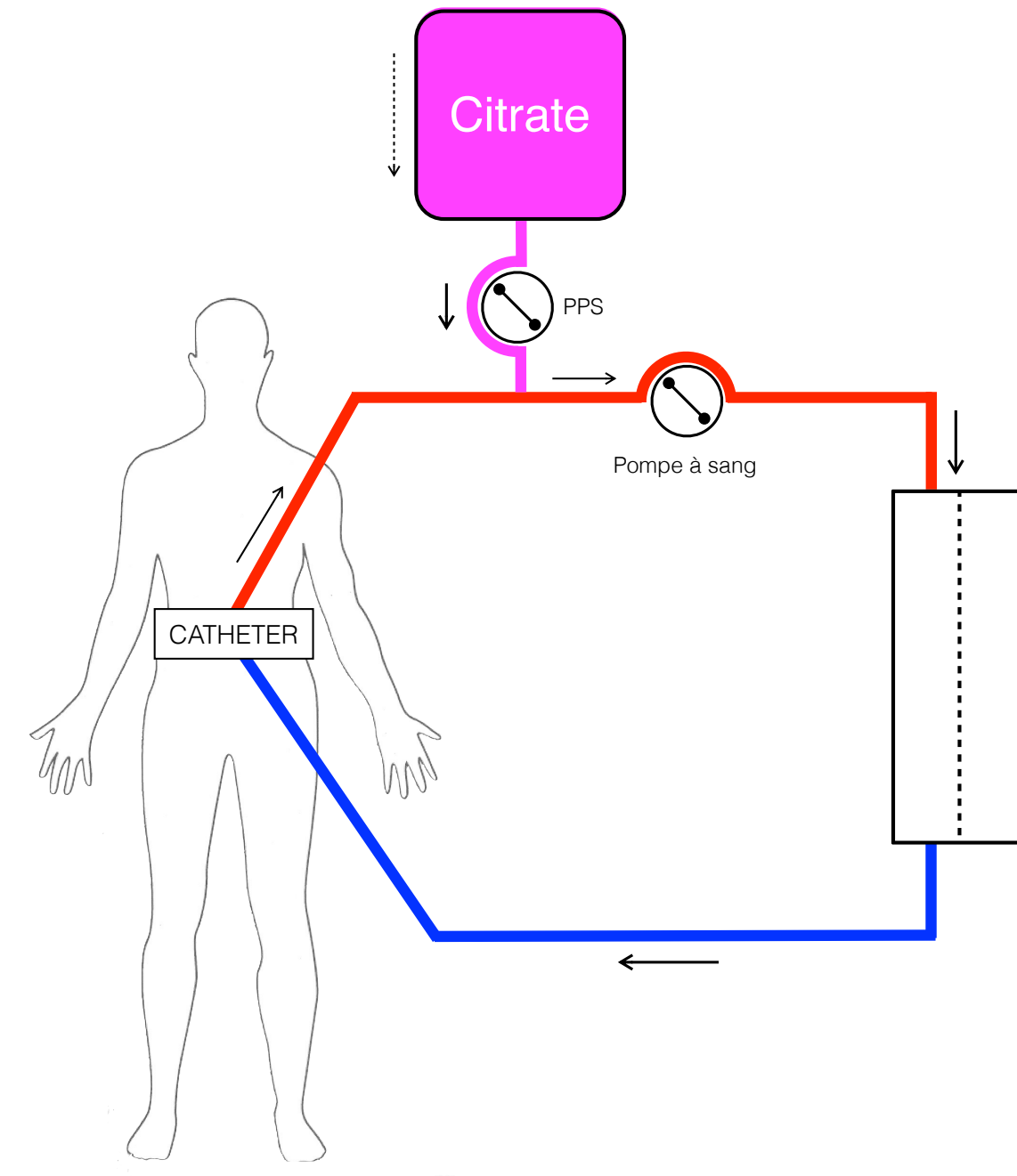
Car on anticoagule exclusivement le montage extra-corporel

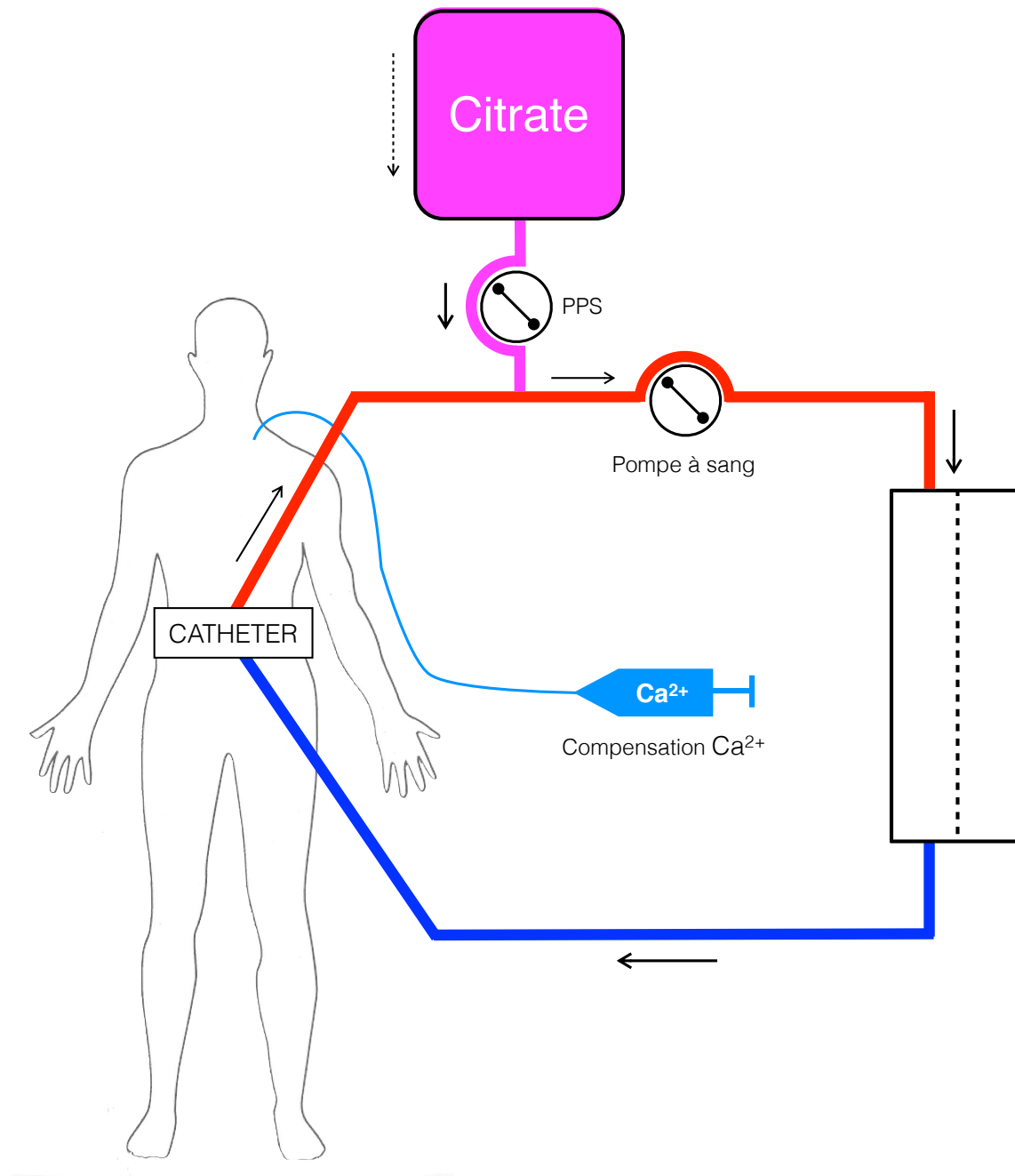
Pas d'anticoagulation systémique

Comment ?

Comment ?







Indications de l'anticoagulation au Citrate

Tous les patients devant bénéficier d'une EERC

et

Présentant un saignement actif

Traumatisés, saignements digestif....

Présentant un risque hémorragique

Post Chirurgie (Neuro, Hépatique), TC, Thrombopénie

Présentant une allergie à l'héparine

Contre-Indications de l'anticoagulation au Citrate

Insuffisance hépato-cellulaire sévère

mais...

Seuils non définis dans la littérature

Seuils communément admis

TP < 50 %

FV < 50 %

Quid des patients en défaillance aiguë ou chronique ?

Pas de seuil (TP et FV) défini précisément dans la littérature...



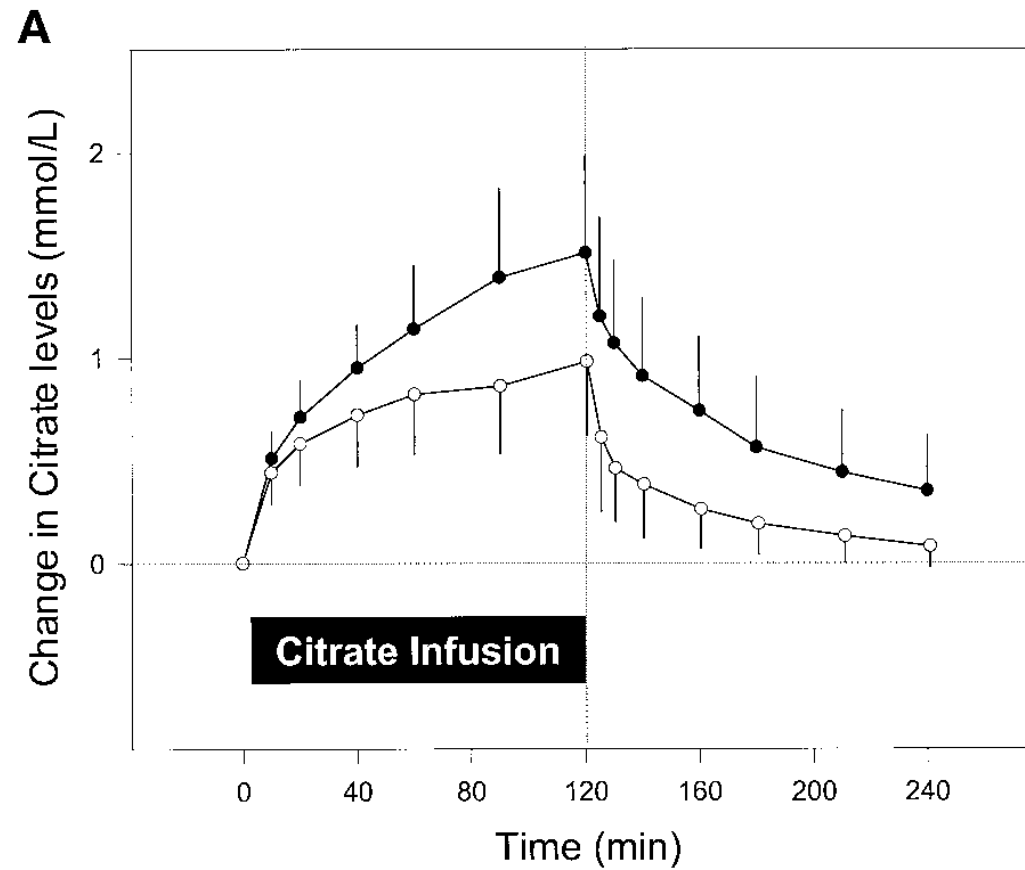
Réflexion sur la balance « Bénéfice - Risque »
au cas par cas



Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients

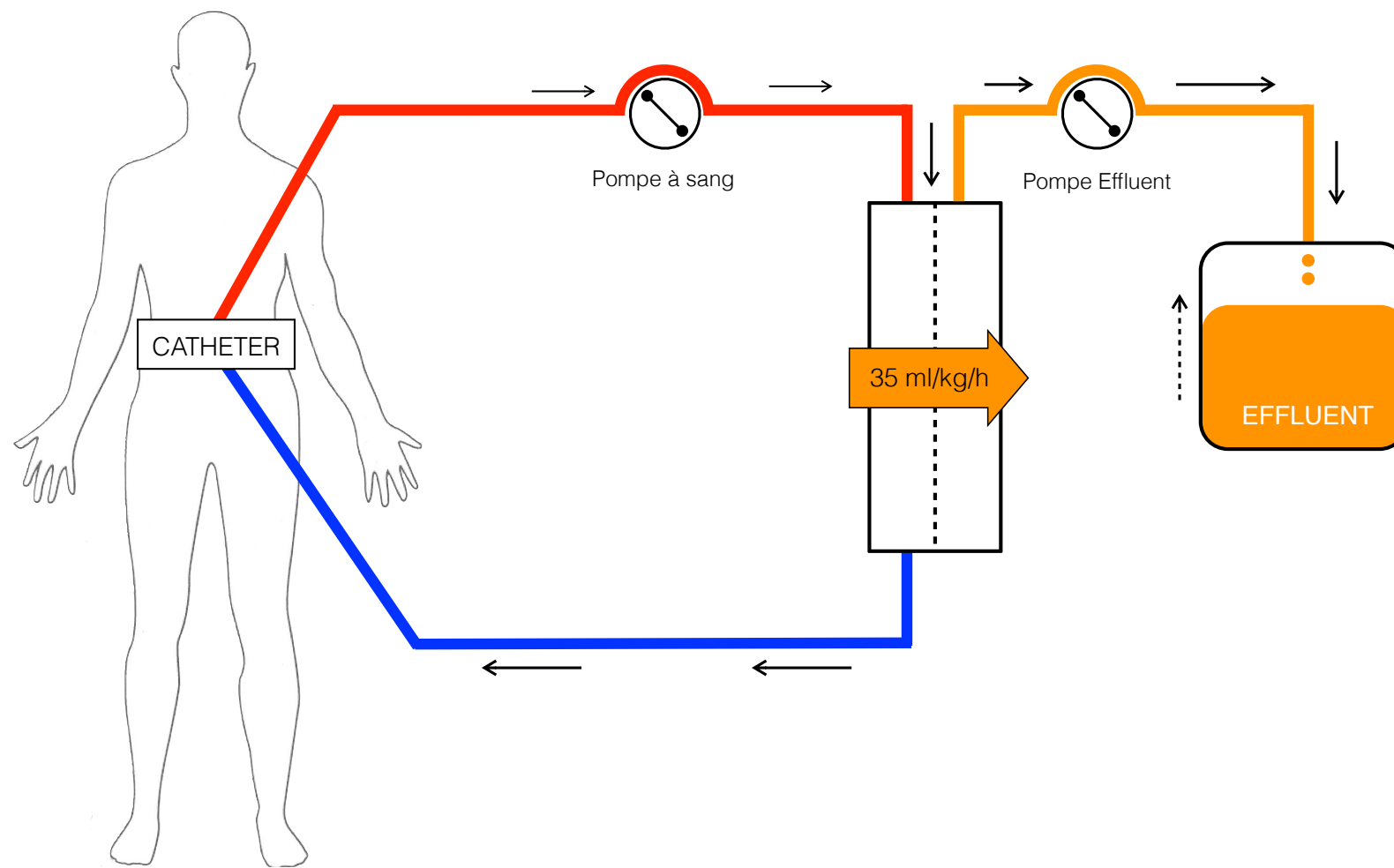
Ludwig Kramer; Edith Bauer; Christian Joukhadar; Wolfram Strobl; Alexandra Gendo;
Christian Madl; Alfred Gangl

