

CVVH: ANTICOAGULATION AU CITRATE

**Daniel De Backer
Department of Intensive Care
Erasme University Hospital
Brussels, Belgium**



ANTICOAGULATION

- Systemique** {
 - Héparine
 - Héparine fractionnée (BPM)
 - Hirudine
 - Prostacycline
- Régionale** {
 - Héparine / protamine
 - Citrate

INTRODUCTION

- **L'anticoagulation régionale au citrate est de plus en plus utilisée, surtout chez les patients à grand risque de saignement.**

ANTICOAGULATION AU CITRATE

Comment ça fonctionne ?

Contact de surface

Coagulation

XII => XIIa

XI => XIa

IX => IXa

X => Xa

II => IIa
(Prothrombine => thrombine)

I => Ia
(Fibrinogène => fibrine)

VIIa <= VII

XIII => XIIIa

Ia => Caillot

Facteur tissulaire

Ca⁺⁺

Ca⁺⁺

Ca⁺⁺

Ca⁺⁺

Ca⁺⁺

Ca⁺⁺

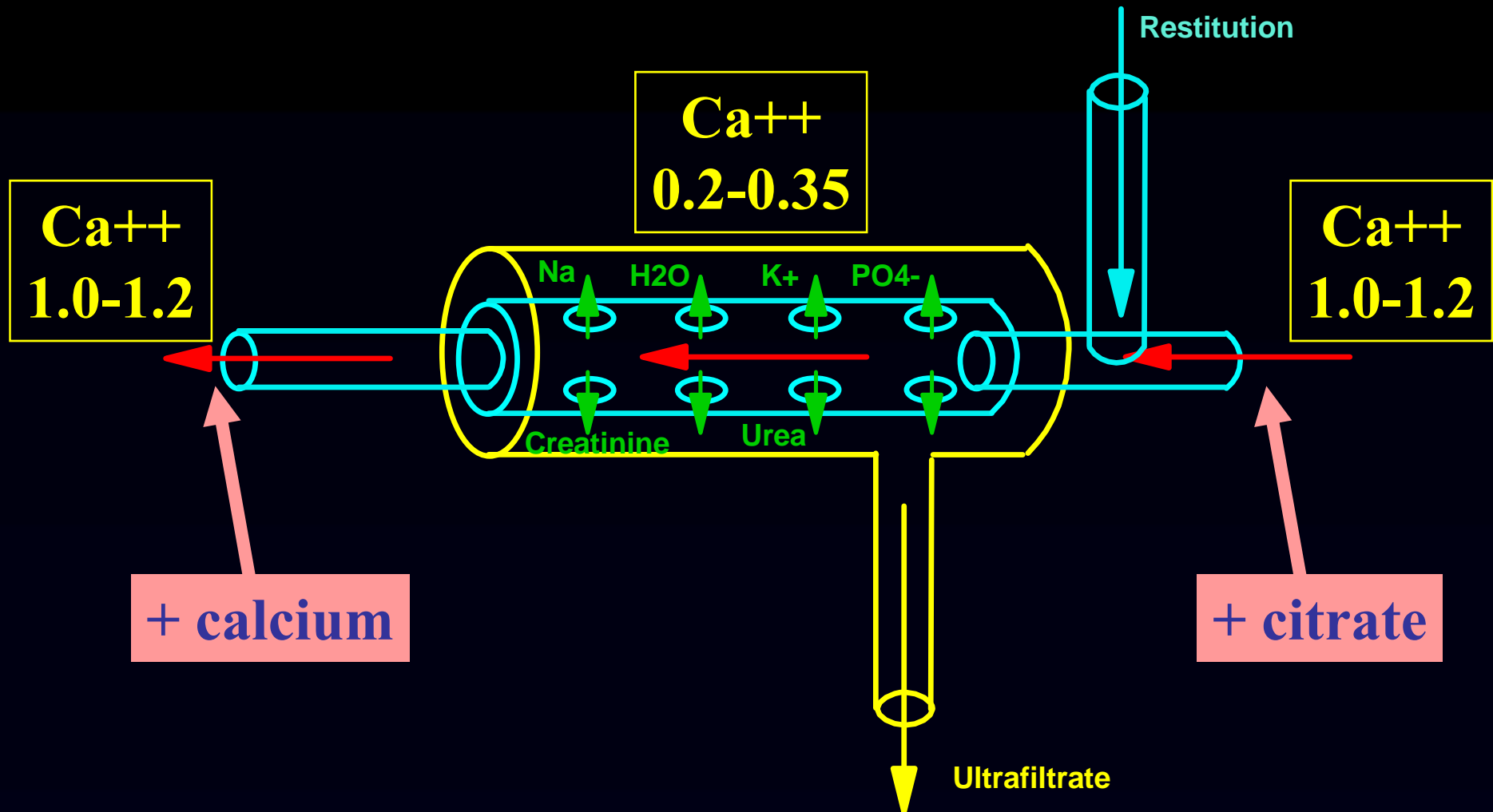


ANTICOAGULATION AU CITRATE

PRINCIPES

- **Anticoagulation régionale**
- **Filtre/lignes:** Citrate chélate le calcium => hypocalcémie locale sévère => inhibition de la coagulation et inactivation plaquettes
- **Patient:** Grandes quantités de calcium disponibles, ce qui prévient l'hypocalcémie systémique et restore les capacités de coagulation.

ANTICOAGULATION AU CITRATE



ANTICOAGULATION AU CITRATE

INDICATIONS

- **Saignement actif**
- **Risque hémorragique**
(polytrauma, saignement récent)
- **Risque si saignement survient**
(HSA, trauma crânien, T+)
- **HIT (heparin induced thrombocytopenia)***