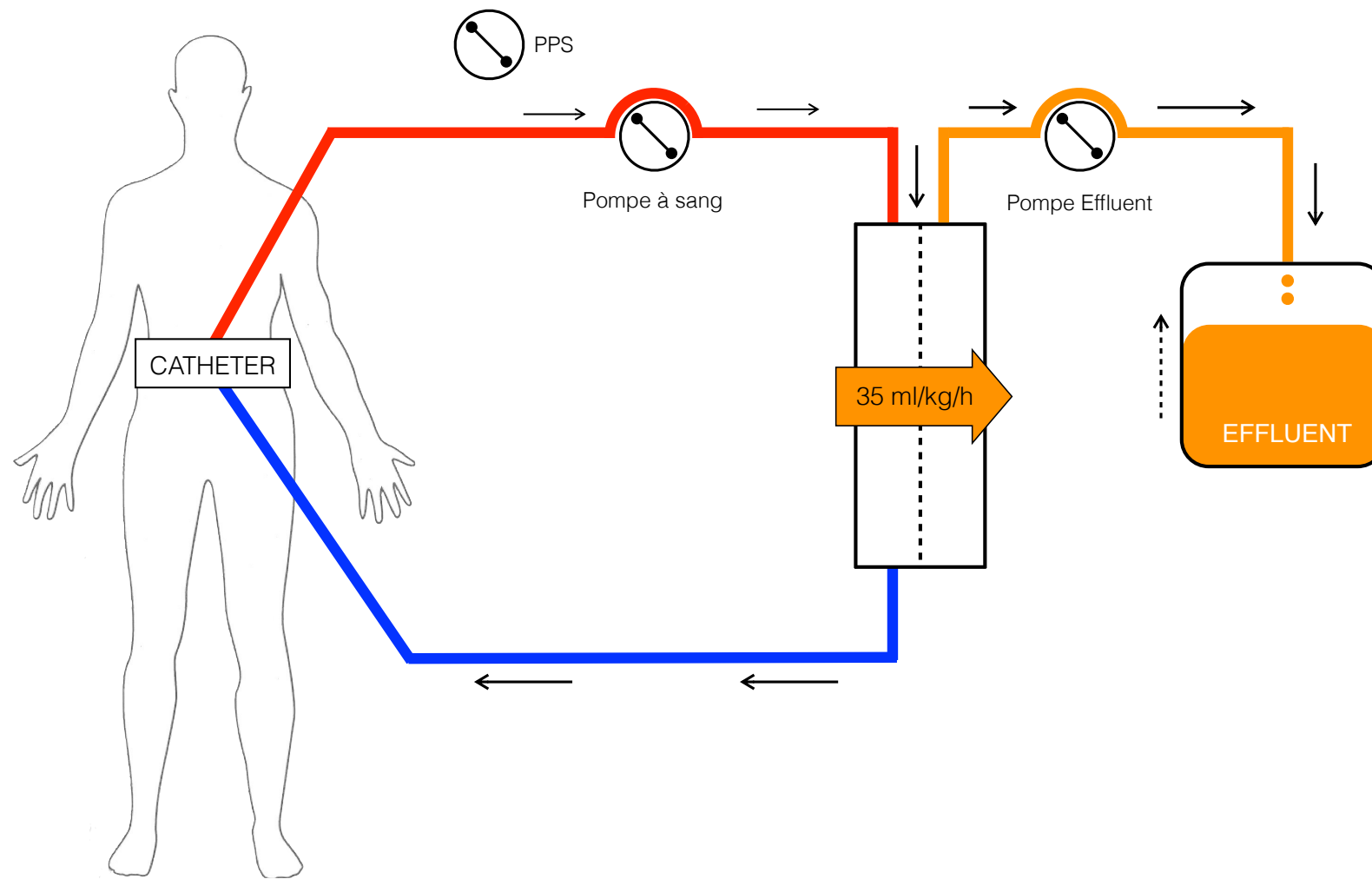
Crit Care Med 2003 Vol. 31, No. 10

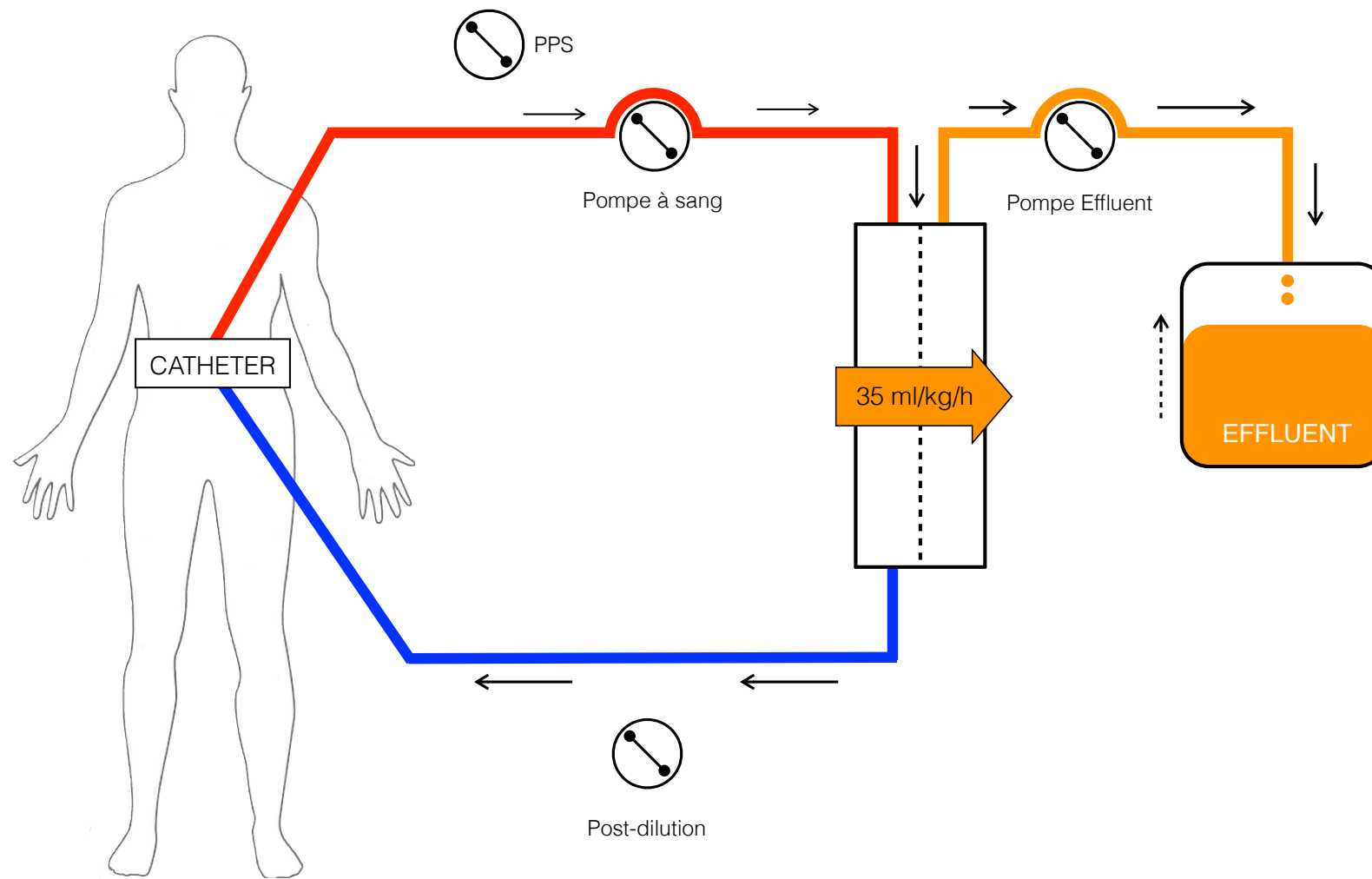


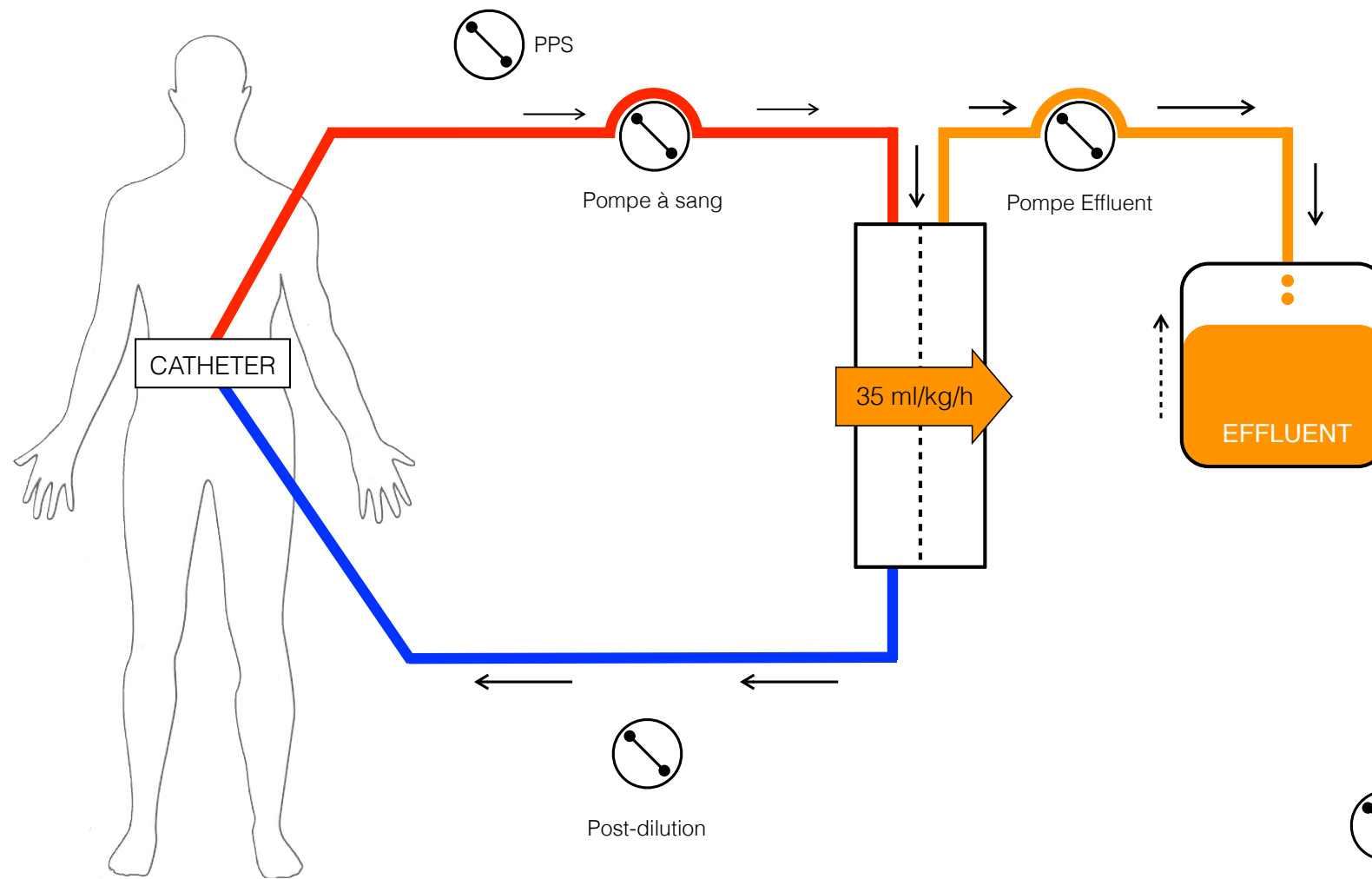
Le Montage

CVVH

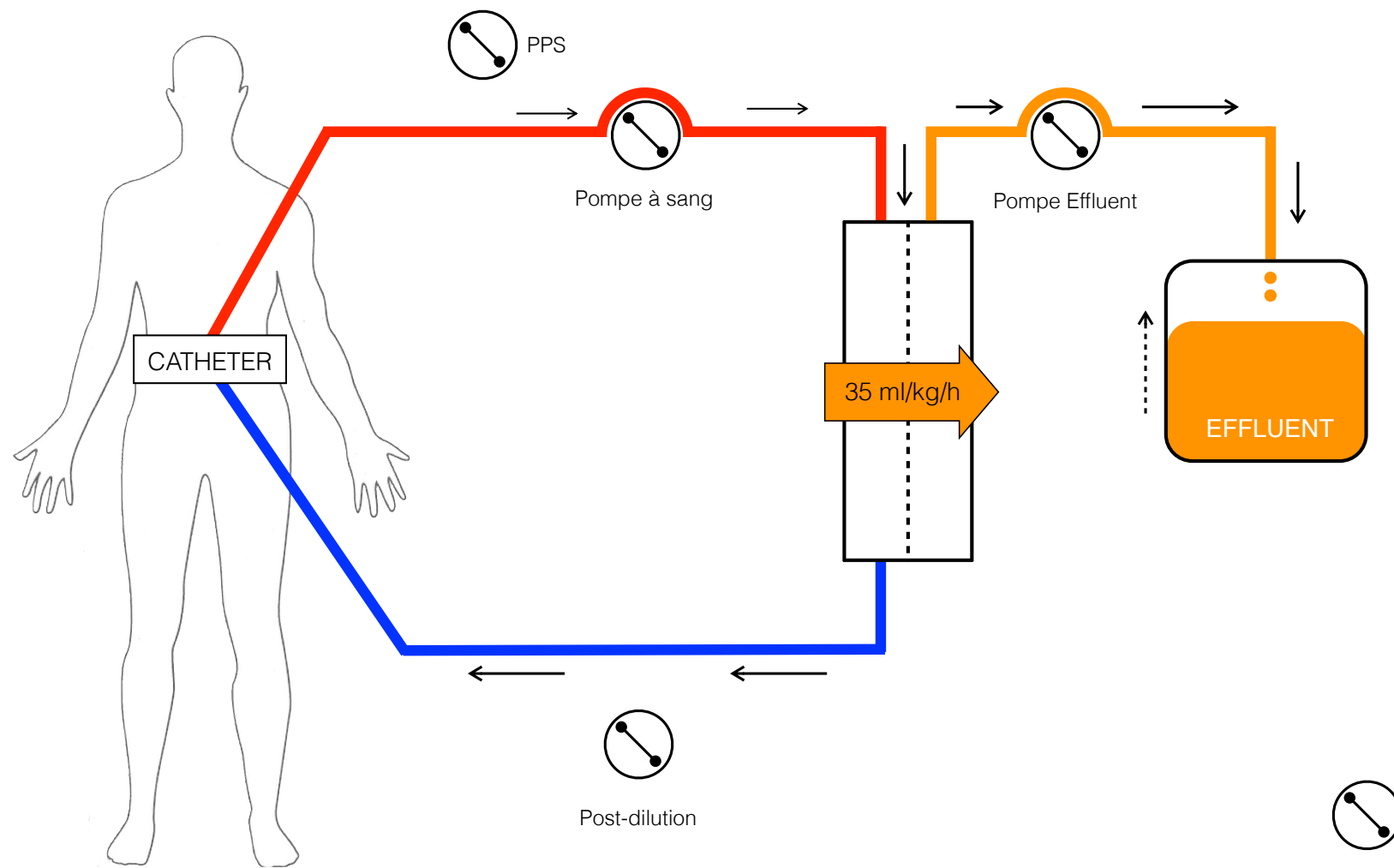




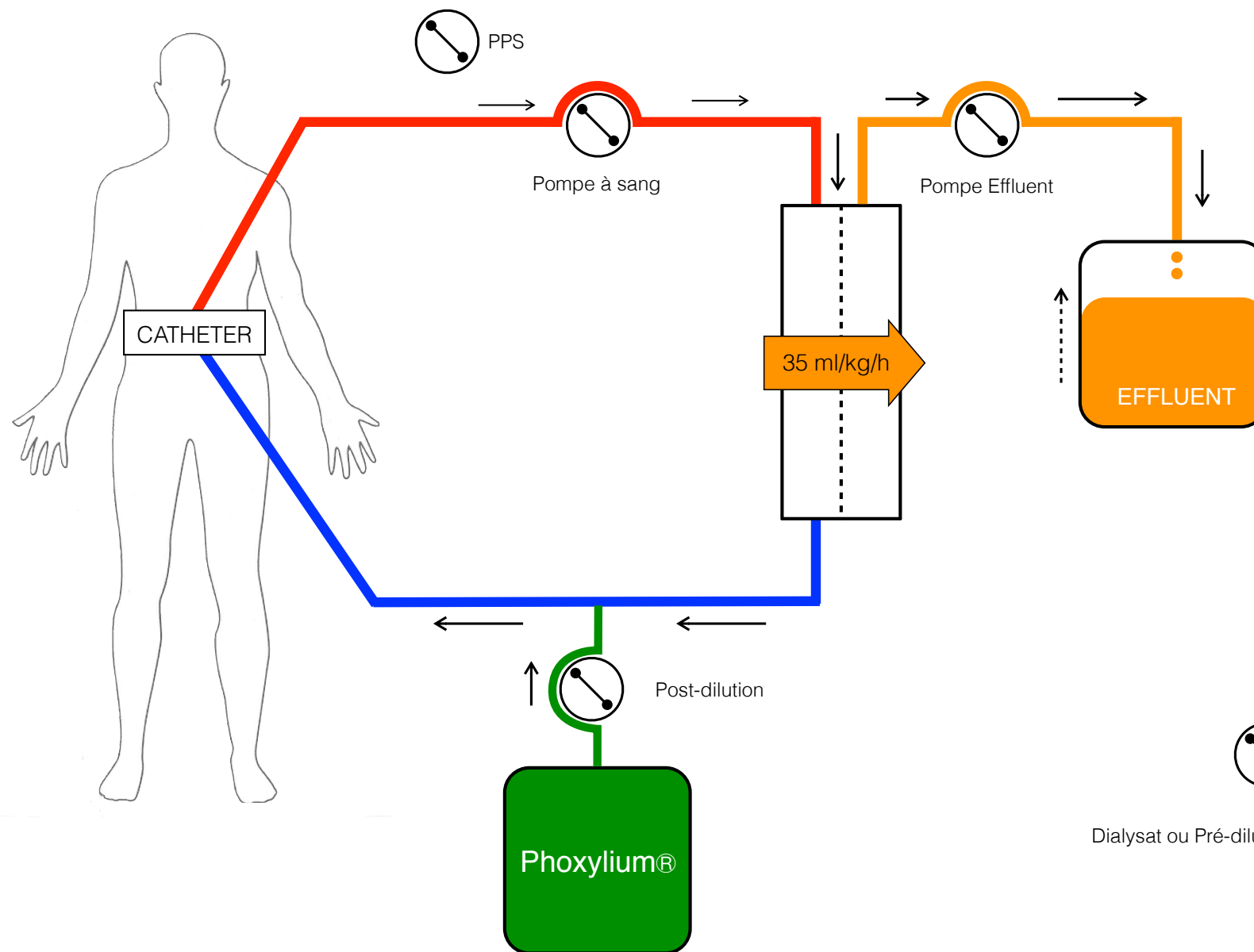


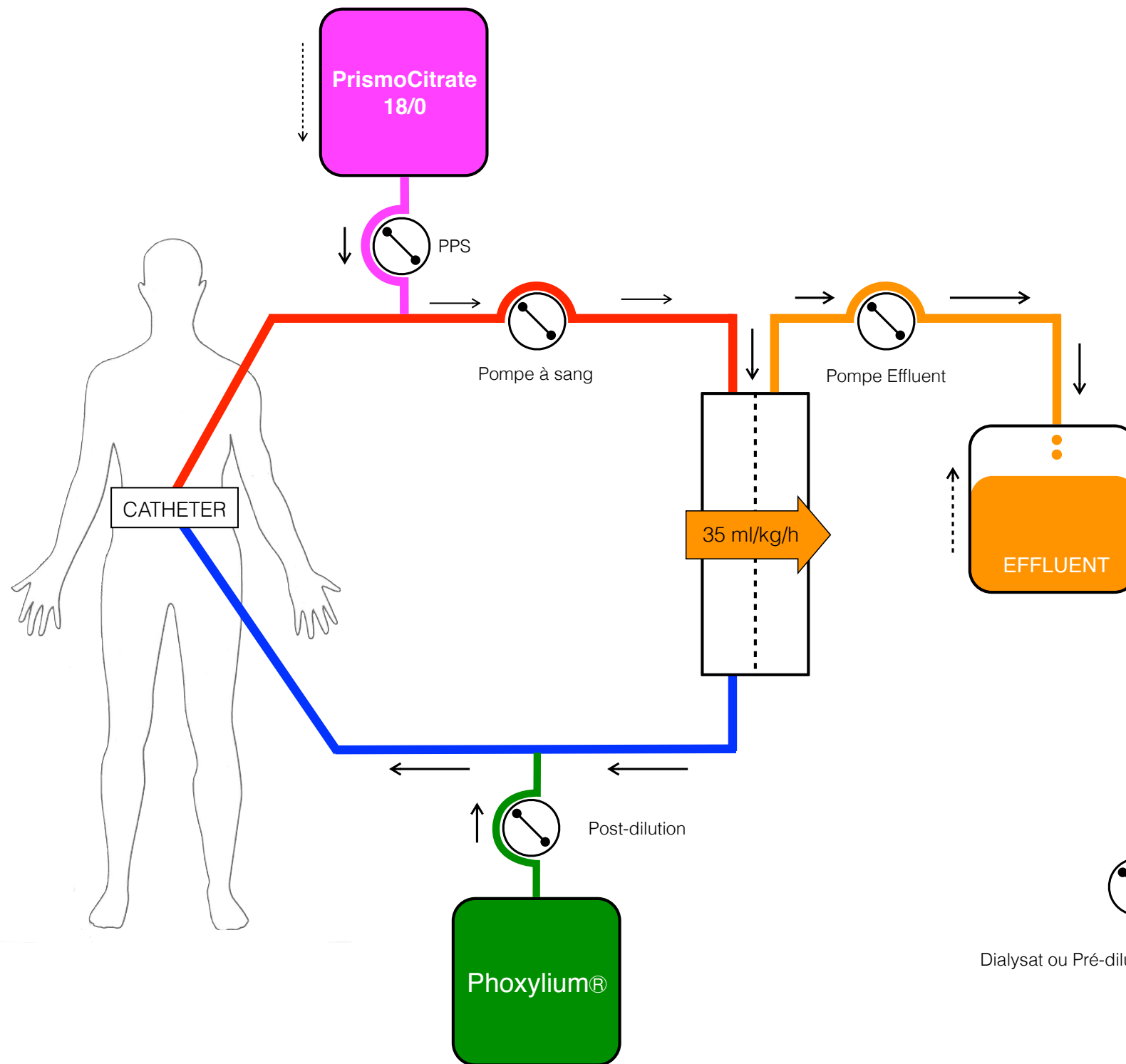


Dialysat ou Pré-dilution ou Post-dilution

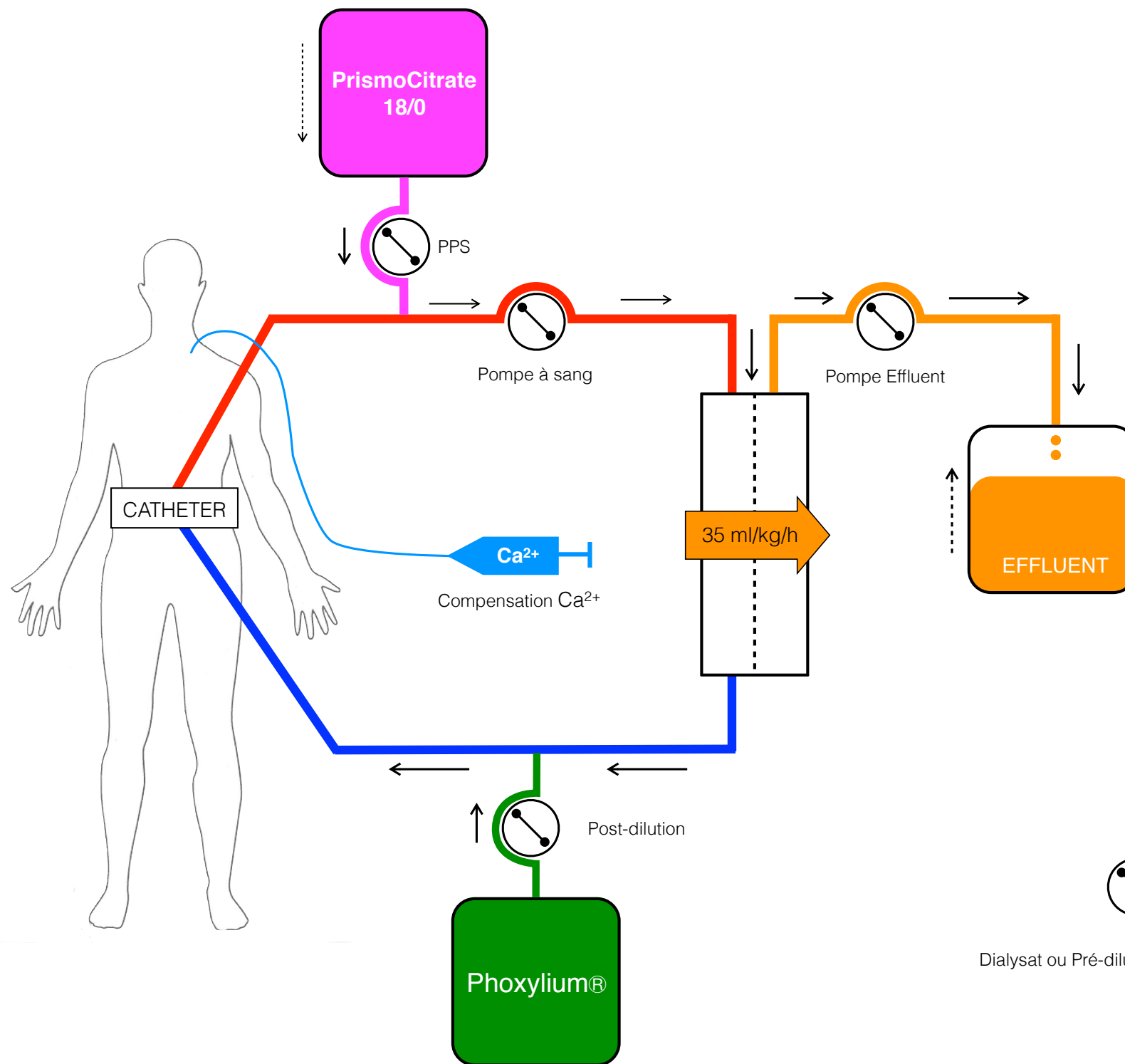


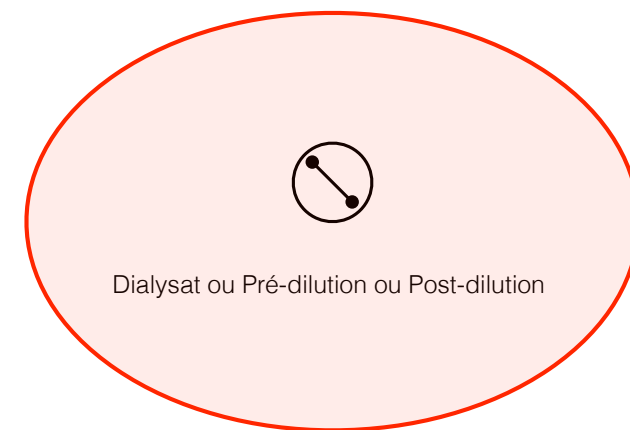
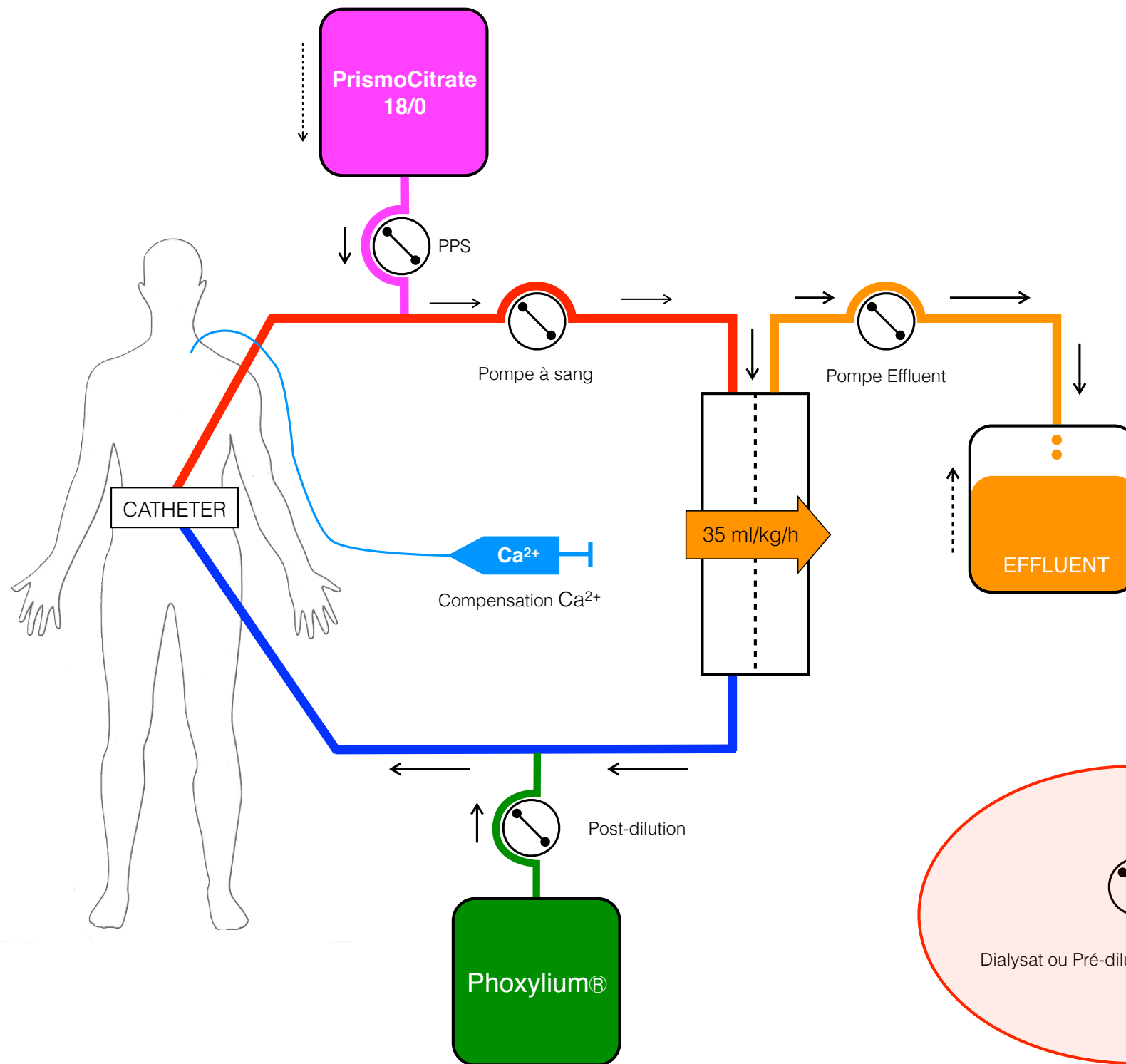
Dialysat ou Pré-dilution ou Post-dilution

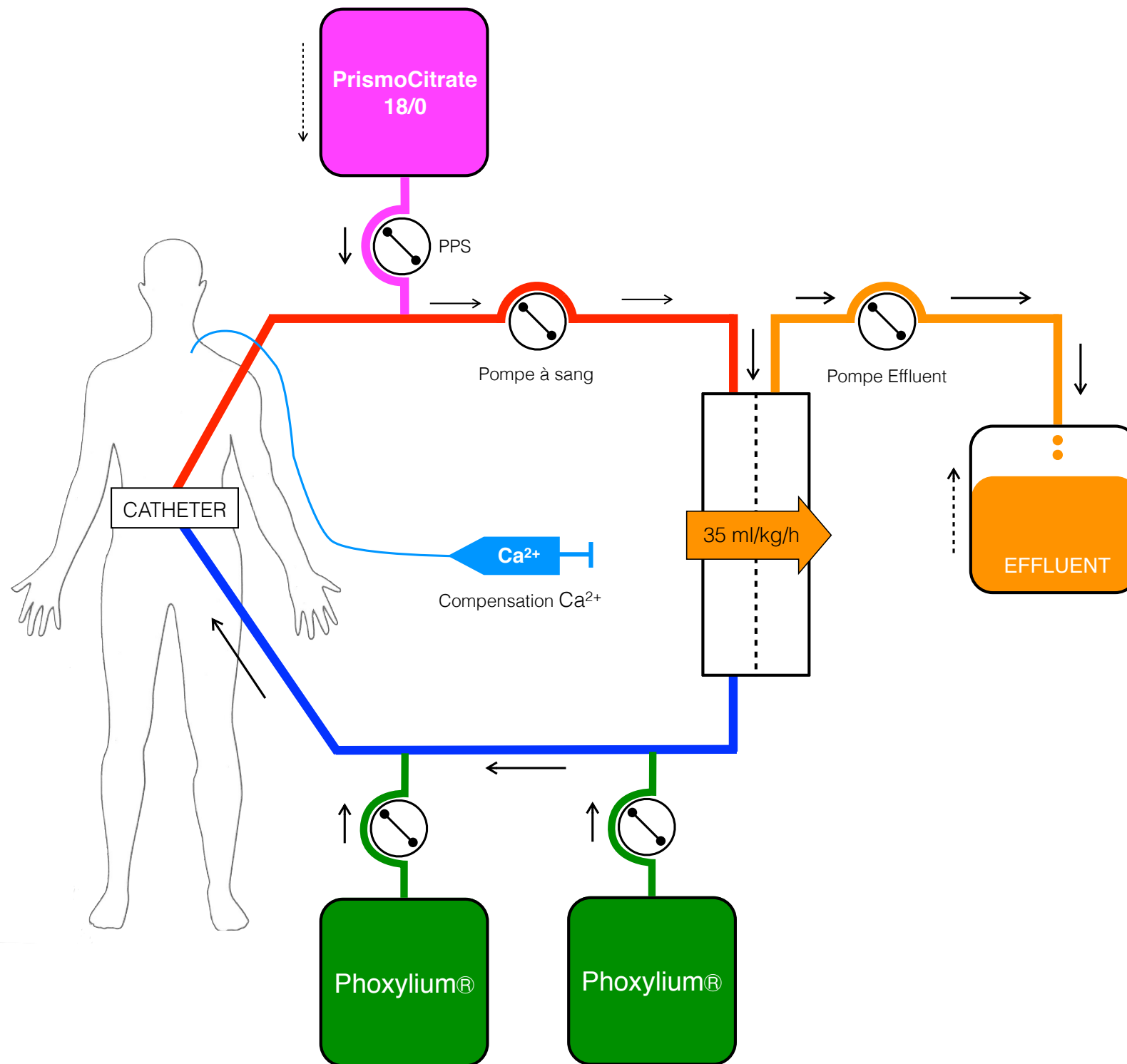


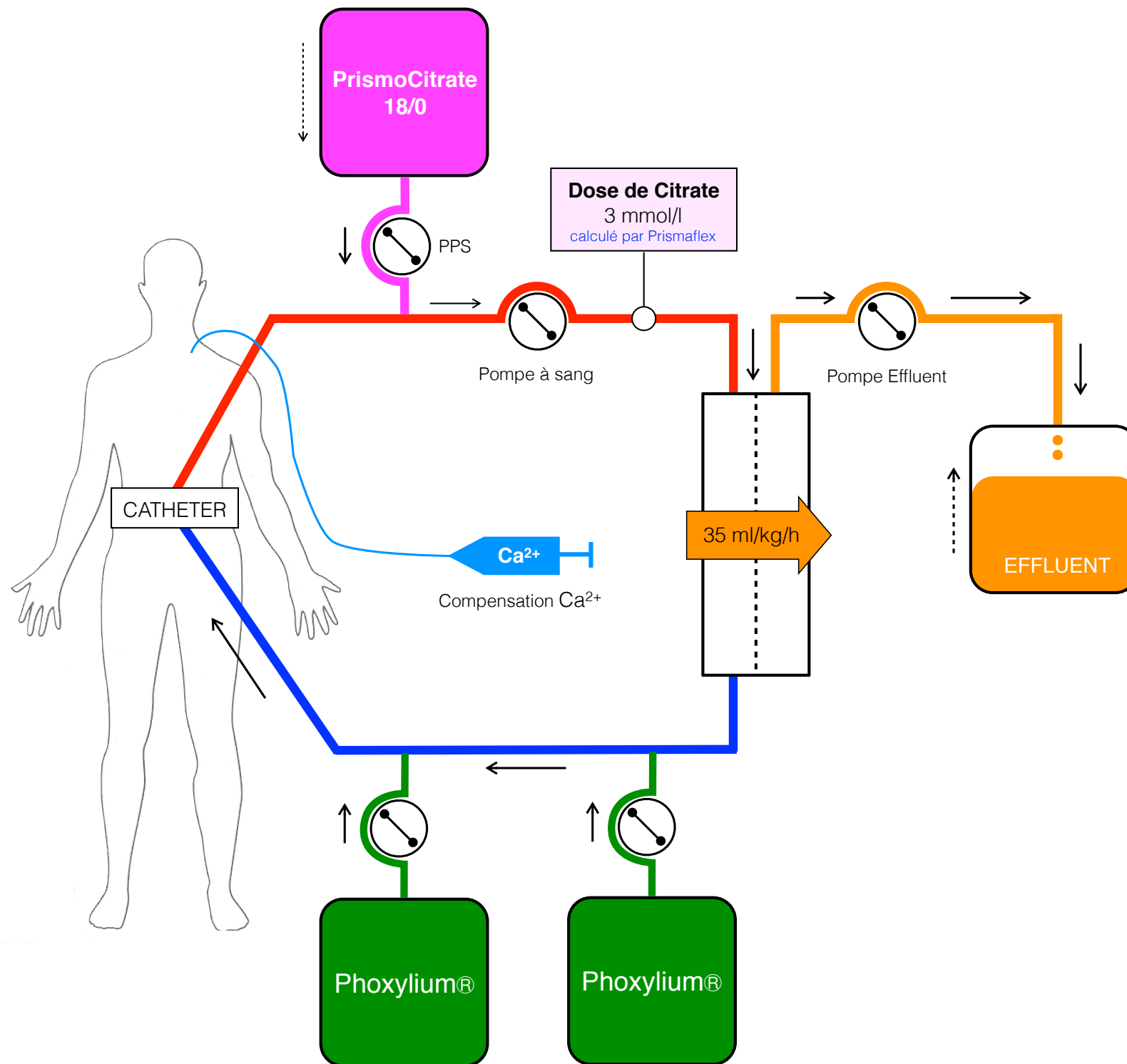


Dialysat ou Pré-dilution ou Post-dilution

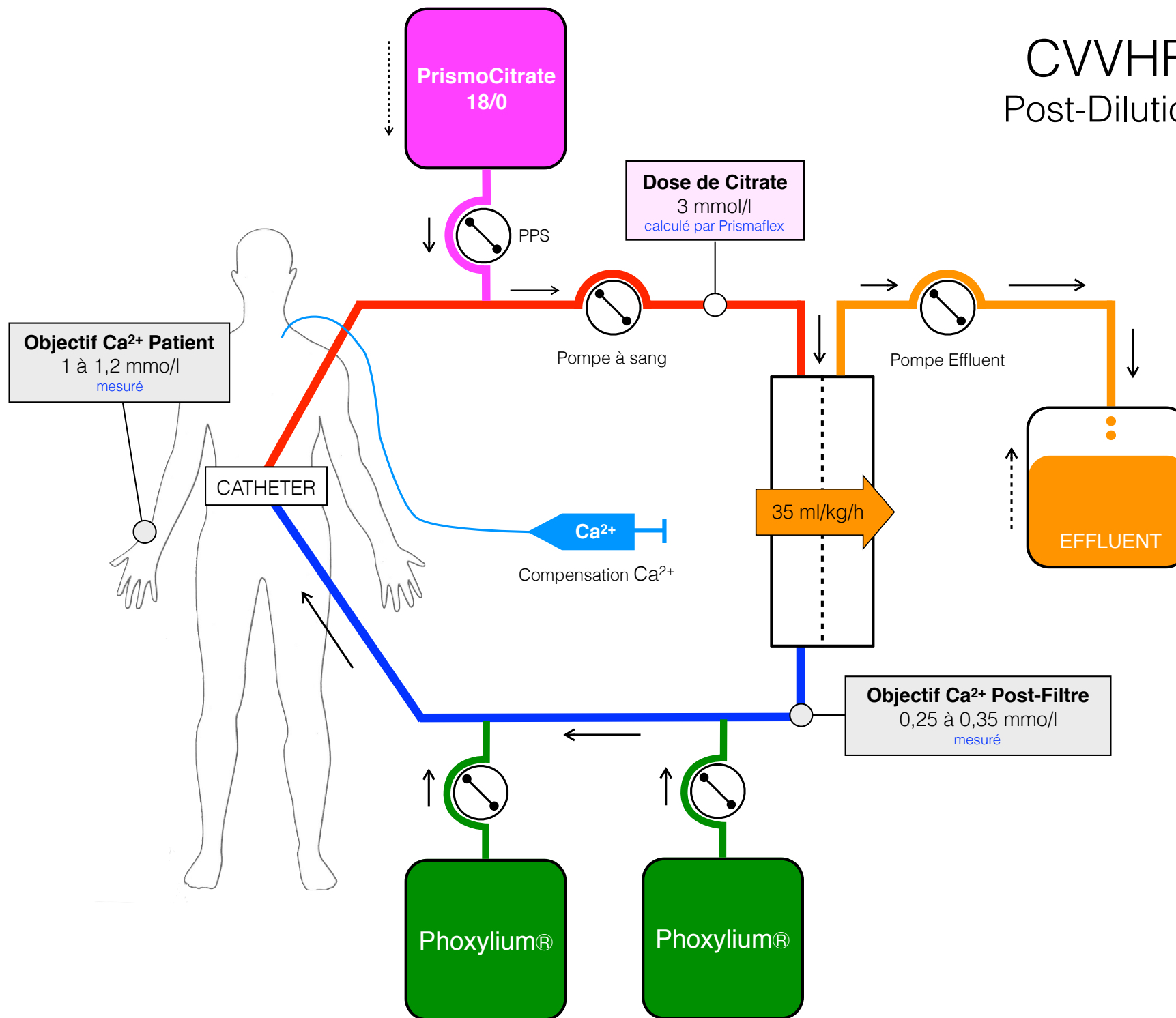


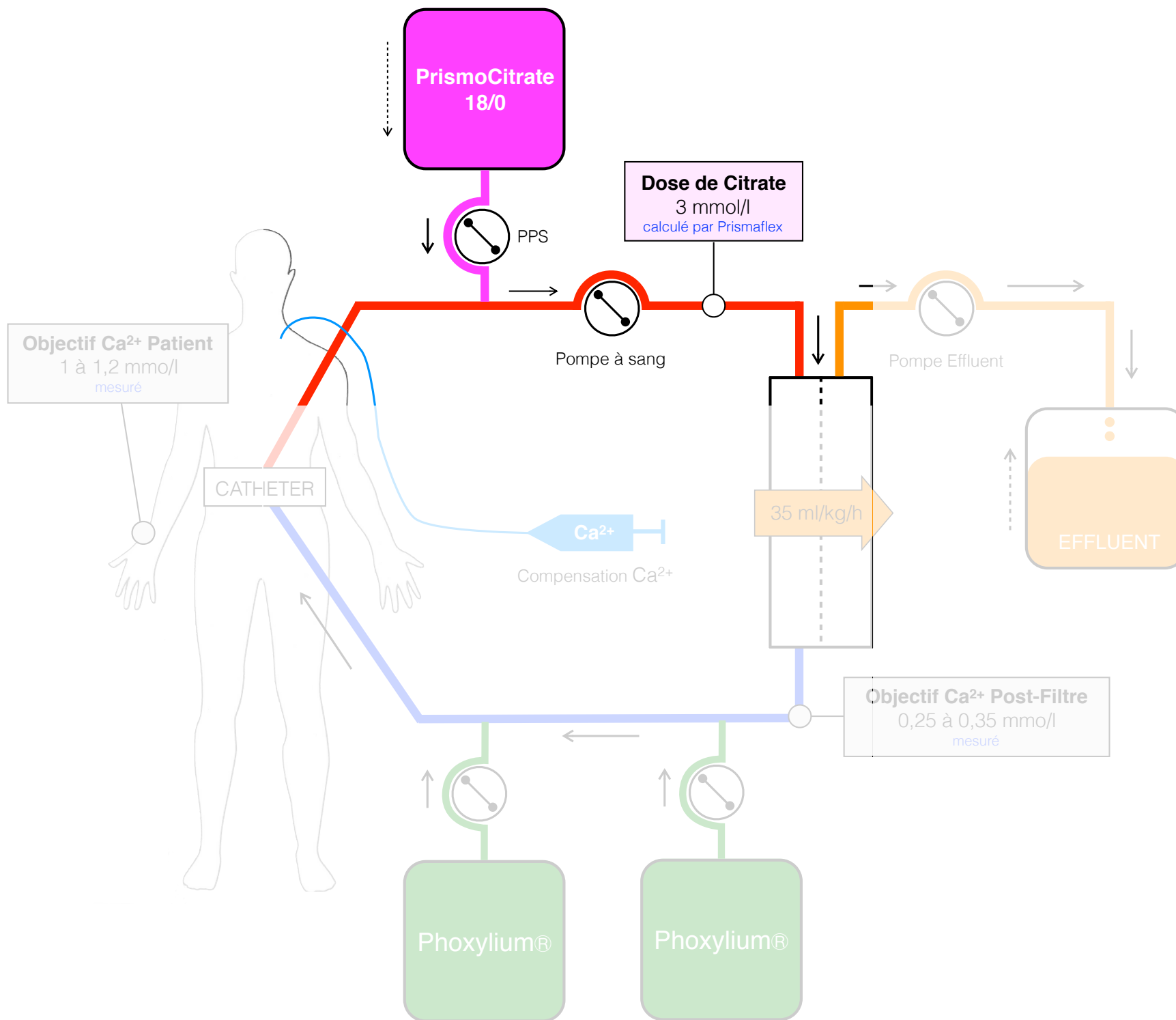




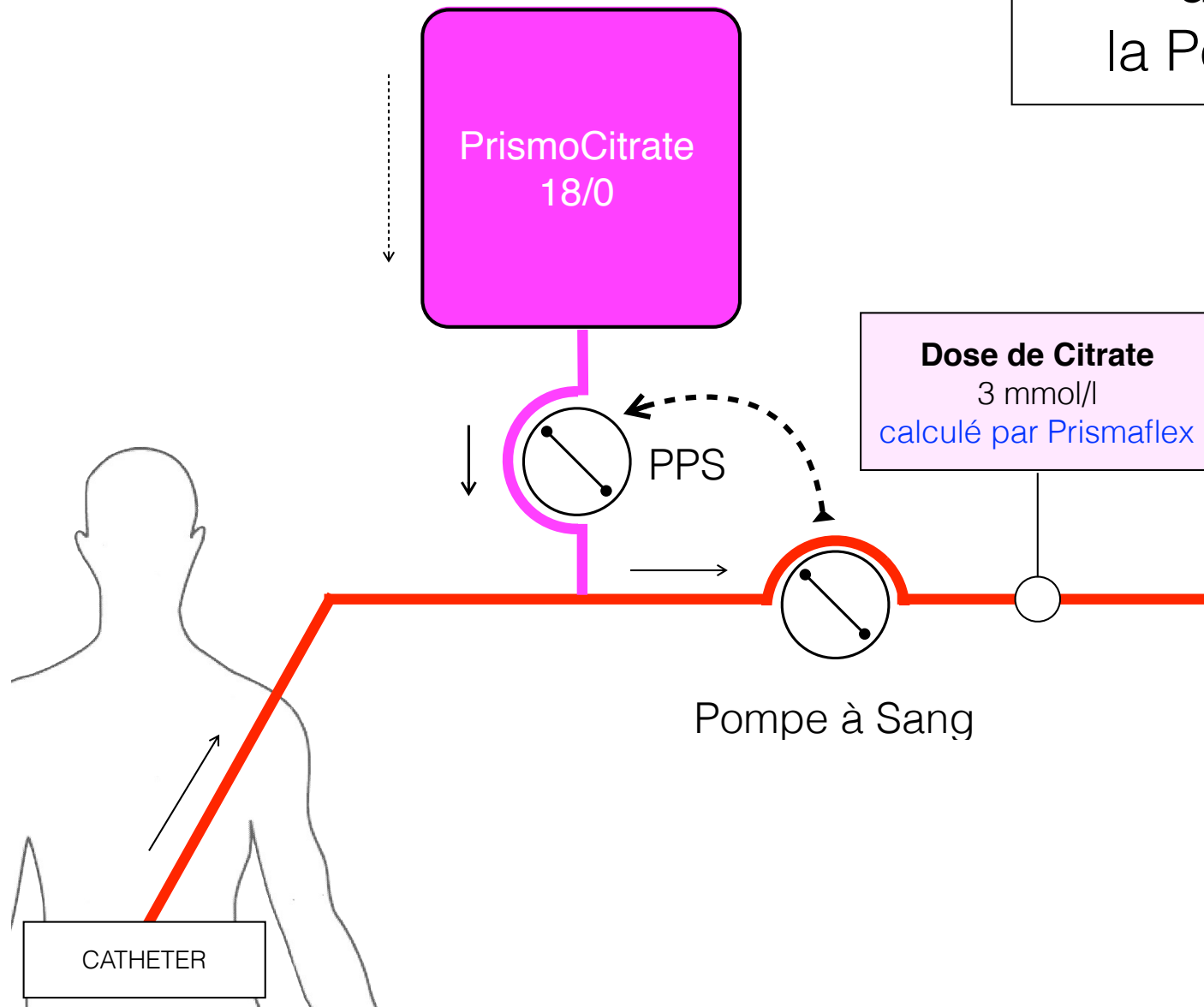


CVVHF Post-Dilution

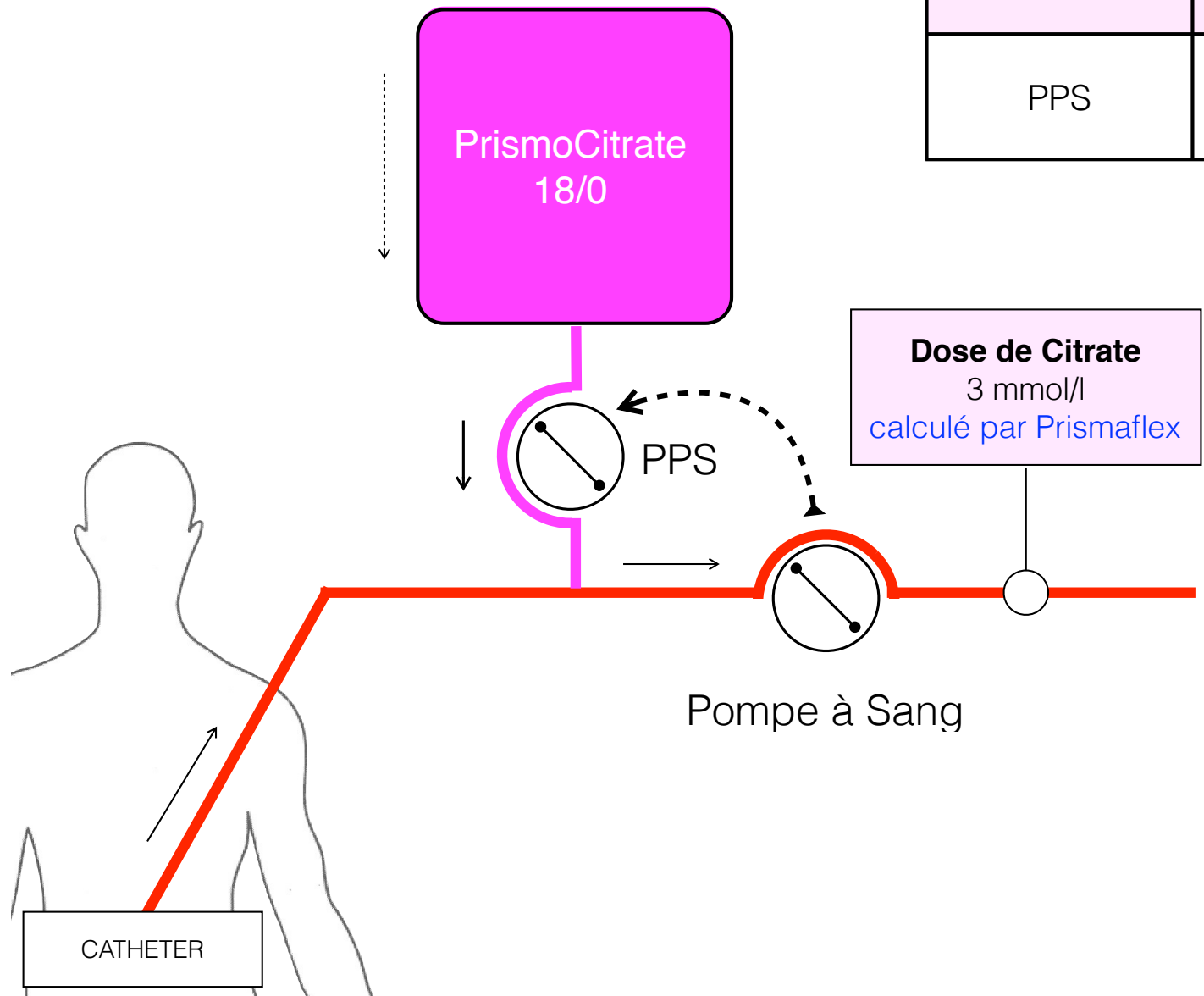


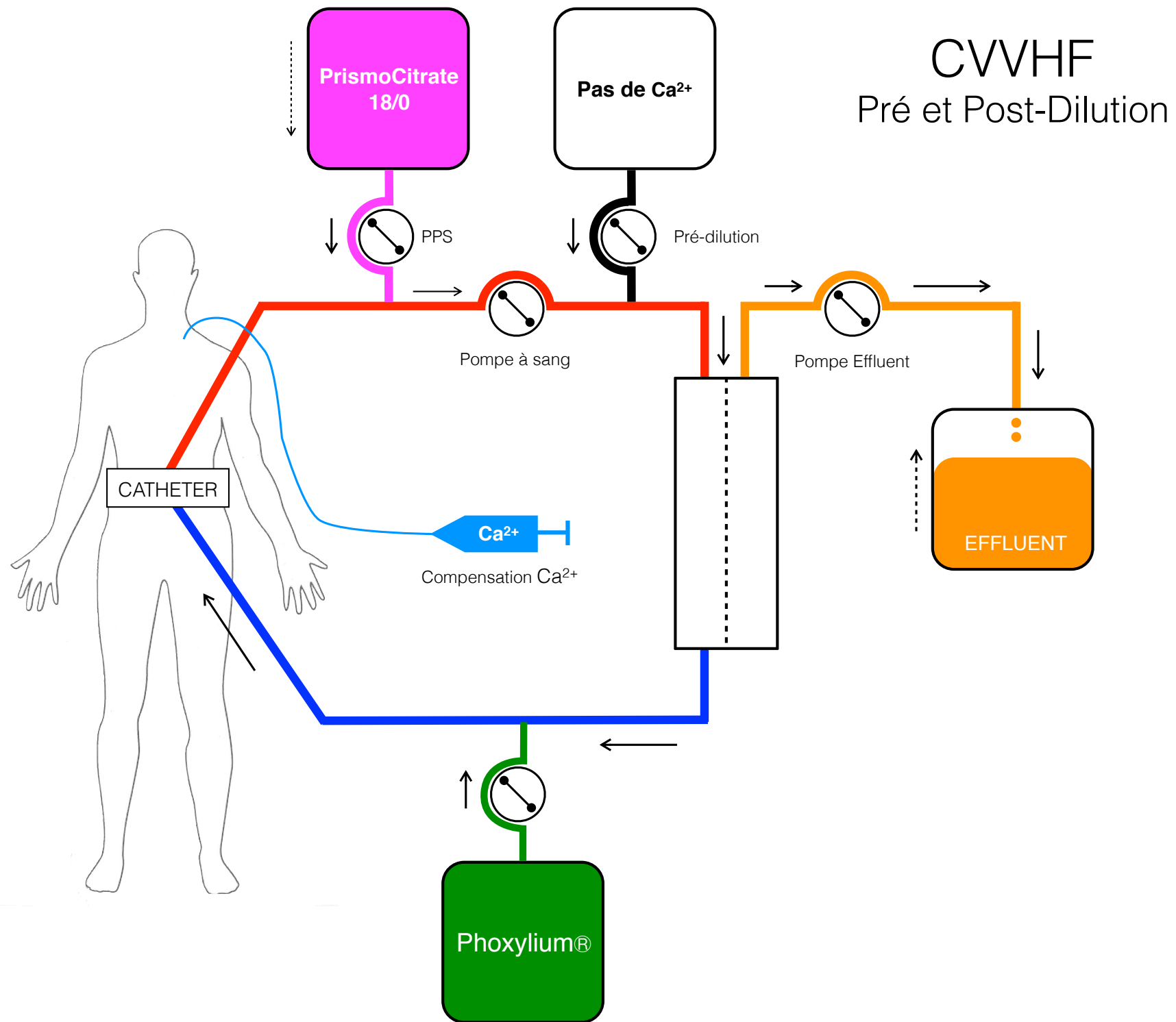


Asservissement de la PPS à la Pompe à Sang



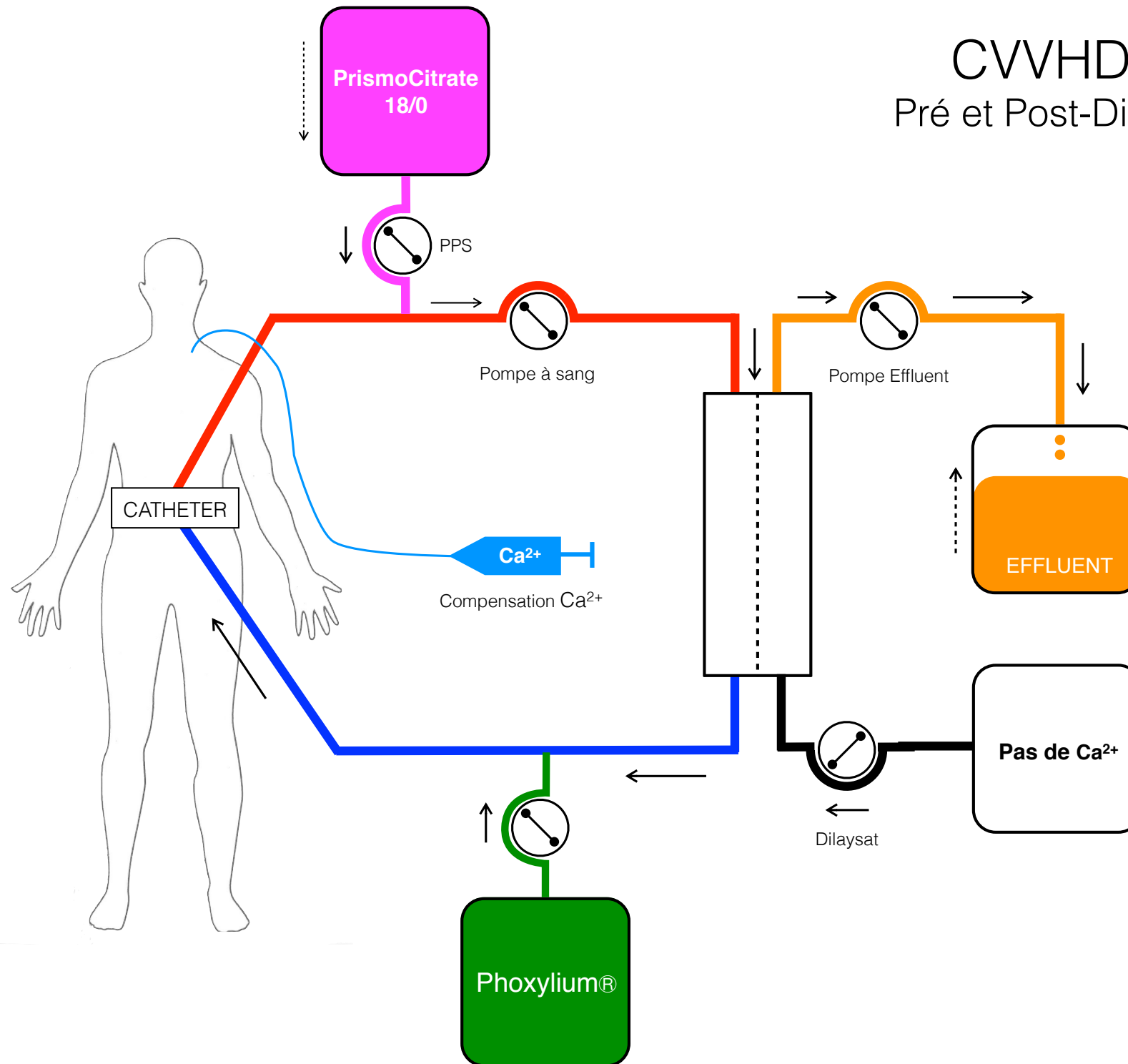
Dose de Citrate	3 mmol/l	Prescrit
Pompe à Sang	150 ml/mn	Prescrit
PPS	1500 ml/h	asservi

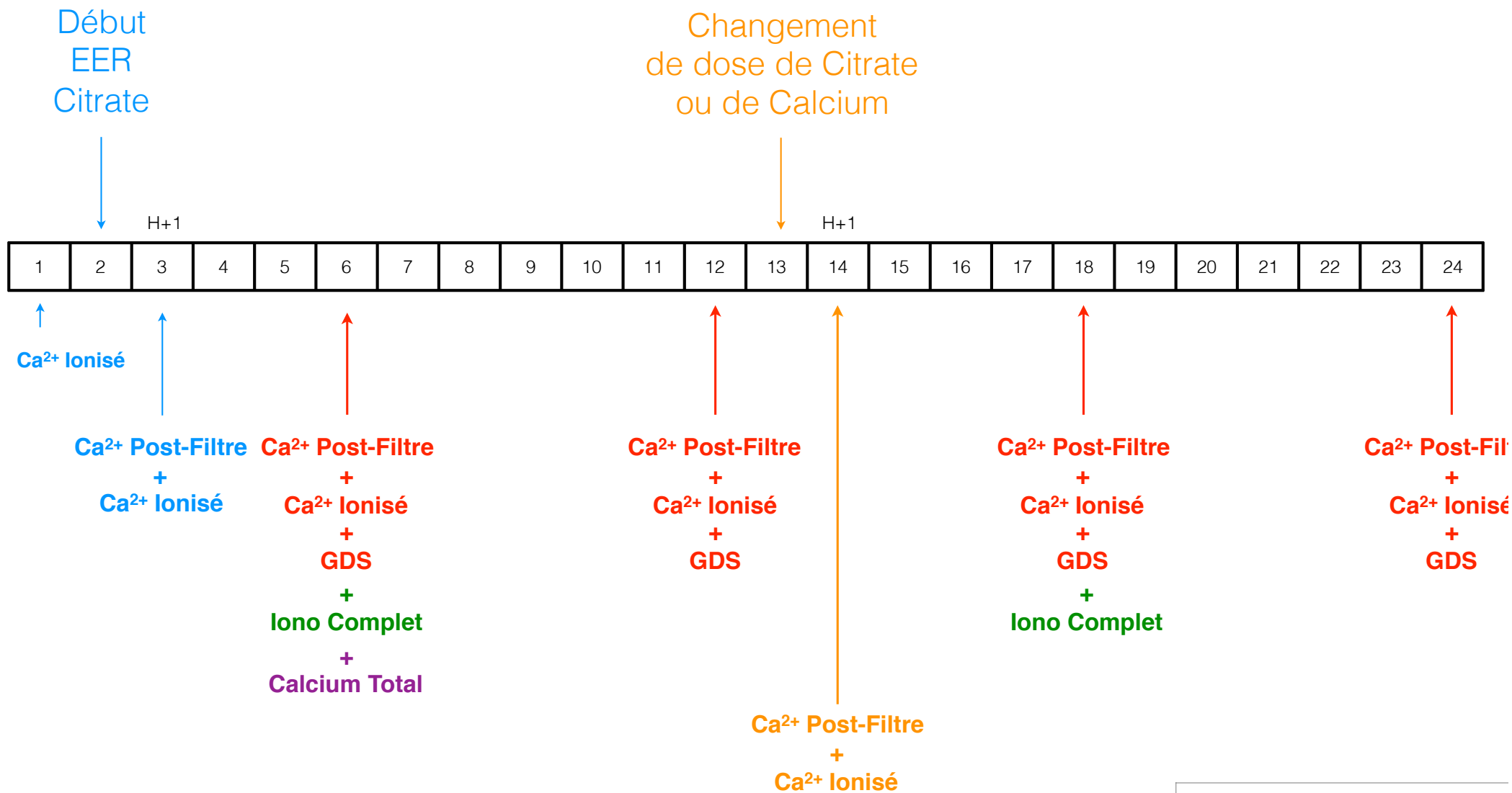




CVVHDF

Pré et Post-Dilution





Objectif Ca^{2+} Post-Filtre

0,25 à 0,35 mmol/l

Mesure du Ca^{2+} Post-Filtre/6h

< 0,25 mmol/l

0,25 à 0,35 mmol/l

> 0,35 mmol/l



Adaptation de la Dose de Citrate

↘ de 0,5 mmol/l

pas de changement

↗ de 0,5 mmol/l

Objectif Ca^{2+} Patient

1 à 1,2 mmol/l

Mesure du Ca^{2+} Patient/6h

< 1,0 mmol/l

1 à 1,2 mmol/l

> 1,25 mmol/l



Adaptation de la Dose de Ca^{2+}

↗ de 10 %

pas de changement

↘ de 10 %

Concernant la Compensation **systemique** de Ca^{2+} en cas d'EER au Citrate

En **AUCUN CAS** sur une voie veineuse périphérique

Car risque MAJEUR de nécrose cutanée sur une voie périphérique

Toxicité directe du chlorure de calcium sur les veines de petit calibre et de faible débit

TOUJOURS sur une voie **dédiée** d'un cathéter veineux central

Ne pas faire d'anticoagulation au citrate si cet impératif n'est pas rempli

L'anticoagulation régionale au citrate n'est ni une thérapeutique, ni une urgence



«Rien ne sert de courir, il faut partir à point»

Débuter l'EER citrate en normocalcémie est une bonne chose!