**en association avec anticoagulation systémique*

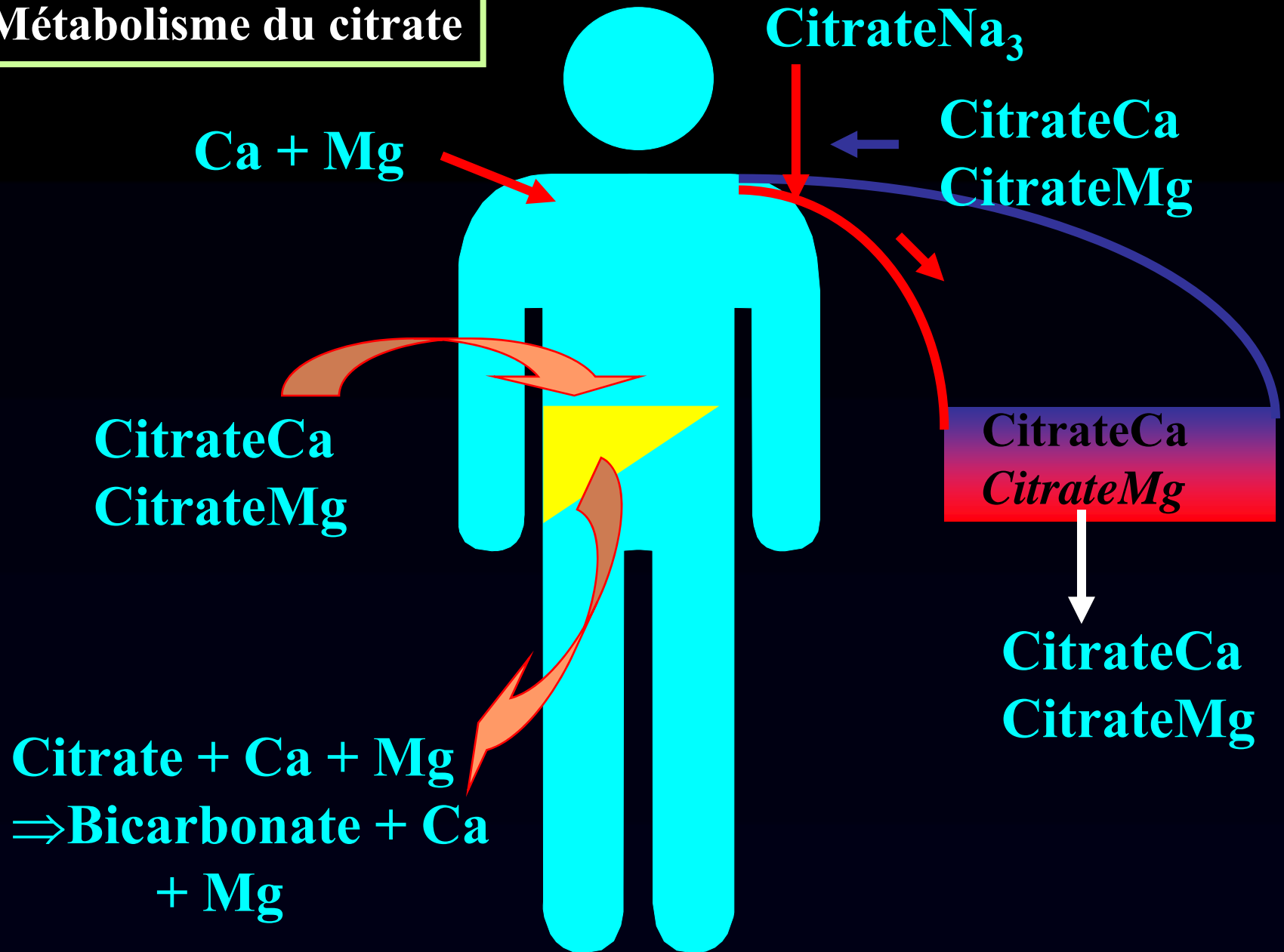
CITRATE: METABOLISME

ANTICOAGULATION AU CITRATE

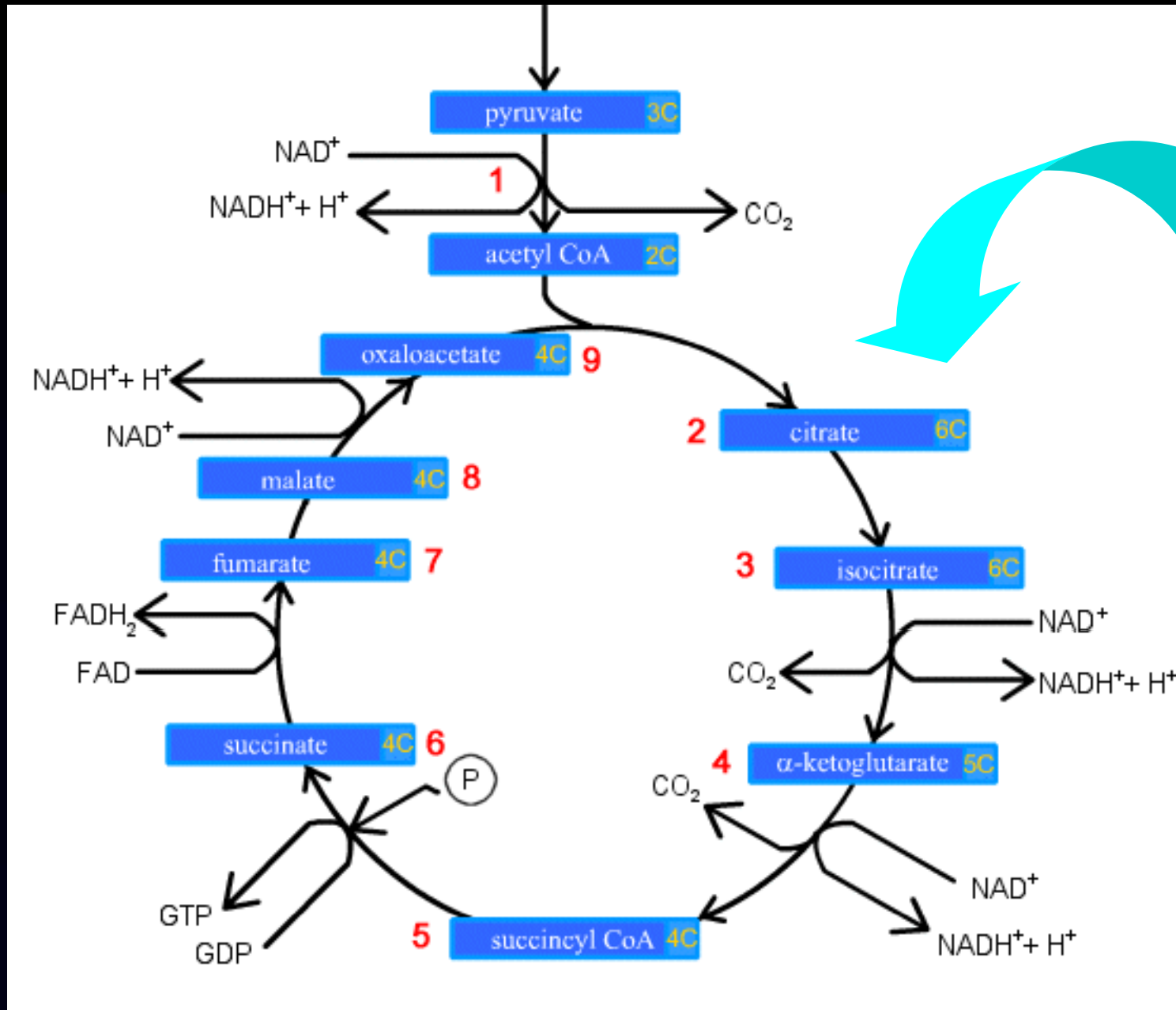
Metabolisme du citrate

- **Le citrate est transformé en bicarbonate par le foie, muscles et cortex rénal.**
- **Le citrate (chélaté au Ca ou Mg) est également éliminé au travers du filtre.**
- **L'administration de calcium et magnésium est nécessaire pour compenser les pertes via le filtre.**

Métabolisme du citrate



Cycle de Krebs



ANTICOAGULATION AU CITRATE

Les études.....

12 patients switched from heparin (39 circuits / 1274 UF hours) to citrate (56 circuits / 1400 UF hours due to development or resolution of contra-indications to heparin.