Il faut prendre le temps de corriger une calcémie avant de débuter une EER citrate



Les Complications

Hypocalcémie

Alcalose métabolique

Hypernatrémie

Intoxication au citrate

Acidose métabolique
et/ou
Accumulation de Citrate

Hypocalcémie

Alcalose métabolique

Hypernatrémie

Intoxication au citrate

Acidose métabolique
et/ou
Accumulation de Citrate

Hypocalcémie (ionisé)
< 0,95 mmol/l

Tétanie, Hypotension et Arythmie cardiaque



Dose de citrate trop élevée

Compensation de Ca^{2+} trop faible

Non respect du protocole

Défaut de surveillance

Peut survenir même en l'absence d'insuffisance hépatique

Hypocalcémie

Alcalose métabolique

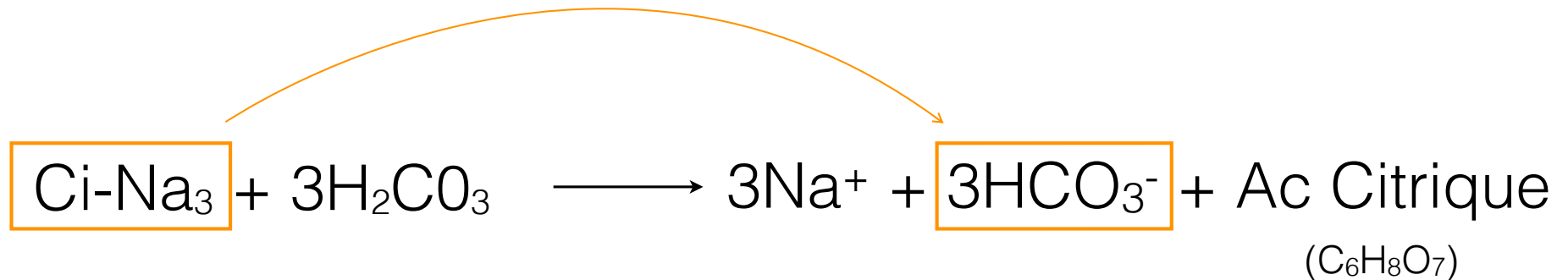
Hypernatrémie

Intoxication au citrate

Acidose métabolique
et/ou
Accumulation de Citrate

Le citrate (acide faible) s'associe à l'acide carbonique pour donner :

3 ions Na^+
du Bicarbonate
de l'Acide citrique.



1 mmol de Citrate donne 3 mmol de Bicar

Métabolisme plasmatique, hépatique, musculaire et rénal

Hypocalcémie

Alcalose métabolique

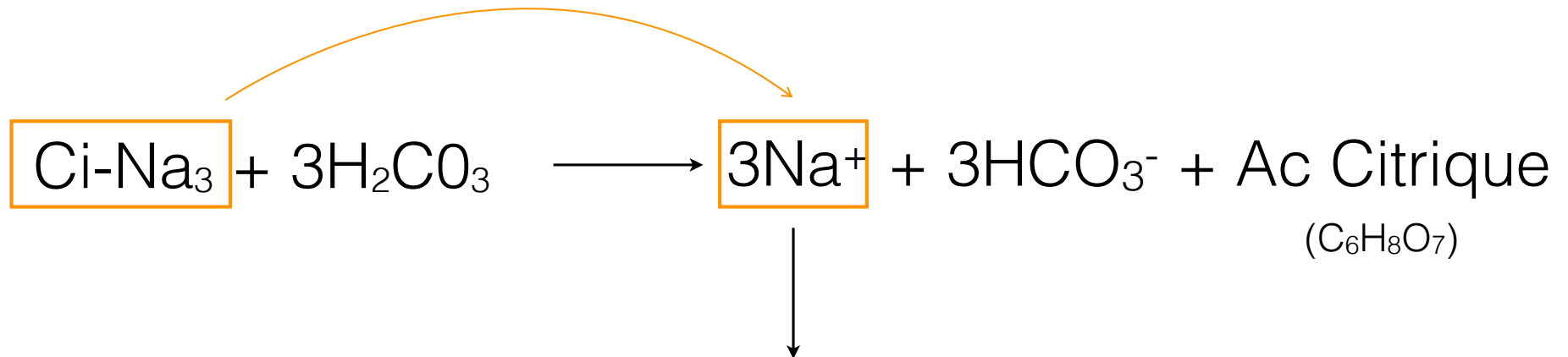
Hypernatrémie

Intoxication au citrate

Acidose métabolique
et/ou
Accumulation de Citrate

Le citrate (acide faible) s'associe à l'acide carbonique pour donner :

3 ions Na^+
du Bicarbonate
de l'Acide citrique.



Augmentation de la DIF
Stewart

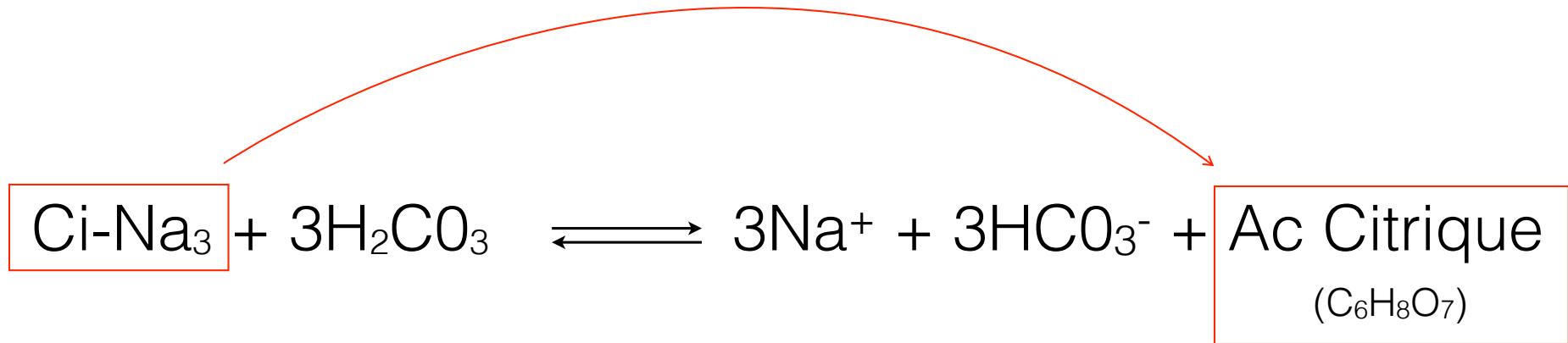
Hypocalcémie

Alcalose métabolique

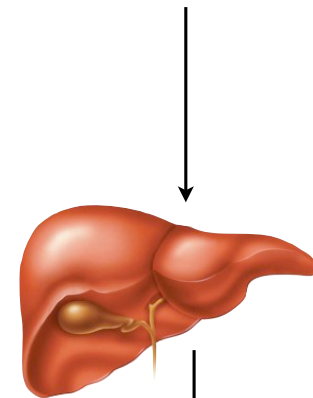
Hypernatrémie

Intoxication au citrate

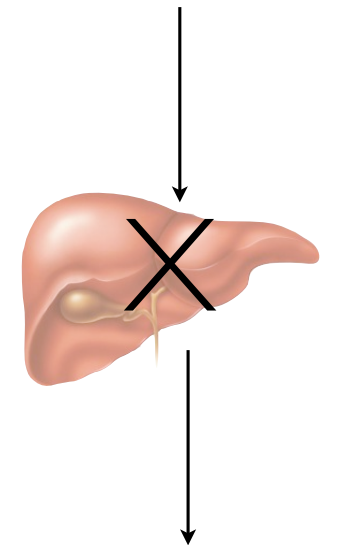
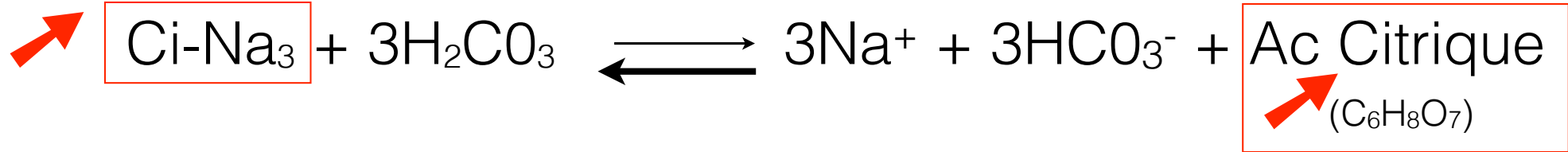
Acidose métabolique
et/ou
Accumulation de Citrate



1 mmol de Citrate donne
1 mmol d'Ac Citrique



$\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$



Si le citrate est infusé plus rapidement qu'il n'est éliminé par dialyse ou par voie métabolique



Accumulation de Citrate



Le citrate en excès
se lie au calcium



Hypocalcémie (ionisé)
($< 0,95$ mmol/l)



Accumulation
de complexe Ci-Ca^{2+}



Augmentation du
Ca Complexé

Monitorage une fois par jour

$$\frac{\text{CaTotal}}{\text{Ca}^{2+}}$$

Monitorage une fois par jour

$$\frac{\text{CaTotal}}{\text{Ca}^{2+}} \geq 2,5$$

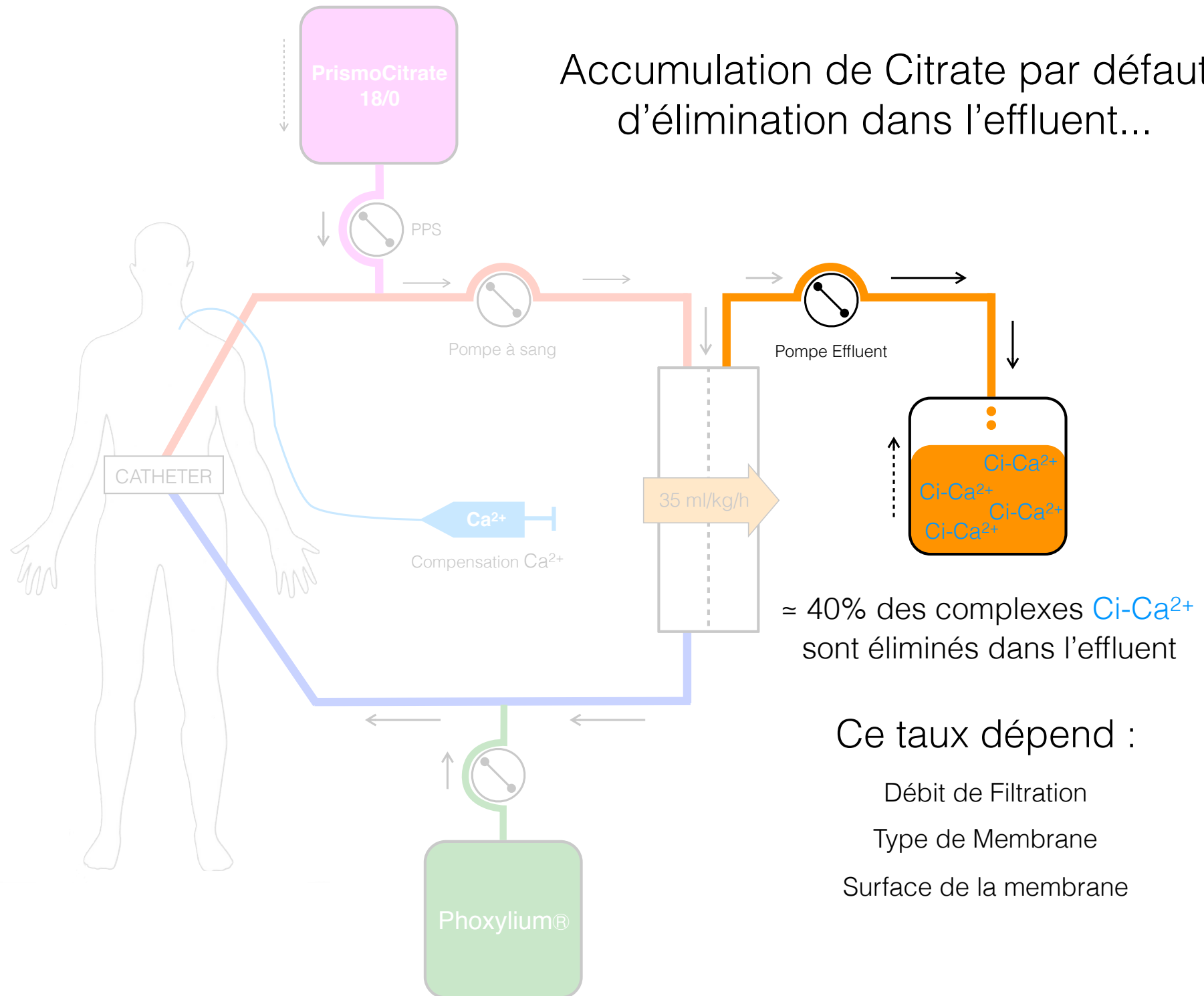


Accumulation de Citrate



Stop Citrate

Accumulation de Citrate par défaut d'élimination dans l'effluent...



Hypomagnésémie

Le Citrate est aussi chélateur du Magnésium

Avec une moindre affinité que pour le Calcium



Ionogrammes réguliers et supplémentation quotidienne

La Surveillance

La surveillance clinique est la même que chez tous les patients sous EER

/6h	GDS artériel, Ca ionisé Ca ionisé post-filtre
/12h	Iono sang complet
/24h	Ca Total Ca Ionisé

Objectif Ca^{2+} Post-Filtre

0,25 à 0,35 mmol/l

Mesure du Ca^{2+} Post-Filtre/6h

< 0,35 mmol/l

0,25 à 0,35 mmol/l

> 0,35 mmol/l



Adaptation de la Dose de Citrate

↘ de 0,5 mmol/l

pas de changement

↗ de 0,5 mmol/l

Objectif Ca^{2+} Patient

1 à 1,2 mmol/l

Mesure du Ca^{2+} Patient/6h

< 1,0 mmol/l

1 à 1,2 mmol/l

> 1,25 mmol/l



Adaptation de la Dose de Ca^{2+}

↗ de 10 %

pas de changement

↘ de 10 %

L'adaptation de la posologie de citrate et de calcium peut être réalisée par **l'IDE** au vu des résultats des GDS/6h.

En revanche, en cas d'alcalose ou d'acidose métabolique, la décision de modifier les débits sera prise par le **médecin**.

La Surveillance en cours de Traitement

Vérifier la prescription

ID Pt :
Poids Pt : 0 kg

01/Janvier/70 01:00
Cours CVWH

Pour modifier votre choix, appuyer sur PRESCR. TRAITEM., PRESCR. ANTICOAG. ou PRESCR. DÉBITS. Appuyer sur CONTIN. pour accepter. Voir l'Aide pour plus d'informations.

Débits		Anticoagulation : CIT/CAL	
Sang	150 ml/min	Dose de citrate	2.5 mmol/l
PPS Citrate	1500 ml/h	PPS Citrate	1500 ml/h
		Solution de citrate	Prismocitrate
Réinjection	2500 ml/h		
	Pré 0 %	Comp. Calcium	100 %
Prélèv. liquide Pt	0 ml/h	Débit seringue :	12.8 ml/h
Effluent	4012 ml/h	Solution de calcium	Chlorure Ca++ 10%

Traitement		Indicateurs Prescription	
Seuil Gain/Perte Pt	130 ml	Dose Effluent	45 ml/h/kg
		Dose UFR	35 ml/h/kg
		Charge en citrate estimée du patient	5,6 mmol/h

PRESCR. DÉBITS

PRESCR. ANTICOAG

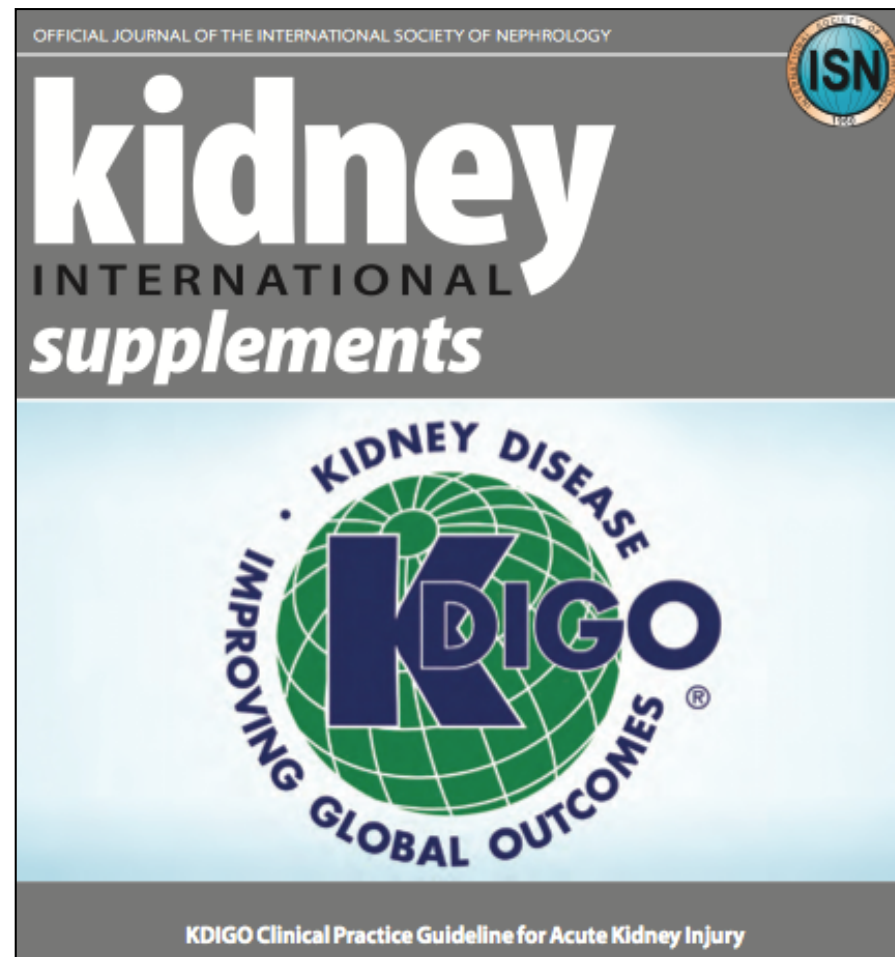
PRESCR. TRAITEM.

CONTIN.

AIDE

Recommendations

2012



KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury

Arif Khwaja

Sheffield Kidney Institute, Northern General Hospital, Sheffield, UK

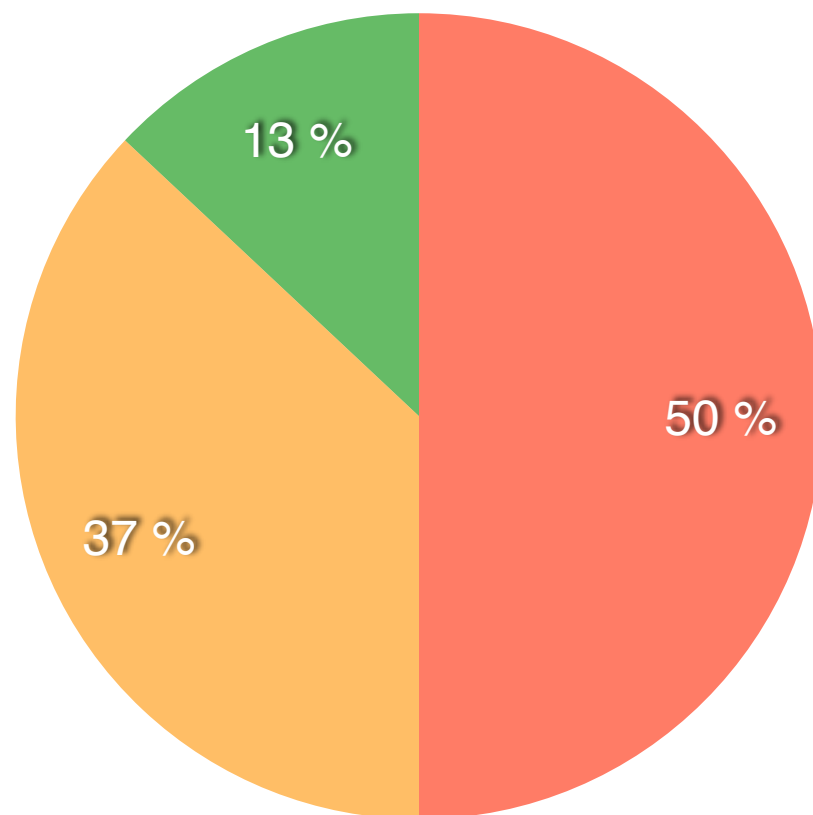
Table 3. Key recommendations for dialysis interventions for treatment of AKI

Recommendation	Evidence level
<i>Anticoagulation</i>	
Use anticoagulation in RRT as long as no impaired coagulation/bleeding risk	1B
Unfractionated or low-molecular-weight heparin for intermittent RRT	1C
Regional citrate preferred for CRRT	2B
Unfractionated or low-molecular-weight heparin in CRRT in those with contraindication to citrate; no role for prostacyclins	2C
Regional citrate in CRRT for those with at increased bleeding risk – avoid regional heparinisation	2C
Stop all heparin and use direct thrombin inhibitors (argatroban) or factor Xa inhibitors (danaparoid or fondaparinux) in heparin-induced thrombocytopenia – argatroban preferred if severe liver failure	1A
<i>Access</i>	
Choice of vein as follows:	ungraded
(1) Right Jugular	
(2) Femoral	
(3) Left jugular	
(4) Subclavian – dominant side	
Ultrasound-guided insertion	1A
No use for topical antibiotics or antibiotic locks	2C
<i>Modality</i>	
CRRT preferred to intermittent haemodialysis for those with:	2B
(1) Cardiovascular instability	
(2) Acute brain injury or cerebral oedema or raised intracranial pressure	
<i>Buffer</i>	
Use of bicarbonate rather than lactate as a buffer in those with associated circulatory shock/liver failure/lactic acidosis	1B–2B
<i>Dose</i>	
Kt/V of 3.9 per week for those on intermittent or extended RRT	1A
Effluent volume of 20–25 ml/kg/h for CRRT	1A

Table 3. Key recommendations for dialysis interventions for treatment of AKI

Recommendation	Evidence level
<i>Anticoagulation</i>	
Use anticoagulation in RRT as long as no impaired coagulation/bleeding risk	1B
Unfractionated or low-molecular-weight heparin for intermittent RRT	1C
Regional citrate preferred for CRRT	2B
Unfractionated or low-molecular-weight heparin in CRRT in those with contraindication to citrate; no role for prostacyclins	2C
Regional citrate in CRRT for those with at increased bleeding risk – avoid regional heparinisation	2C
Stop all heparin and use direct thrombin inhibitors (argatroban) or factor Xa inhibitors (danaparoid or fondaparinux) in heparin-induced thrombocytopenia – argatroban preferred if severe liver failure	1A
<i>Access</i>	
Choice of vein as follows:	ungraded
(1) Right Jugular	
(2) Femoral	
(3) Left jugular	
(4) Subclavian – dominant side	
Ultrasound-guided insertion	1A
No use for topical antibiotics or antibiotic locks	2C
<i>Modality</i>	
CRRT preferred to intermittent haemodialysis for those with:	2B
(1) Cardiovascular instability	
(2) Acute brain injury or cerebral oedema or raised intracranial pressure	
<i>Buffer</i>	
Use of bicarbonate rather than lactate as a buffer in those with associated circulatory shock/liver failure/lactic acidosis	1B–2B
<i>Dose</i>	
Kt/V of 3.9 per week for those on intermittent or extended RRT	1A
Effluent volume of 20–25 ml/kg/h for CRRT	1A

Causes des thromboses de Filtres



- Cathéter
- Coagulopathie
- Problèmes techniques

Littérature sur l'EER-Ci...

1961

Première description d'une hémodialyse au Citrate

Morita Y. et al. - Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. Am. J. Med. Sci., 1961; 242: 32-43.

Progrès technologiques

Machines - Asservissement

Surveillance Biologique

Fiabilité - Biologie délocalisée

2012

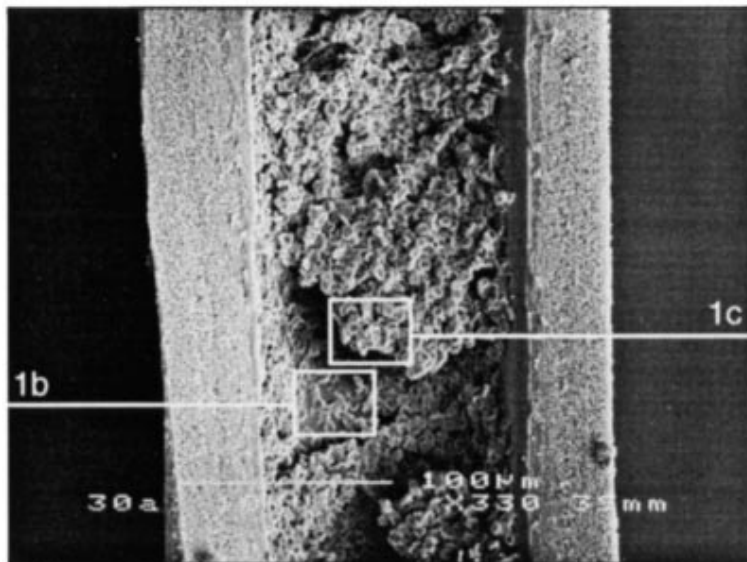
Recommandations KDIGO

1999

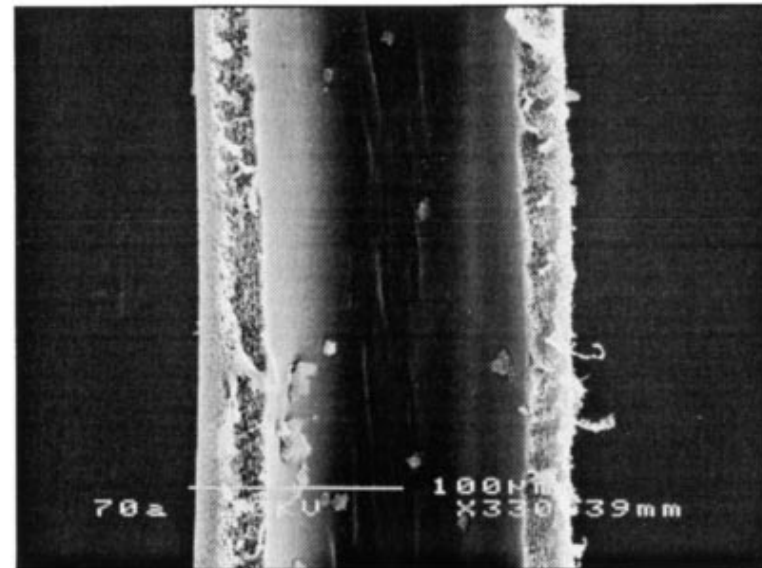
Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis

ROLAND HOFBAUER, DORIS MOSER, MICHAEL FRASS, RAINER OBERBAUER, ALAN D. KAYE, O. WAGNER, STYLIANOS KAPIOTIS, and WILFRED DRUML

Department of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Internal Medicine I (MICU), and Department of Internal Medicine III, Nephrology and Dialysis, University of Vienna, Austria, and Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Texas Tech University, Health Science Center, Lubbock, Texas, USA



Héparine



Citrate

1999

Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis

ROLAND HOFBAUER, DORIS MOSER, MICHAEL FRASS, RAINER OBERBAUER, ALAN D. KAYE, O. WAGNER, STYLIANOS KAPIOTIS, and WILFRED DRUML

Department of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Internal Medicine I (MICU), and Department of Internal Medicine III, Nephrology and Dialysis, University of Vienna, Austria, and Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Texas Tech University, Health Science Center, Lubbock, Texas, USA

Table 2. Dialyzer clotting score (DCS) of a polysulfone hollow fiber dialysis membrane during three types of anticoagulation during hemodialysis therapy: unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparin (LMWH), and sodium citrate anticoagulation (SCA)

	UFH	LMWH	SCA
Surface area involved	3.2 ± 0.4	2.4 ± 0.2	0.8 ± 0.2^a
Fibrin net formation	1 ± 0.3	2.4 ± 0.4	0 ± 0^a
Involvement of erythrocytes	3.6 ± 0.2	2.4 ± 0.2	0.8 ± 0.4^a
Involvement of platelets	0.8 ± 0.2	1.6 ± 0.2	0 ± 0^a
Obstruction of fiber lumen	3.8 ± 0.2	1.6 ± 0.2	0 ± 0^a
Total "DCS"	11.5 ± 1.3	10.4 ± 1.2	1.6 ± 0.6^a

^a $P < 0.05$

EER-Ci, oui mais pour quels bénéfices ?

Mehran Monchi
Denis Berghmans
Didier Ledoux
Jean-Luc Canivet
Bernard Dubois
Pierre Damas

Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study

Réanimation
Médico-Chirurgicale

Randomisée

EERC

CVVH (post-dilution)

Héparine (n=26) vs Citrate (n = 23)

Mehran Monchi
Denis Berghmans
Didier Ledoux
Jean-Luc Canivet
Bernard Dubois
Pierre Damas

Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study

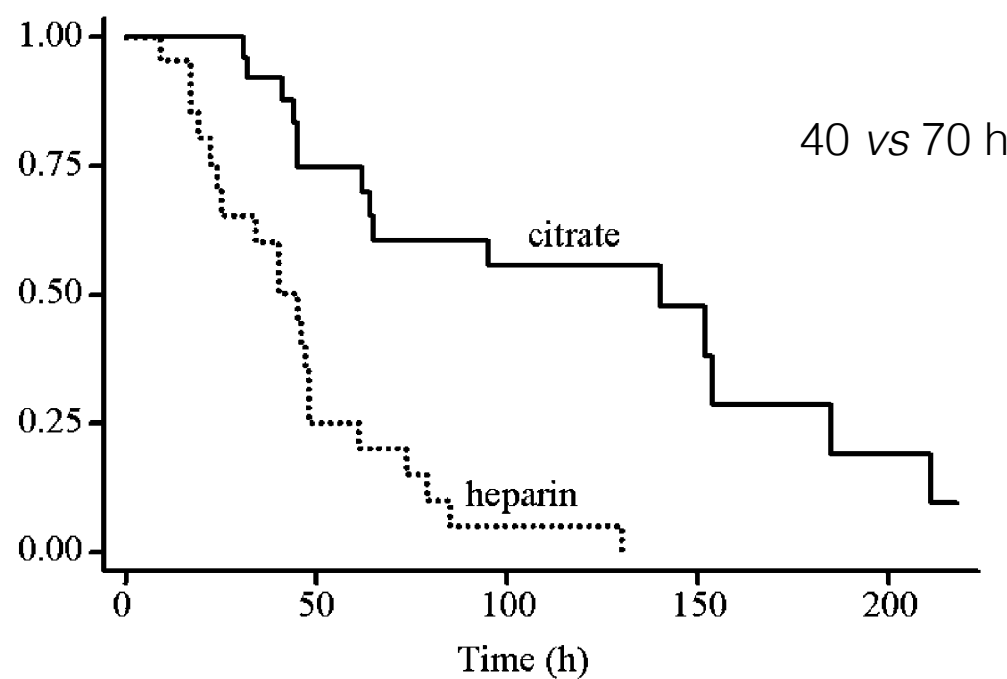


Fig. 1 Kaplan-Meier curves of time to spontaneous failure of the hemofilters, according to the anticoagulation used ($p < 0.0001$)

Mehran Monchi
Denis Berghmans
Didier Ledoux
Jean-Luc Canivet
Bernard Dubois
Pierre Damas

Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study

Table 5 Red cells transfusion rates

	Heparin (<i>n</i> =23)	Citrate (<i>n</i> =26)	<i>p</i>
Patients transfused	15 (63%)	9 (38%)	0.03
Patients transfused after circuit clotting	10 (44%)	5 (19%)	0.06
Number of units transfused per day of CVVH, median (interquartile range)	1.0 (0–2.0)	0.2 (0–0.4)	0.0008

2005

Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients

DEMETRIOS J. KUTSOGIANNIS, R.T. NOEL GIBNEY, DANIEL STOLLERY, and JUN GAO

*Division of Critical Care Medicine, Department of Public Health Sciences; and Department of Mathematical and Statistical Sciences,
The University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada*

Kidney International, Vol. 67 (2005), pp. 2361–2367

Réanimation
Médico-Chirurgicale

Randomisée

EERC

CVVHDF (pré-dilution)

Risque hémorragique faible

Héparine (n=36) vs Citrate (n = 43)

2005

Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients

DEMETRIOS J. KUTSOGIANNIS, R.T. NOEL GIBNEY, DANIEL STOLLERY, and JUN GAO

Division of Critical Care Medicine, Department of Public Health Sciences; and Department of Mathematical and Statistical Sciences, The University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

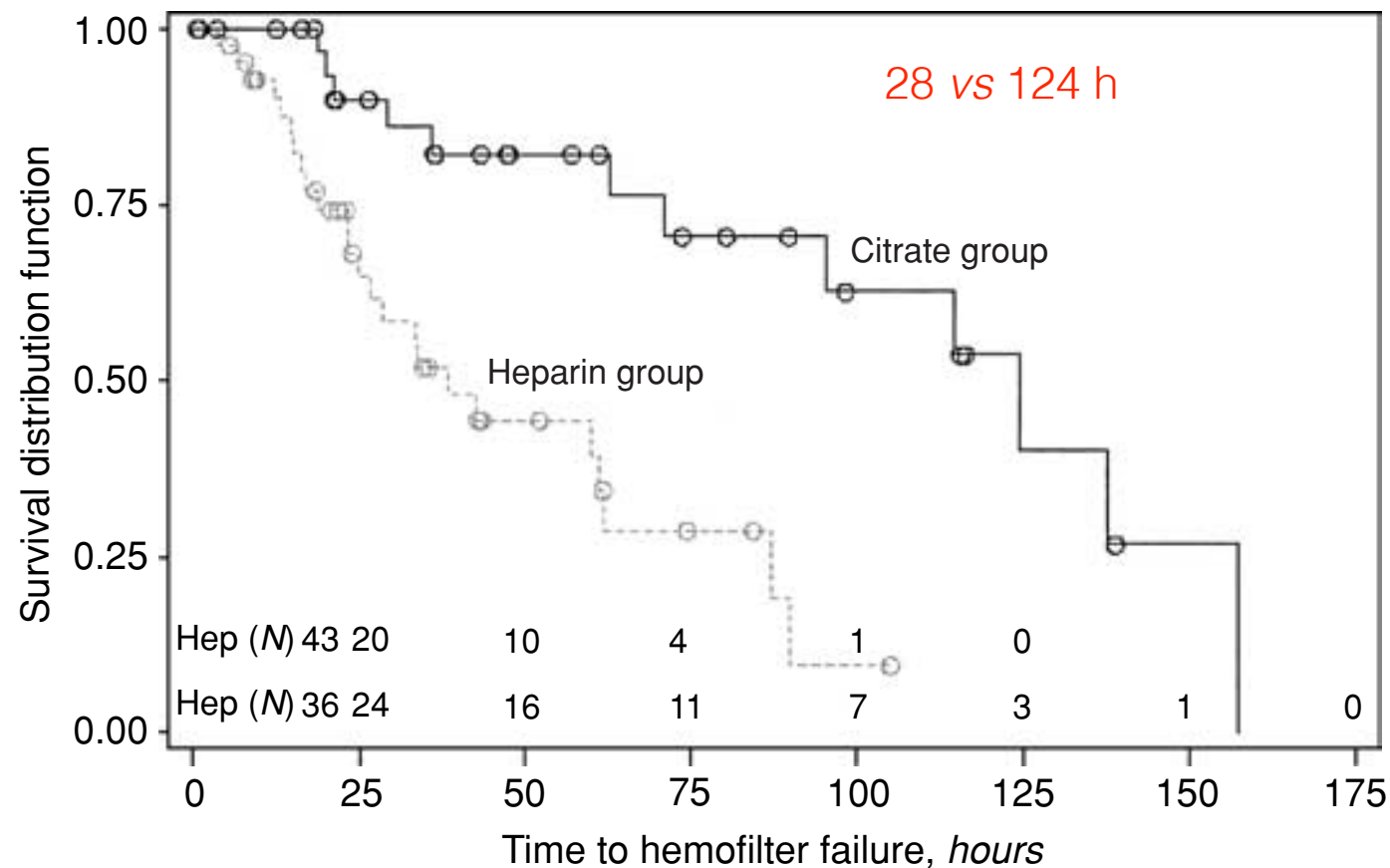


Table 1 Comparison between three large randomized controlled trials comparing citrate to heparin anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration

	CASH trial 2014 [1] (multicenter)		OLVG trial 2009 [2] (single center)		Hetzel trial 2011 [3] (multicenter)	
Excluded (percentage of patients needing CRRT)	1,297/2,300 (94%)		170/385 (44%)		Not reported	
Modality	Predilution CWH		Postdilution CWH		Predilution CWH	
Groups	Citrate	Heparin	Citrate	LMWH	Citrate	Heparin

Table 1 Comparison between three large randomized controlled trials comparing citrate to heparin anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration

	CASH trial 2014 [1] (multicenter)		OLVG trial 2009 [2] (single center)		Hetzel trial 2011 [3] (multicenter)	
Excluded (percentage of patients needing CRRT)	1,297/2,300 (94%)		170/385 (44%)		Not reported	
Modality	Predilution CWH		Postdilution CWH		Predilution CWH	
Groups	Citrate	Heparin	Citrate	LMWH	Citrate	Heparin

2009 Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration*

Heleen M. Oudemans-van Straaten, MD, PhD; Rob J. Bosman, MD; Matty Koopmans, RN;
Peter H. J. van der Voort, MD, PhD, MSc; Jos P. J. Wester, MD, PhD; Johan I. van der Spoel, MD;
Lea M. Dijkman, MSc; Durk F. Zandstra, MD, PhD

Réanimation
Médico-Chirurgicale
Monocentrique (Pays-Bas)
Randomisée
Nadroparin 500 UI/h
Citrate concentré
CVVH (postdilution)

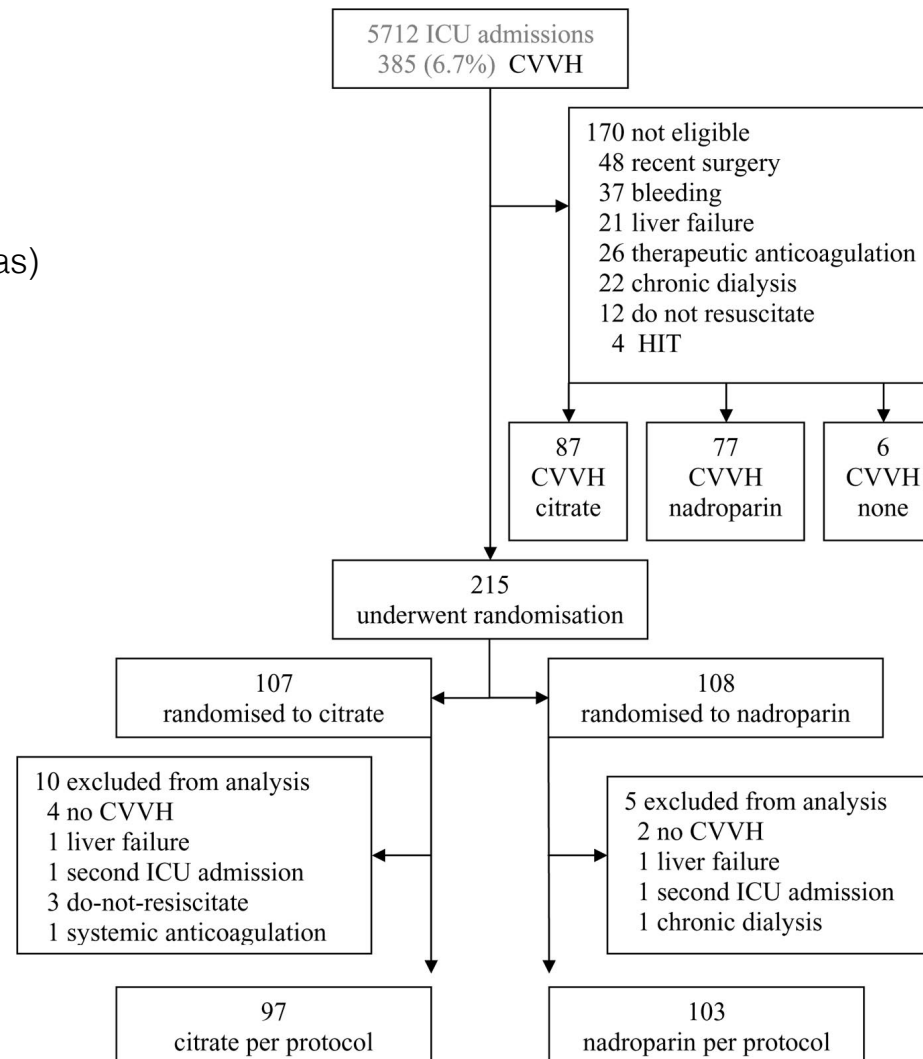


Figure 1. Enrollment, exclusion, and randomization of study patients. *ICU*, intensive care unit; *CVVH*, continuous venovenous hemofiltration; *HIT*, heparin-induced thrombocytopenia.