	CITRATE	HEPARIN
Bleeding (n)	3 (25%)	8 (70%)
Blood transfused (ml/h CVVH)	5.6 [2.5 – 13.0]	9.7 [5.7-15.4]
Duration CVVH (h)	91 [63-164]	66 [38-154]

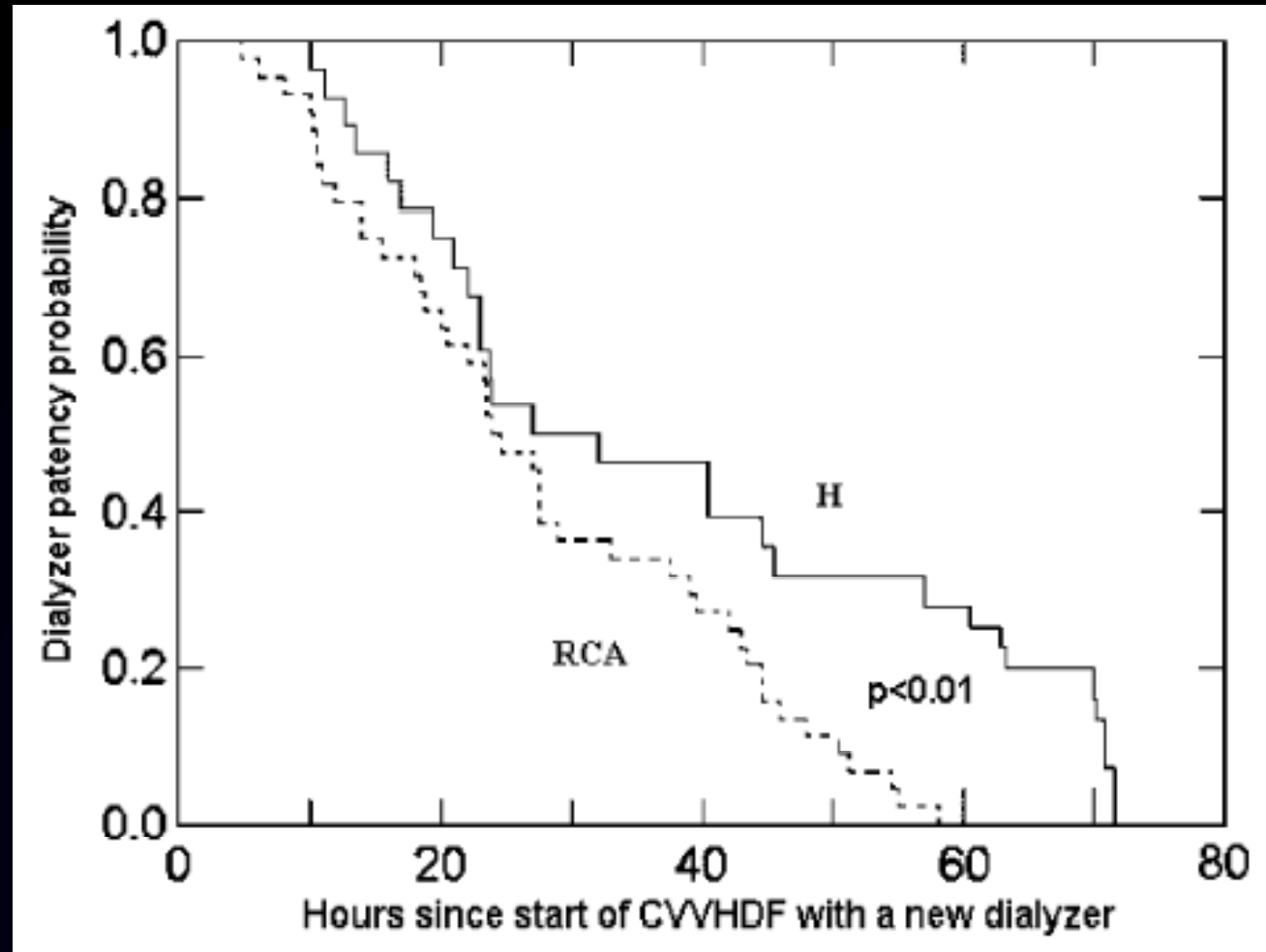
20 patients:

-Heparin 12 pts / 23 circuits

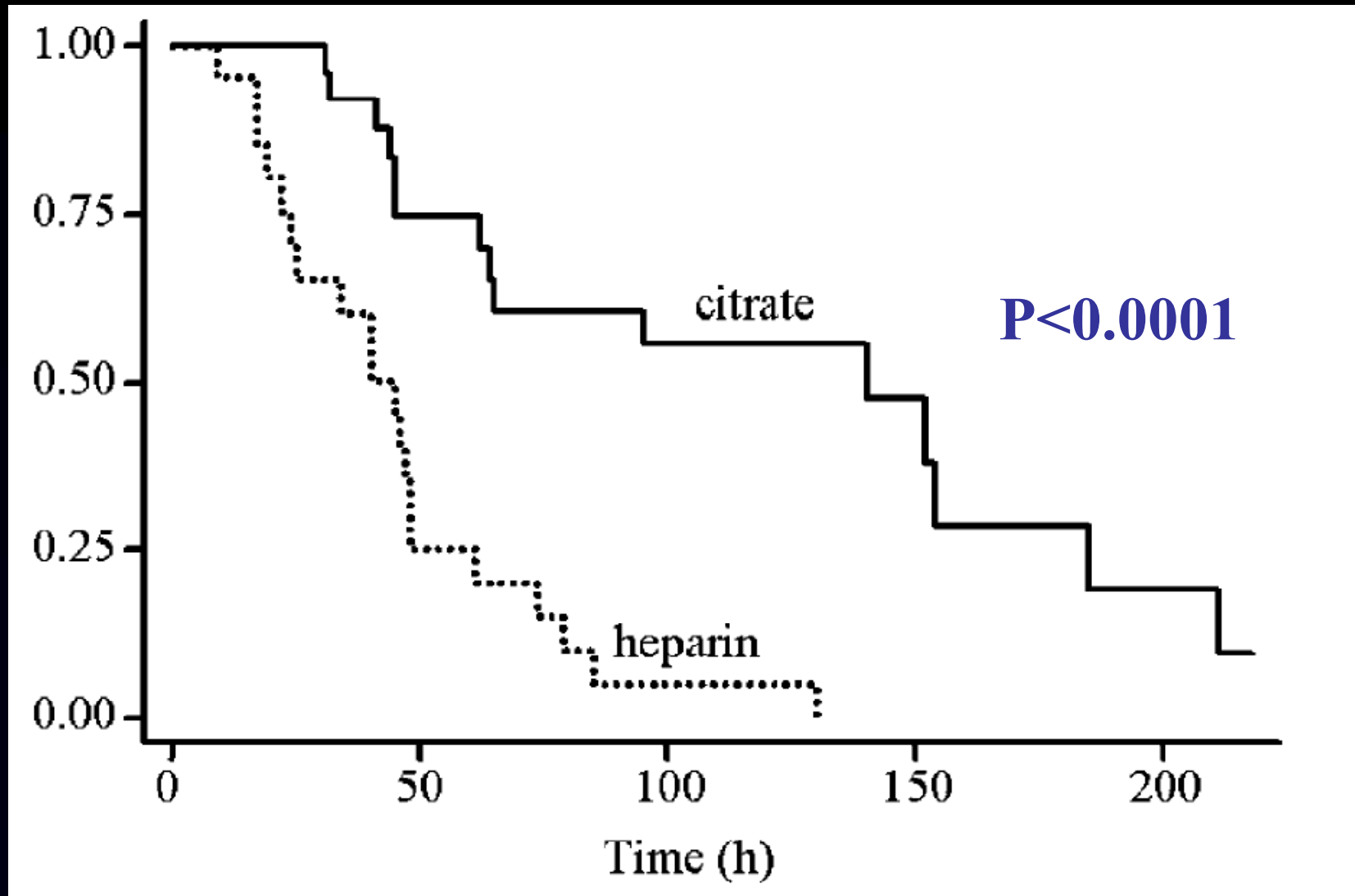
-Citrate 8 pts / 26 circuits

	CITRATE	HEPARIN
Pts transfused, n(%)	9 (38%)	15 (63%) *
Number of units transfused	0.2 [0 – 0.4]	1.0 [0-2.0] *
Hb, g/dL	9.2 [7.9-10.0]	8.0 [7.3-8.2]

=> Citrate bien toléré, moins de saignements



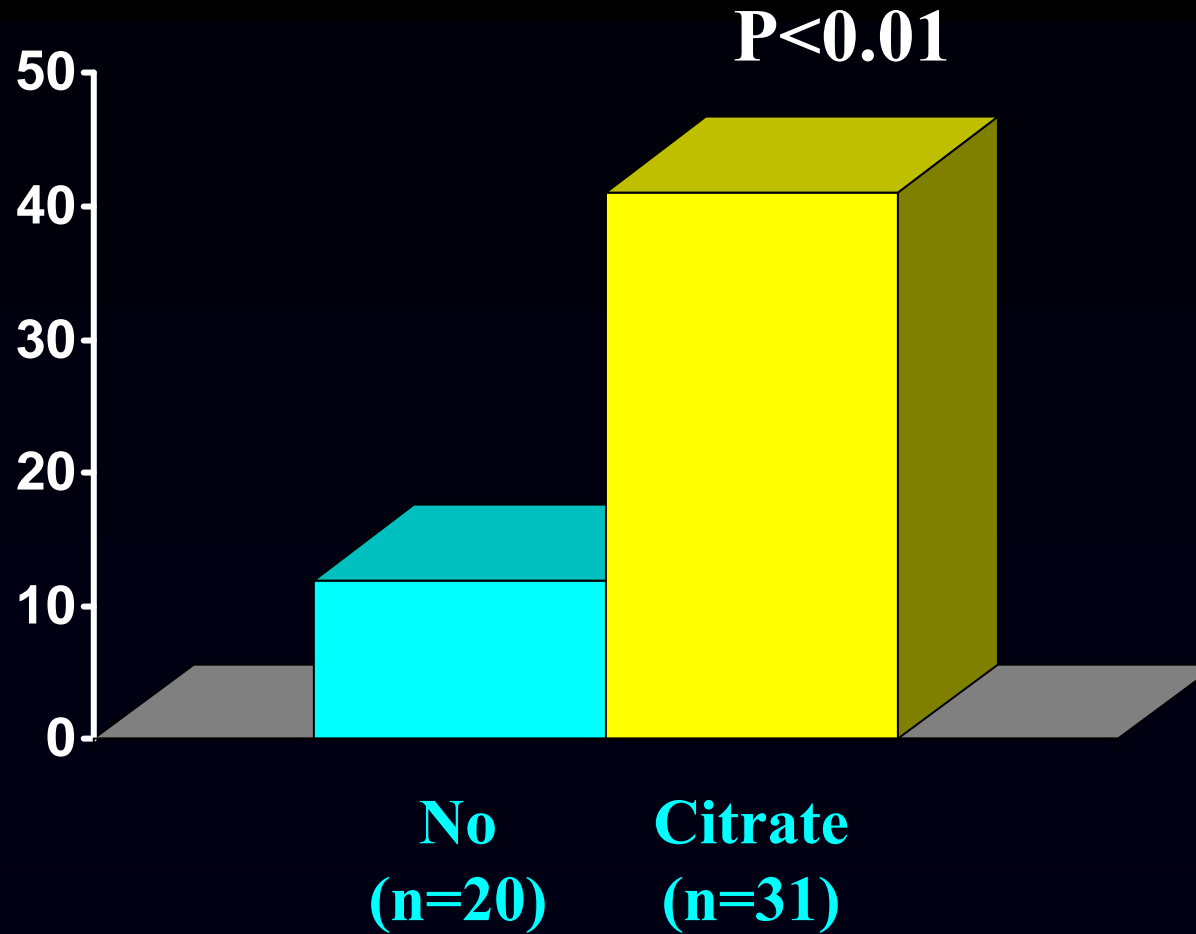
=> Demi-vie du filtre plus courte ?



=> Demi-vie plus longue !

Filter life-time

h



=> Demi-vie plus longue !

ANTICOAGULATION AU CITRATE

EFFETS METABOLIQUES

ANTICOAGULATION AU CITRATE

Métabolisme du citrate



Cycle de Krebs (CO₂ et H₂O)

ANTICOAGULATION AU CITRATE

Conséquences métaboliques



- Citrate \Rightarrow 3 mol Bicarbonate
 \Rightarrow Alcalose métabolique
- Citrate Trisodique \Rightarrow 3 mol Na
 \Rightarrow Risques d'hypernatrémie

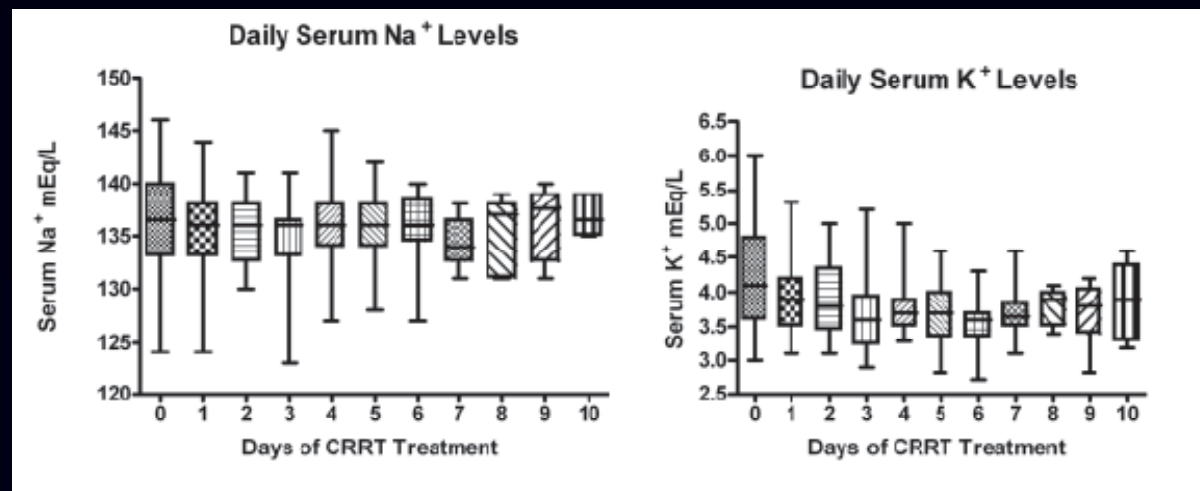
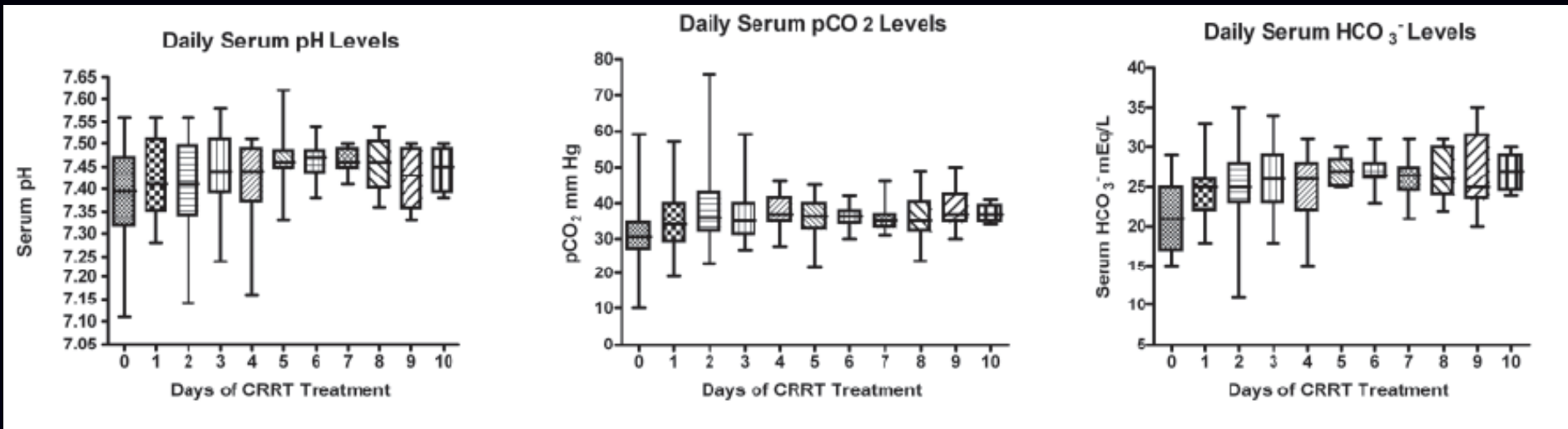
ANTICOAGULATION AU CITRATE