2009 Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration*

Heleen M. Oudemans-van Straaten, MD, PhD; Rob J. Bosman, MD; Matty Koopmans, RN;
Peter H. J. van der Voort, MD, PhD, MSc; Jos P. J. Wester, MD, PhD; Johan I. van der Spoel, MD;
Lea M. Dijkstra, MSc; Durk F. Zandstra, MD, PhD

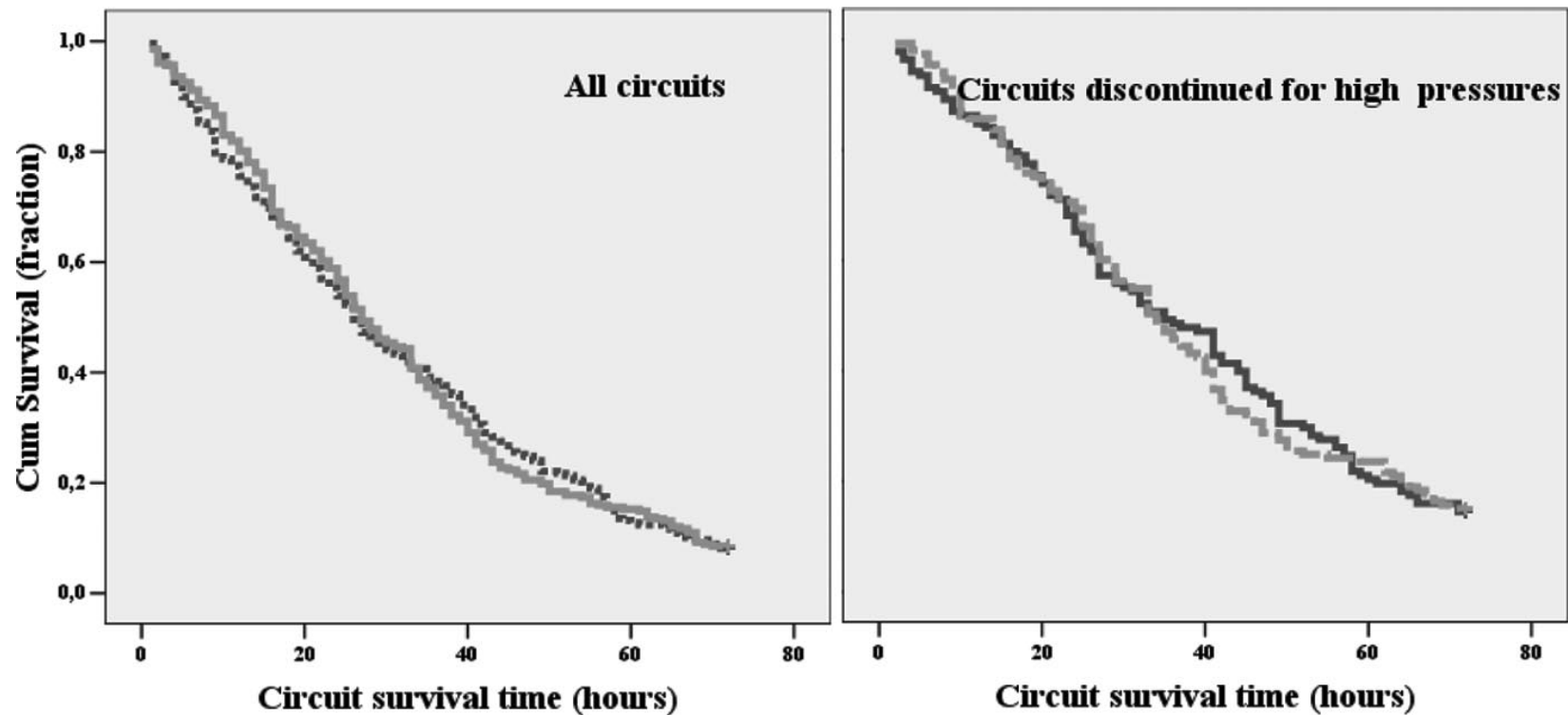
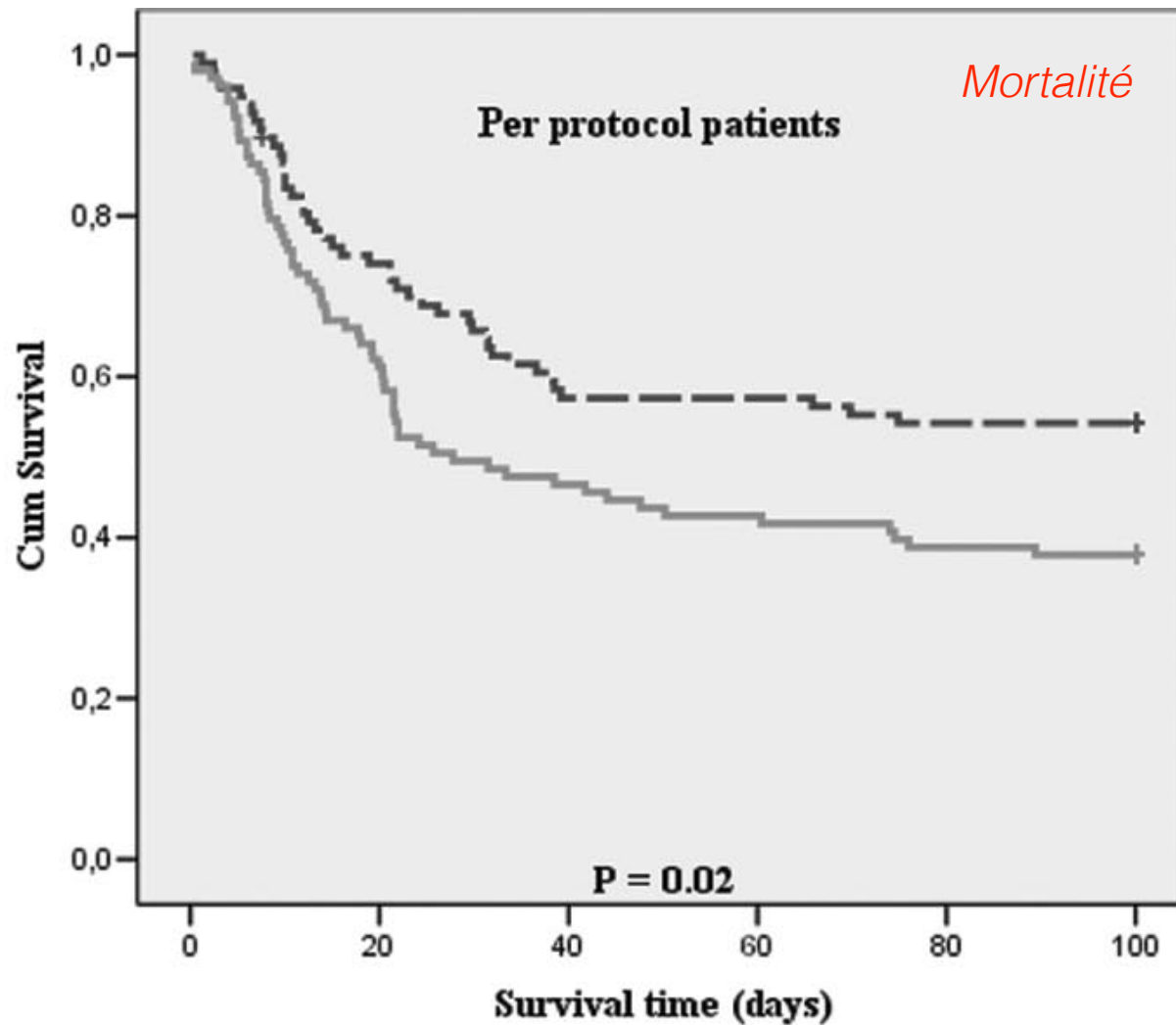


Figure 2. Graphs represent circuit survival. *Dotted lines* represent the citrate patients; *continuous lines* represent the nadroparin patients. In the right graph, circuits disconnected for catheter failure, recovery of renal function, (impending) death or logistic reasons are censored. *p* values (log rank) for both populations are 0.92.

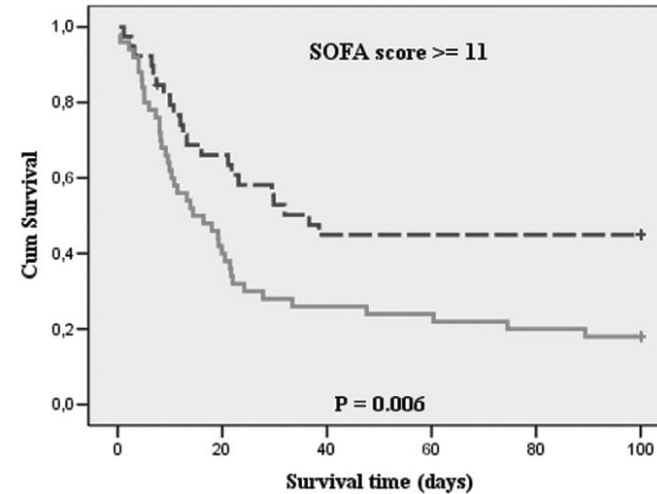
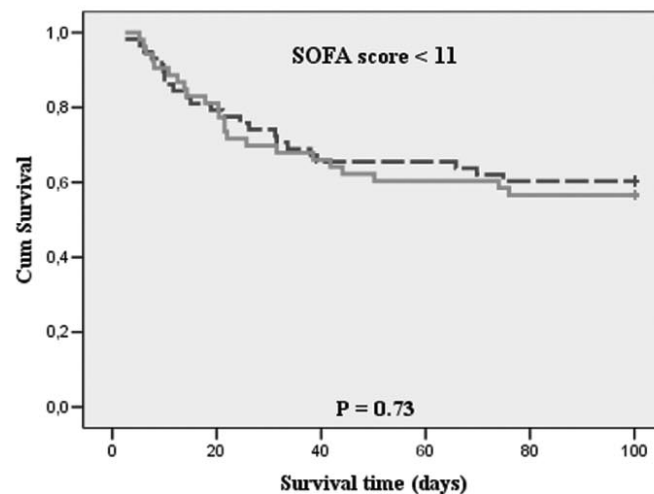
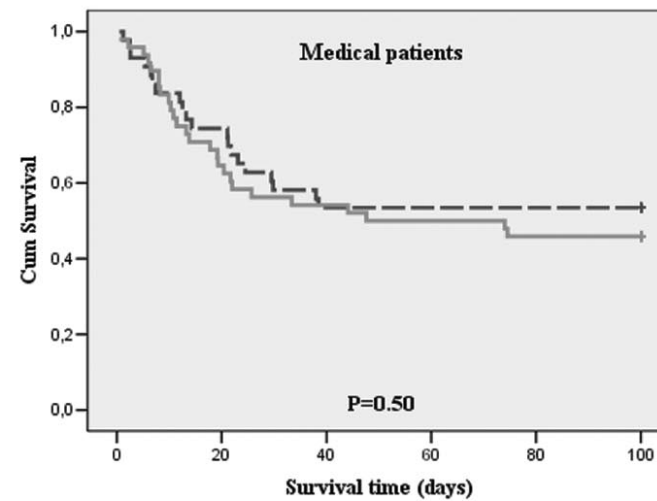
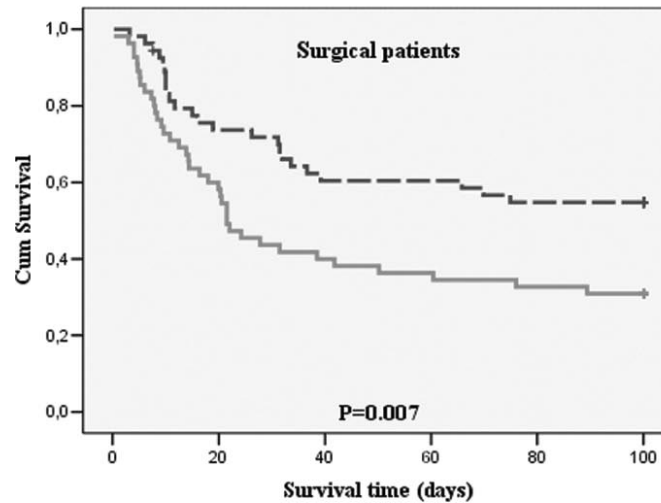
2009 Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration*

Heleen M. Oudemans-van Straaten, MD, PhD; Rob J. Bosman, MD; Matty Koopmans, RN;
Peter H. J. van der Voort, MD, PhD, MSc; Jos P. J. Wester, MD, PhD; Johan I. van der Spoel, MD;
Lea M. Dijkstra, MSc; Durk F. Zandstra, MD, PhD



2009 Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration*

Heleen M. Oudemans-van Straaten, MD, PhD; Rob J. Bosman, MD; Matty Koopmans, RN;
Peter H. J. van der Voort, MD, PhD, MSc; Jos P. J. Wester, MD, PhD; Johan I. van der Spoel, MD;
Lea M. Dijkstra, MSc; Durk F. Zandstra, MD, PhD



2009 Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration*

Heleen M. Oudemans-van Straaten, MD, PhD; Rob J. Bosman, MD; Matty Koopmans, RN;
 Peter H. J. van der Voort, MD, PhD, MSc; Jos P. J. Wester, MD, PhD; Johan I. van der Spoel, MD;
 Lea M. Dijkstra, MSc; Durk F. Zandstra, MD, PhD

Table 3. Safety, efficacy, and clinical outcomes

	Citrate (n = 97)	Nadroparin (n = 103)	<i>p</i>
Safety			
Adverse events needing discontinuation of study anticoagulant, n (%)	2 (2)	20 (19)	<0.001
Bleeding, n (%)	6 (6)	16 (16)	0.08
Heparin-induced thrombocytopenia, n (%)	3 (3)	4 (3)	0.90
Transfusion			
Red blood cells			
During CVVH period, number of patients (%)	56 (58)	62 (60)	0.89
Per CVVH day, number of units (IQR)	0.27 (0.0–0.63)	0.36 (0.0–0.83)	0.31
Quarantine plasma, number of patients (%)	8 (8)	11 (11)	0.63
Platelets, number of patients (%)	6 (6)	9 (9)	0.59
Hemoglobin start-end CVVH (mmol/L) (IQR)	−0.10 (−0.06 to 0.05) ^a	0.20 (−0.07 to 0.07) ^b	0.36
Platelet count start-end CVVH (10 ⁹ /L) (IQR)	−6 (−32 to +13)	−8 (−32 to +9)	0.46

Table 1 Comparison between three large randomized controlled trials comparing citrate to heparin anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration

	CASH trial 2014 [1] (multicenter)		OLVG trial 2009 [2] (single center)		Hetzel trial 2011 [3] (multicenter)	
Excluded (percentage of patients needing CRRT)	1,297/2,300 (94%)		170/385 (44%)		Not reported	
Modality	Predilution CWH		Postdilution CWH		Predilution CWH	
Groups	Citrate	Heparin	Citrate	LMWH	Citrate	Heparin

Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial

Gerd R. Hetzel^{1,*}, Michael Schmitz^{1,*}, Heimo Wissing², Wolfgang Ries³, Gabriele Schott⁴, Peter J. Heering⁵, Frank Isgro⁶, Andreas Kribben⁷, Rainer Himmele⁸, Bernd Grabensee¹ and Lars C. Rump¹

Table 4. Comparison of the mean morning standard bicarbonate as the primary parameter of efficacy

Visit	n HF-Citrate/ HF-Bicarbonate	HF Citrate mean (SD) (mmol/L)	HF Bicarbonate mean (SD) (mmol/L)	Difference	95% CI
Day 0 morning	61/47	22.2 (4.7)	22.9 (4.6)	–	–
Day 1 morning	62/47	23.1 (3.3)	24.1 (4.0)	–	–
Day 2 morning	62/47	24.0 (2.8)	24.6 (2.5)	–	–
Day 3 morning	62/47	24.2 (3.1)	25.1 (2.7)	–0.827	(–1.948–0.294)
Day 4 morning	55/39	24.3 (2.6)	25.2 (2.5)	–0.850	(–1.927–0.228)
Day 5 morning	50/34	24.7 (3.4)	25.0 (2.6)	–0.317	(–1.703–1.069)
Day 6 morning	43/28	24.9 (2.9)	24.2 (2.3)	0.645	(–0.672–1.961)
Day 7 morning	33/22	24.8 (3.1)	24.3 (2.9)	0.489	(–1.182–2.160)
Day 8 morning	29/19	24.7 (3.1)	24.4 (2.6)	0.307	(–1.422–2.036)
Day 9 morning	27/17	24.7 (3.5)	24.8 (2.3)	–0.013	(–1.947–1.921)
Day 10 morning	20/15	24.4 (2.7)	24.0 (2.8)	0.392	(–1.501–2.286)
Day 11 morning	20/12	24.6 (2.9)	24.2 (2.5)	0.393	(–1.669–2.456)
Day 11 noon	20/12	24.7 (2.8)	23.3 (2.8)	1.397	(–0.682–3.475)

An overview of the morning standard bicarbonate values. The hierarchical test procedure started on Day 3 and ended at noon on Day 11 when the confirmatory test procedure for equivalence was no longer statistically significant.

Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial

Gerd R. Hetzel^{1,*}, Michael Schmitz^{1,*}, Heimo Wissing², Wolfgang Ries³, Gabriele Schott⁴, Peter J. Heering⁵, Frank Isgro⁶, Andreas Kribben⁷, Rainer Himmele⁸, Bernd Grabensee¹ and Lars C. Rump¹

Haemofilter patency. Mean haemofilter patency as a parameter of technical safety was significantly longer in the HF-Citrate group compared with the HF-Bicarbonate group (37.5 ± 23 h versus 26.1 ± 19 h, $P < 0.001$, $n = 87/81$). The mean duration of interruption of CVVH was 1.7 h per day in the HF-Citrate group compared with 2.8 h per day in the HF-Bicarbonate group, a difference that was not statistically significant.

Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial

Gerd R. Hetzel^{1,*}, Michael Schmitz^{1,*}, Heimo Wissing², Wolfgang Ries³, Gabriele Schott⁴, Peter J. Heering⁵, Frank Isgro⁶, Andreas Kribben⁷, Rainer Himmele⁸, Bernd Grabensee¹ and Lars C. Rump¹

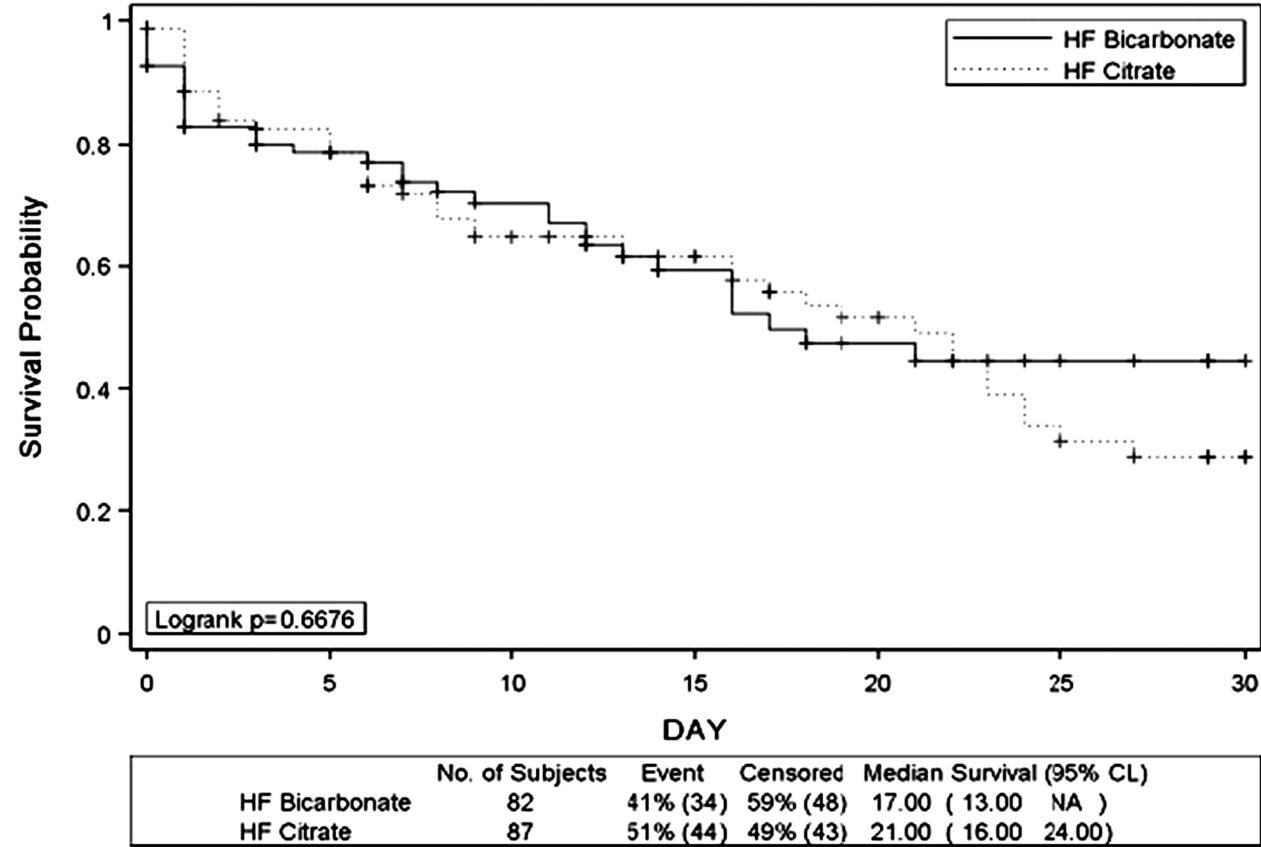


Fig. 3. Kaplan–Meier survival analysis up to Day 30.

Table 1 Comparison between three large randomized controlled trials comparing citrate to heparin anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration

	CASH trial 2014 [1] (multicenter)		OLVG trial 2009 [2] (single center)		Hetzel trial 2011 [3] (multicenter)	
Excluded (percentage of patients needing CRRT)	1,297/2,300 (94%)		170/385 (44%)		Not reported	
Modality	Predilution CWH		Postdilution CWH		Predilution CWH	
Groups	Citrate	Heparin	Citrate	LMWH	Citrate	Heparin

RESEARCH

Open Access

Réanimation
Médico-Chirurgicale

Multicentrique
(Pays-Bas)

Randomisée

HNF (n = 73)

Citrate (n = 66)

CVVH (prédilution)

Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial

Louise Schilder^{1*}, S Azam Nurmohamed¹, Frank H Bosch², Ilse M Purmer³, Sylvia S den Boer⁴, Cynthia G Kleppe⁵, Marc G Vervloet¹, Albertus Beishuizen⁶, Armand RJ Girbes⁶, Pieter M ter Wee¹, AB Johan Groeneveld⁷ and for the CASH study group

2014

RESEARCH

Open Access

Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial

Louise Schilder^{1*}, S Azam Nurmohamed¹, Frank H Bosch², Ilse M Purmer³, Sylvia S den Boer⁴, Cynthia G Kleppe⁵, Marc G Vervloet¹, Albertus Beishuizen⁶, Armand RJ Girbes⁶, Pieter M ter Wee¹, AB Johan Groeneveld⁷ and for the CASH study group

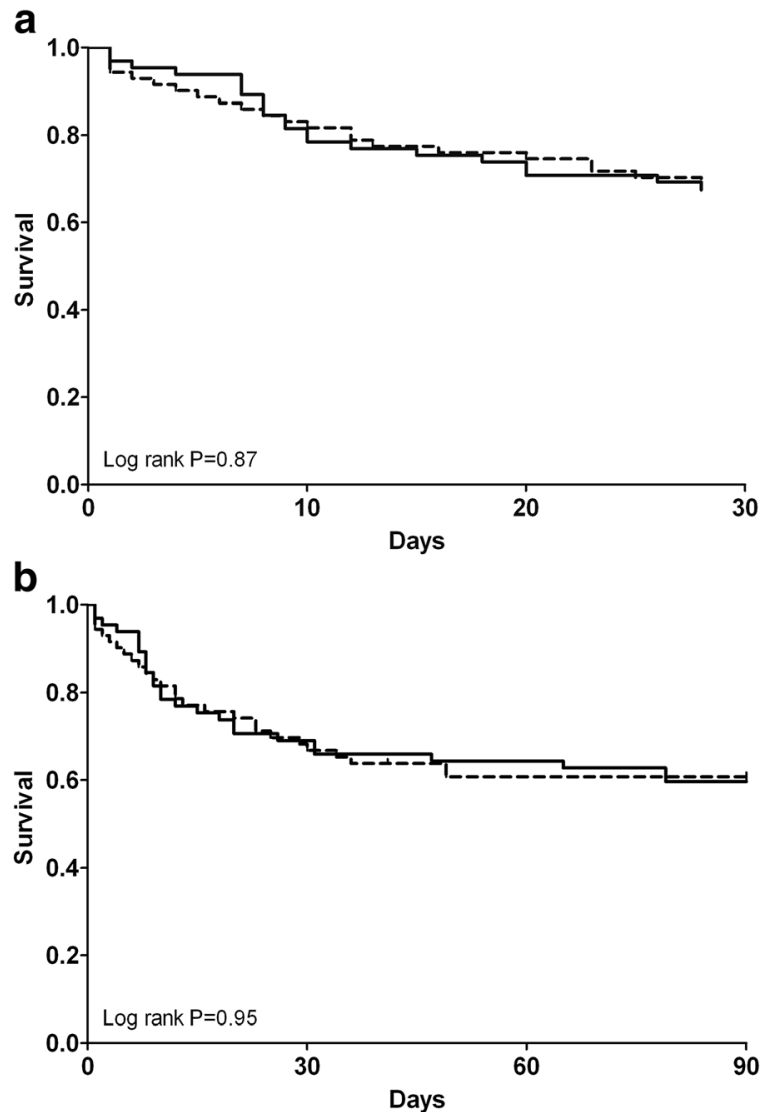


Figure 1 Patient survival. (a) Survival 28 days after initiation of continuous venovenous haemofiltration (CVWH). (b) Survival 90 days after initiation of CVWH. Continuous line represents citrate, dotted line represents heparin.

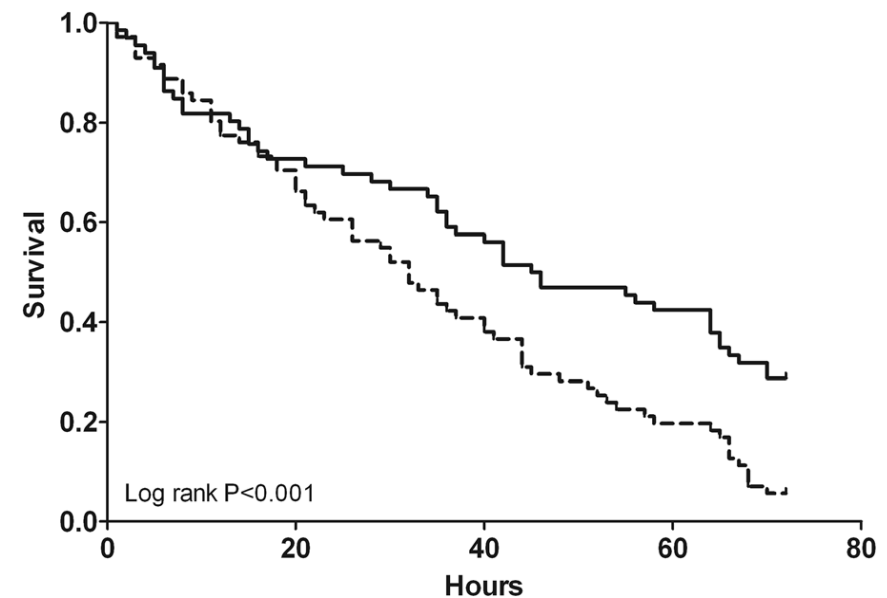


Figure 2 Survival times for the first filter. Continuous line represents citrate, dotted line represents heparin.

RESEARCH

Open Access

Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial

Louise Schilder^{1*}, S Azam Nurmohamed¹, Frank H Bosch², Ilse M Purmer³, Sylvia S den Boer⁴, Cynthia G Kleppe⁵, Marc G Vervloet¹, Albertus Beishuizen⁶, Armand RJ Girbes⁶, Pieter M ter Wee¹, AB Johan Groeneveld⁷ and for the CASH study group

Table 2 Secondary outcomes

	Citrate (n = 66)	Heparin (n = 73)	P-value
Costs			
Total cost of first 72 h of CWH, €	553 (436 to 872)	663 (320 to 1,319)	<0.001
Replacement fluid, €	316 (225 to 366)	429 (119 to 736)	<0.001
Wage nursing staff for filter change, €	19 (19 to 95)	38 (19 to 171)	0.02

COMMENTARY

Citrate for continuous renal replacement therapy: safer, better and cheaper

Heleen M Oudemans-van Straaten

Conclusion

The CASH trial confirms the superiority of citrate in patients without an increased risk of bleeding in terms of safety and efficacy, while the intervention is less costly. Citrate confers an even greater benefit when the risk of bleeding is increased, because CRRT without anticoagulation is really problematic. Randomized studies in this population will, however, never be available. Thus, stubborn objectors: surrender! Citrate is the first choice.

RESEARCH

Open Access

Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial

Fabien Stucker^{1†}, Belen Ponte^{1†}, James Tataw¹, Pierre-Yves Martin¹, Hannah Wozniak², Jérôme Pugin² and Patrick Saudan^{1*}

Réanimation
Médico-Chirurgicale

Monocentrique
(Suisse)

Randomisée

HNF (n = 49)

Citrate (n = 54)

CVVHDF (prédilution)
Filtration 30 ml/kg/h
Dialysat 10 ml/kg/h

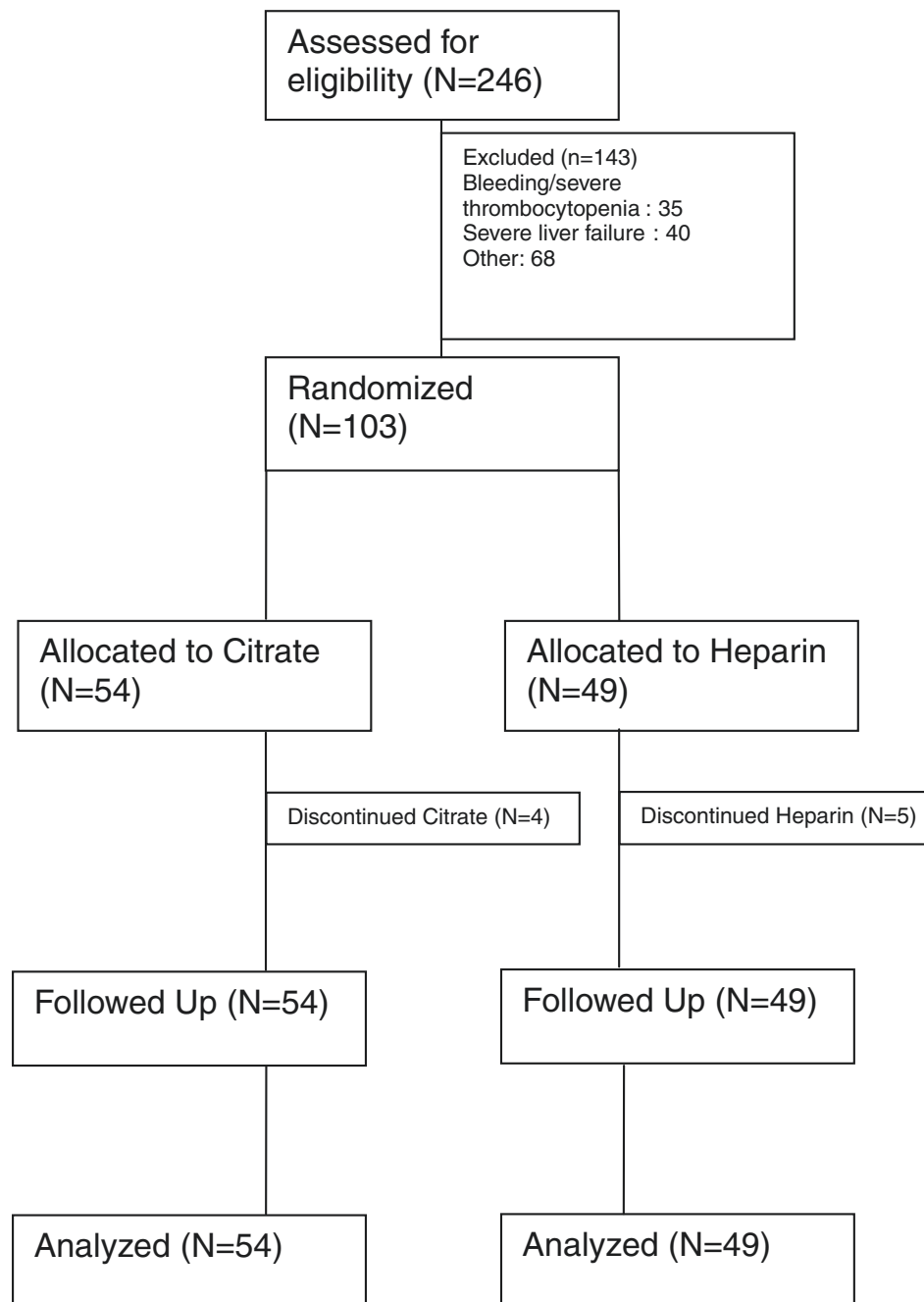
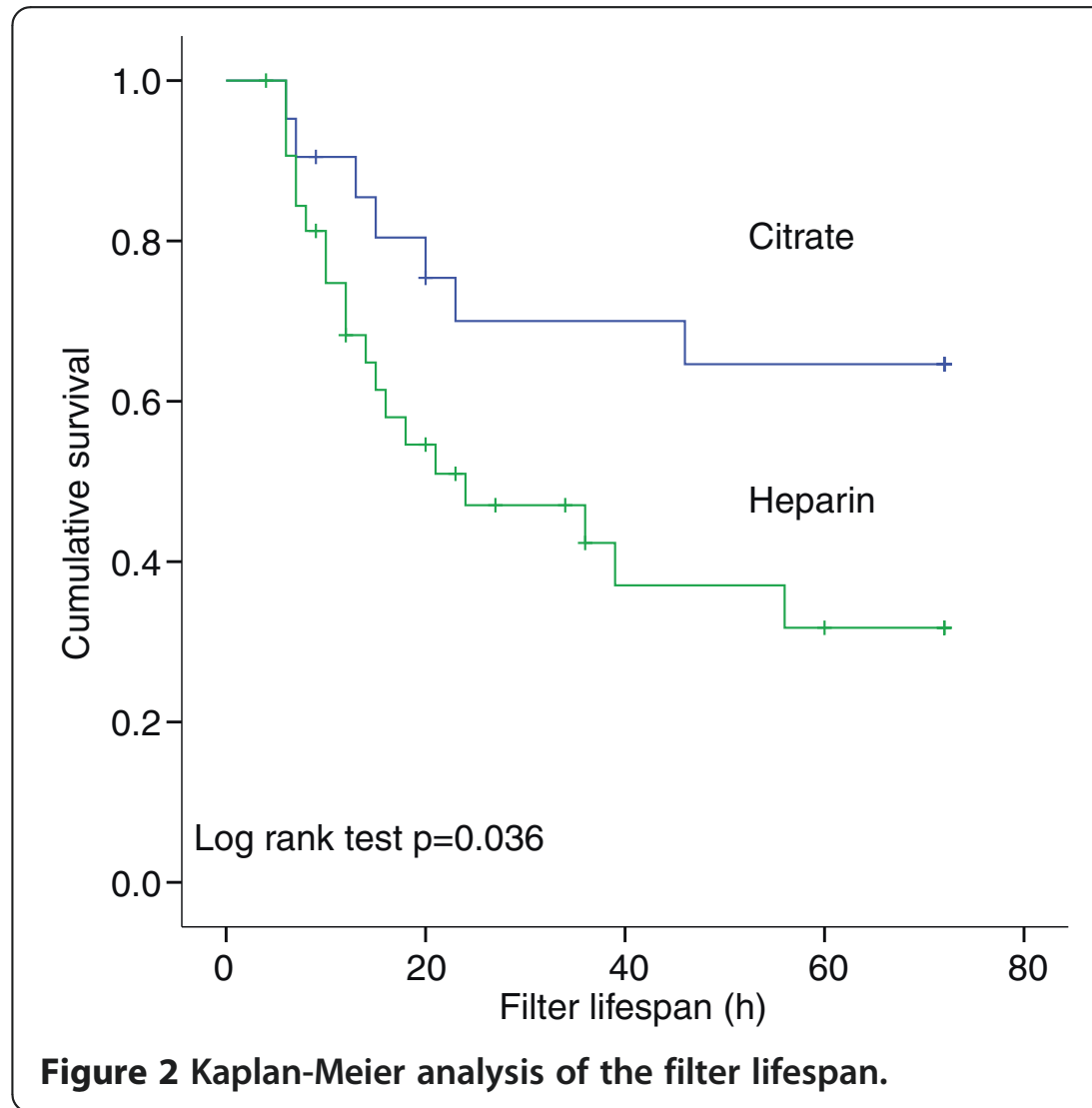


Figure 1 Flow chart of the trial.



RRT long-term dependence

Nine patients remain RRT-dependent, five in the heparin group, and four in the citrate group at 90-day follow up.

Table 2 Intervention data

Variables	Citrate (n = 54)	Heparin (n = 49)	<i>p</i>
Delivered RRT dose, ml/kg/h	29 (3)	27 (5)	0.005
Effective delivered RRT dose*, ml/kg/h	28 (5)	26 (4)	0.15
Filter lifespan, h	49 (29)	28 (23)	0.004
Mean heparin, IU/ml dose	6,757 (5,455)	10,567 (7,760)	0.005
CRRT, days	3 (2 to 6)	3 (2 to 5)	0.30
ICU, days	7 (4 to 15)	7 (4 to 12)	0.79
Hospital, days	22 (6 to 35)	16 (9 to 30)	0.45
Survival at 28 days	43 (80)	36 (74)	0.46
Survival at 90 days	40 (74)	35 (73)	0.90