- Le niveau d'anticoagulation dépend de la **concentration de citrate dans le sang machine**
(but = 3-4 mmol/L)
- Les effets métaboliques sont liés à de la **quantité totale de citrate** qui est administrée au patient.

ANTICOAGULATION AU CITRATE

- **Le niveau d' anticoagulation dépend de la concentration de citrate dans le sang machine (but = 3-4 mmol/L)**
- **Les effets métaboliques sont liés à de la quantité totale de citrate qui est administrée au patient.**
- **Solutions:**
 - **Ne pas rajouter de bicarbonate**
 - **Diminuer le débit sang et la quantité de citrate (concentration de citrate constante)**
 - **augmenter hémofiltration (ou dialysat)**

CVVH 35 ml/kg 24 pts



20 patients:

-Heparin 12 pts / 23 circuits

-Citrate 8 pts / 26 circuits

	Heparin (n=23)	Citrate (n=26)
Plasma Ionized Ca (mmol/l)	1.09 (1.04–1.16)	1.10 (1.08–1.19)
Plasma urea (g/l)	0.46 (0.33–0.76)	0.37 (0.22–0.45) *
Plasma creatinine (mg/l)	13.2 (8.3–18.0)	8.8 (7.6–10.6)
Plasma bicarbonate (mmol/l)	23 (21–26)	25 (24–28) *
Arterial blood pH	7.39 (7.35–7.44)	7.39 (7.36–7.45)
Plasma Na (mmol/l)	143 (142–147)	142 (141–147)
Plasma Mg (mmol/l)	0.70 (0.65–0.87)	0.79 (0.75–0.86)
Hb (g/dl)	8.0 (7.3–8.2)	9.2 (7.9–10)

=> Citrate bien toléré

Risques associés à l'anticoagulation au citrate

- **Hypocalcémie ($\text{Ca}^{++} < 0.8 \text{ mmol/L}$)**
 - paresthésies, tétanie
 - allongement intervalle QT, torsade de pointe
 - hypotension, bas débit cardiaque, choc
- **Hypercalcémie ($\text{Ca}^{++} > 1.4 \text{ mmol/L}$)**
 - Hypertension
 - Altération conscience
 - Exacerbation lésions hypoxiques
- **Accumulation citrate**

L'accumulation de citrate est liée à un métabolisme de citrate effondré

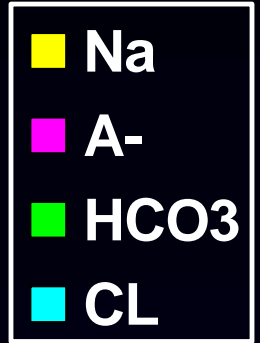
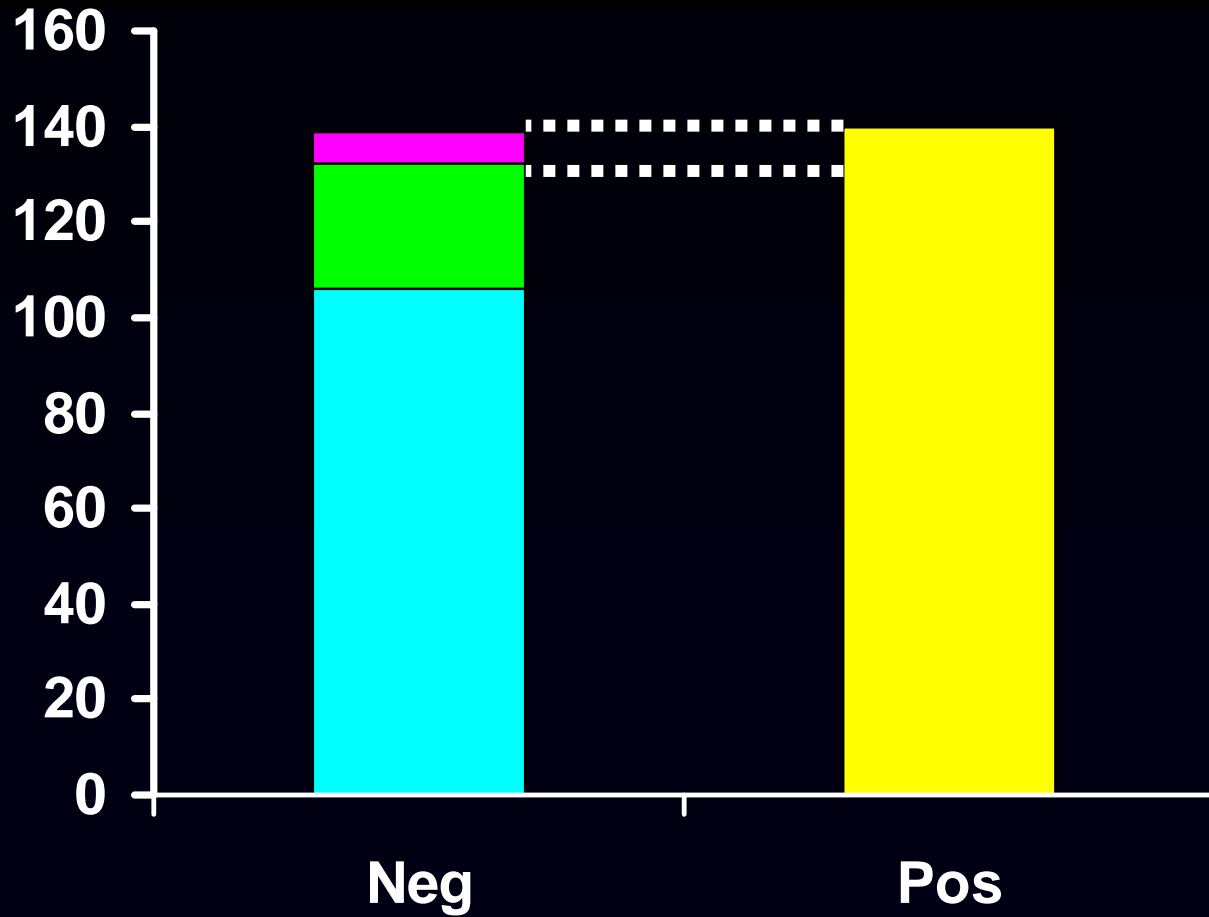
=> Acidose métabolique sévère avec trou anionique augmenté mais taux de lactate normaux.

Trou anionique (AG)

$$AG = Na - (Cl + HCO_3)$$

Physiologie

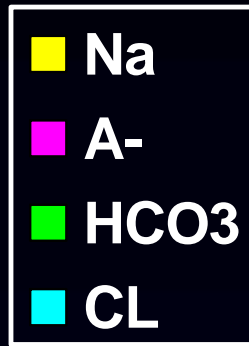
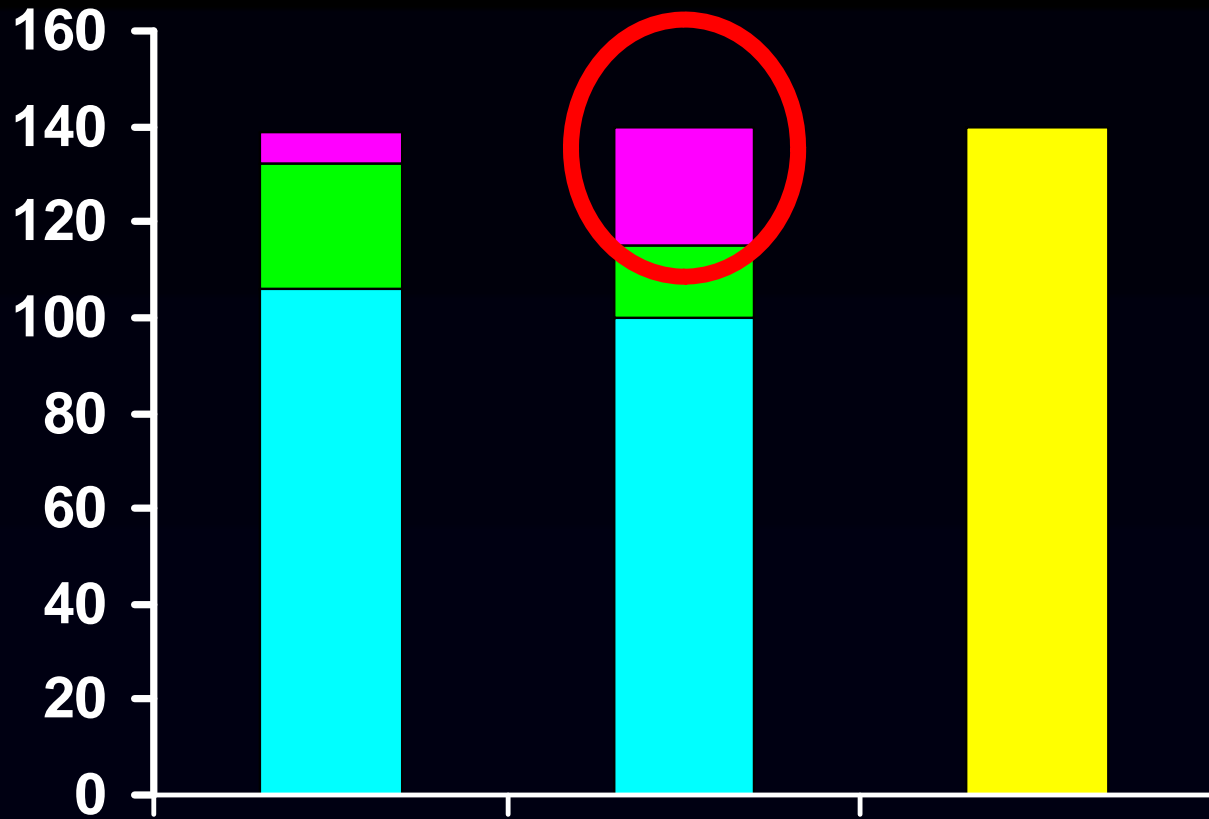
mmol/L



Trou anionique

Accumulation citrate

mmol/L



Neg

Neg

pos

(Accumulation Citrate)

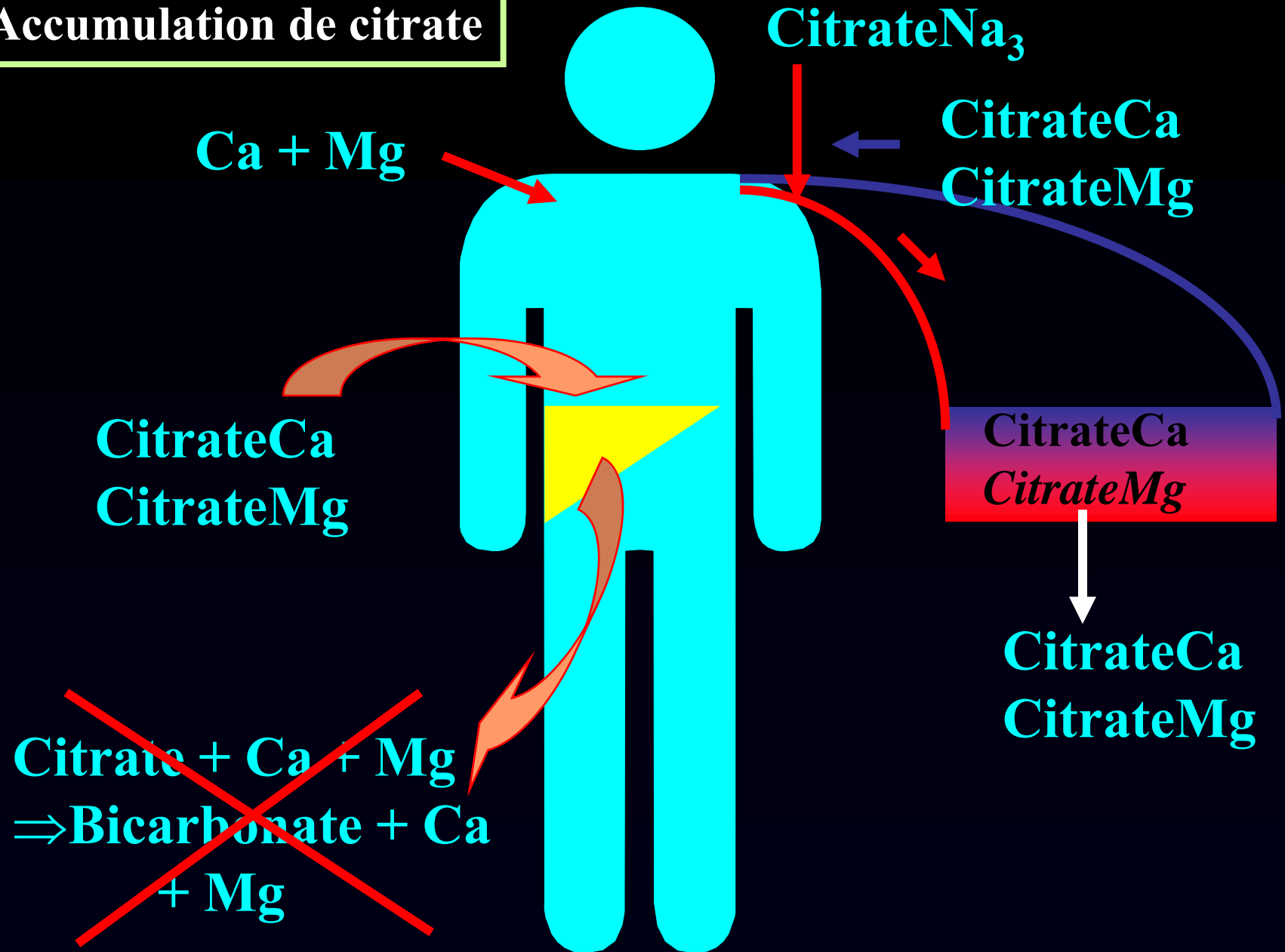
L'accumulation de citrate est liée à un métabolisme de citrate effondré

=> Acidose métabolique sévère avec trou anionique augmenté mais taux de lactate normaux.

**=> Hypocalcémie
(rare, seulement si arrêt cardiaque).**

Habituellement, l'accumulation de citrate se développe lentement et l'hypocalcémie est compensée par augmentation de l'administration de calcium.

Accumulation de citrate



$\text{Ca} + \text{Mg}$

CitrateNa_3

CitrateCa
 CitrateMg

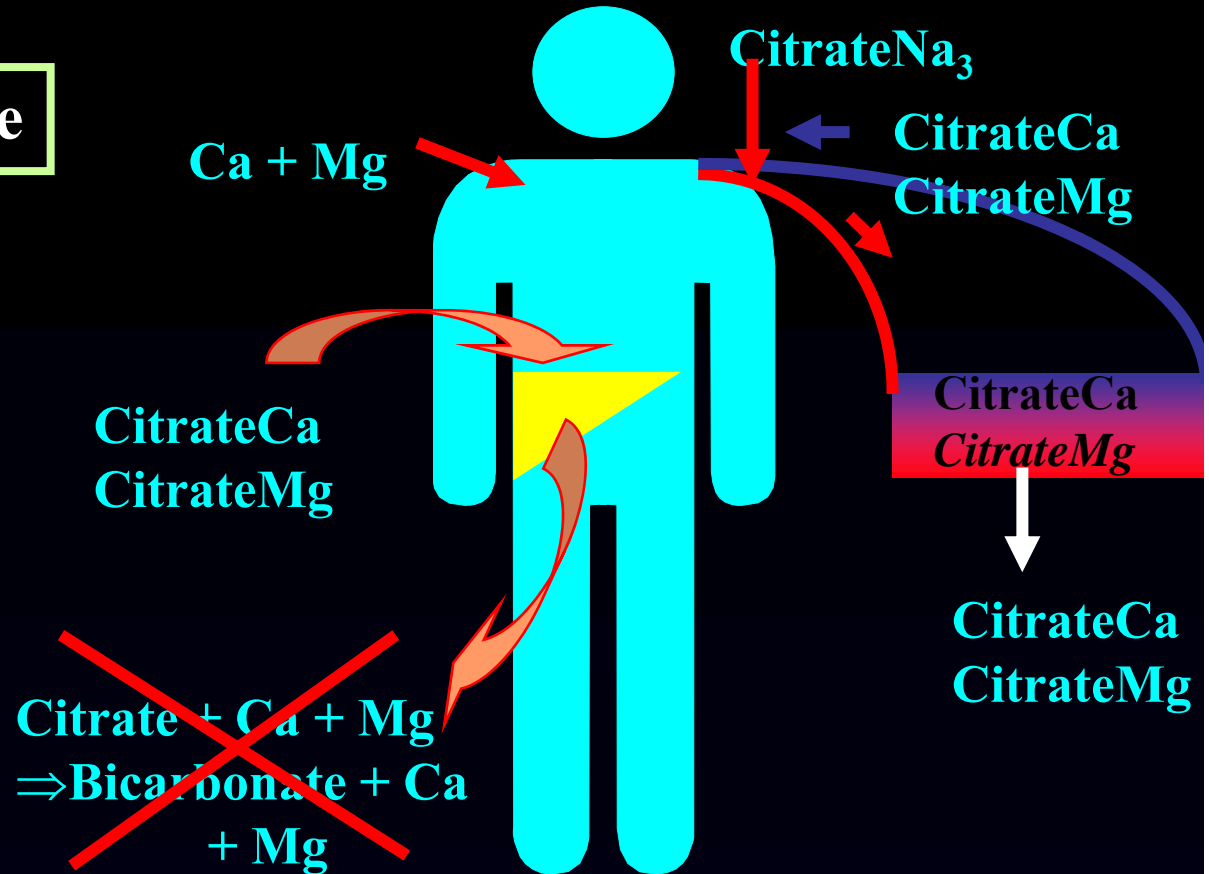
CitrateCa
 CitrateMg

CitrateCa
 CitrateMg

CitrateCa
 CitrateMg

~~$\text{Citrate} + \text{Ca} + \text{Mg}$
 $\Rightarrow \text{Bicarbonate} + \text{Ca}$
 $+ \text{Mg}$~~

Accumulation de citrate



- Perte de citrate+Ca+Mg par le filtre
- CitrateCa non métabolisé $\Rightarrow \text{Ca}^{++}$ non disponible
 \Rightarrow diminution progressive du calcium ionisé sans modification du calcium total
- Augmentation administration Ca $\Rightarrow \text{Ca}^{++}$ normal mais Ca_{tot} augmente

L'accumulation de citrate est liée à un métabolisme de citrate effondré

=> Acidose métabolique sévère avec trou anionique augmenté mais taux de lactate normaux.

**=> Hypocalcémie
(rare, seulement si arrêt cardiaque).**

=> Augmentation rapport (Ca_{tot}/Ca^{++}).

Le rapport calcique doit être mesuré pour détecter l'accumulation de citrate

⇒ Rapport calcique:

Calcium total / calcium ionisé

signes d'accumulation > 2.5

Calcium 10 mg/dl ⇒ 2.5 mmol/L

Ca ++ 1.2 mmol/L

Ca ratio = 2.5/1.2 = 2.1

Calcium (accumulation):

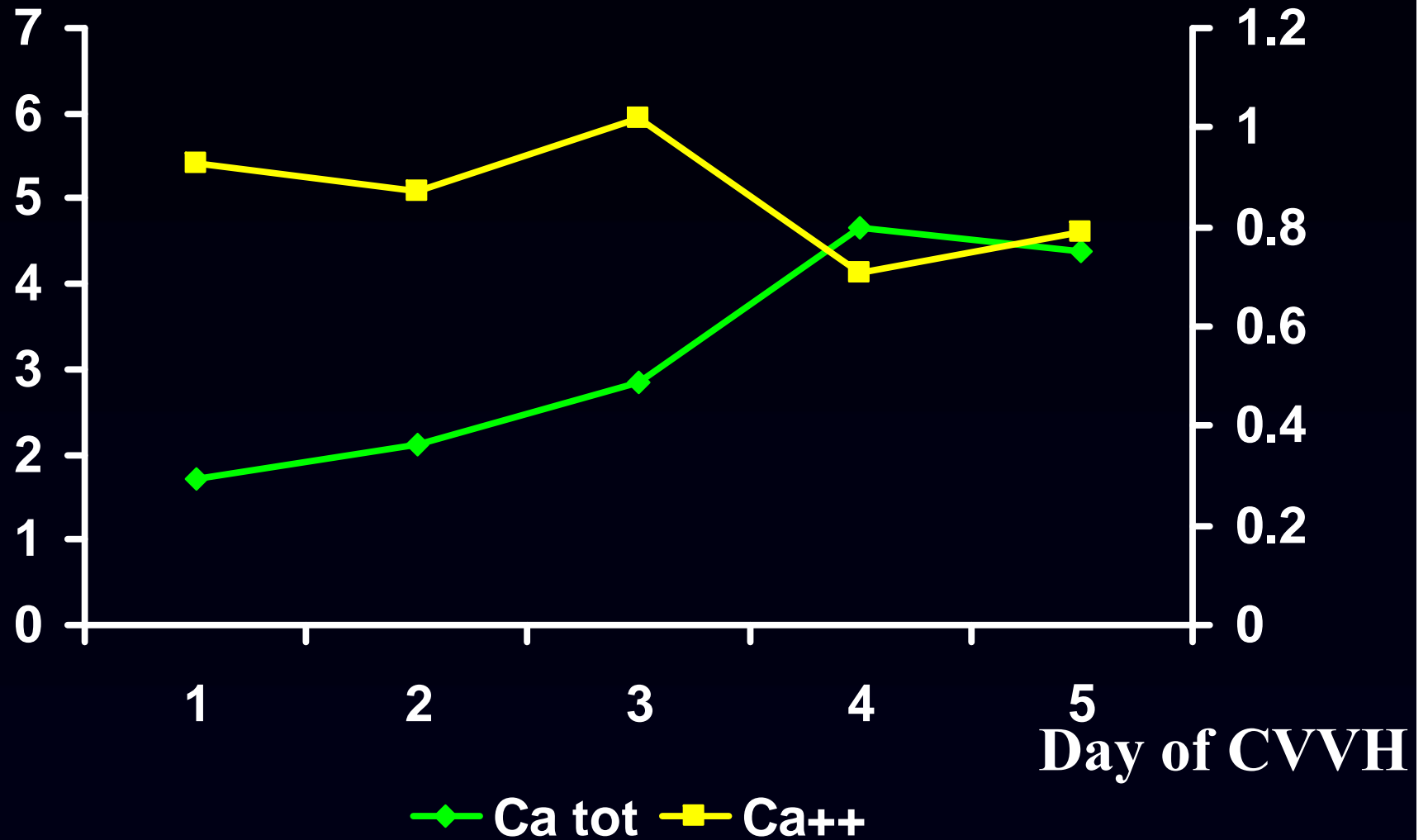
Calcium tot 13.5 mg/dl ⇒ 3.38

Ca++ 1.1

Ca ratio = 3.1

Ca tot (mmol/L)

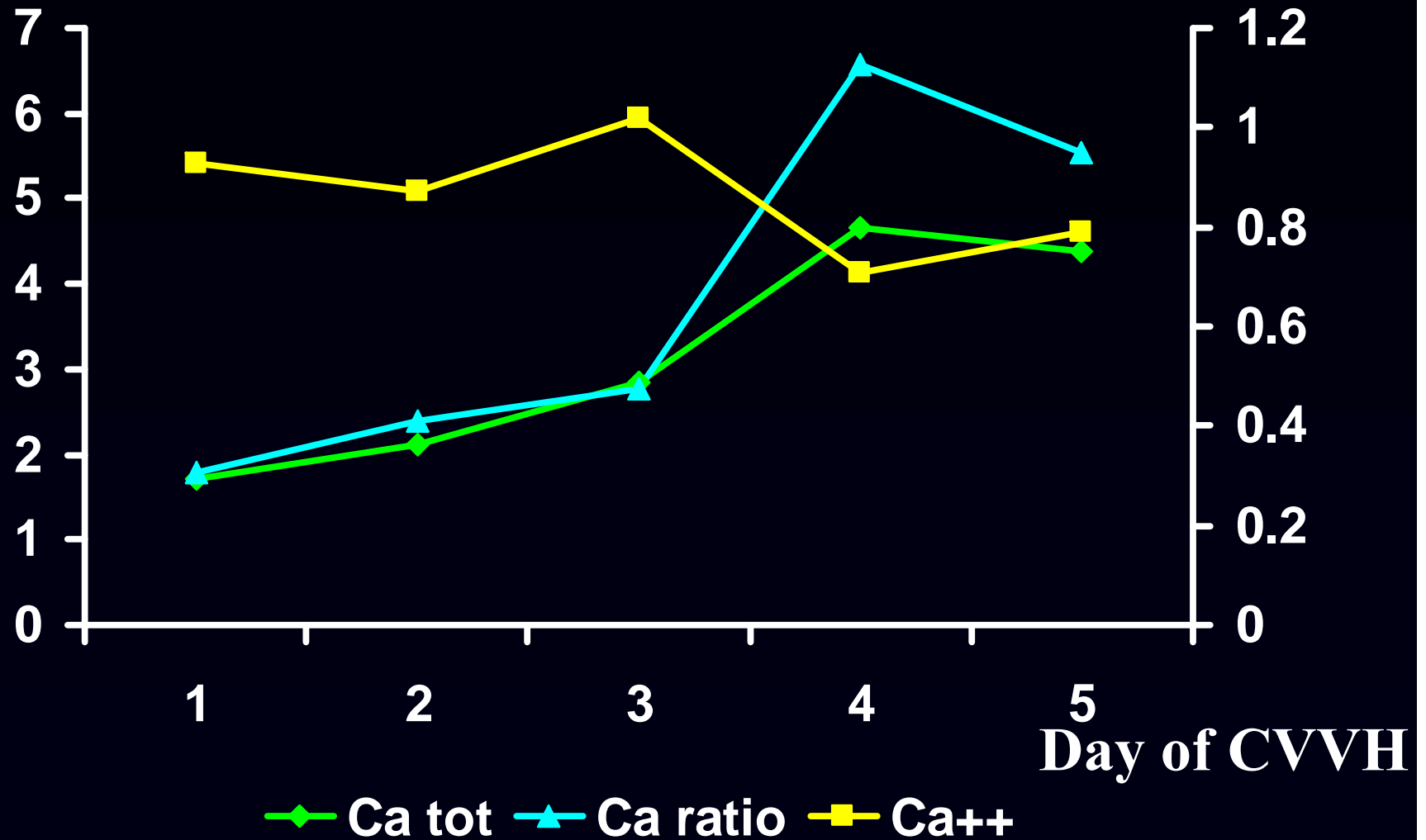
Ca ++ (mmol/L)



Ca tot (mmol/L)

Ca ratio

Ca ++ (mmol/L)



Quand y a-t-il accumulation de citrate ?

**⇒ Insuffisance hépatique:
Clairance hépatique de citrate diminuée de moitié
chez patients cirrhotiques**

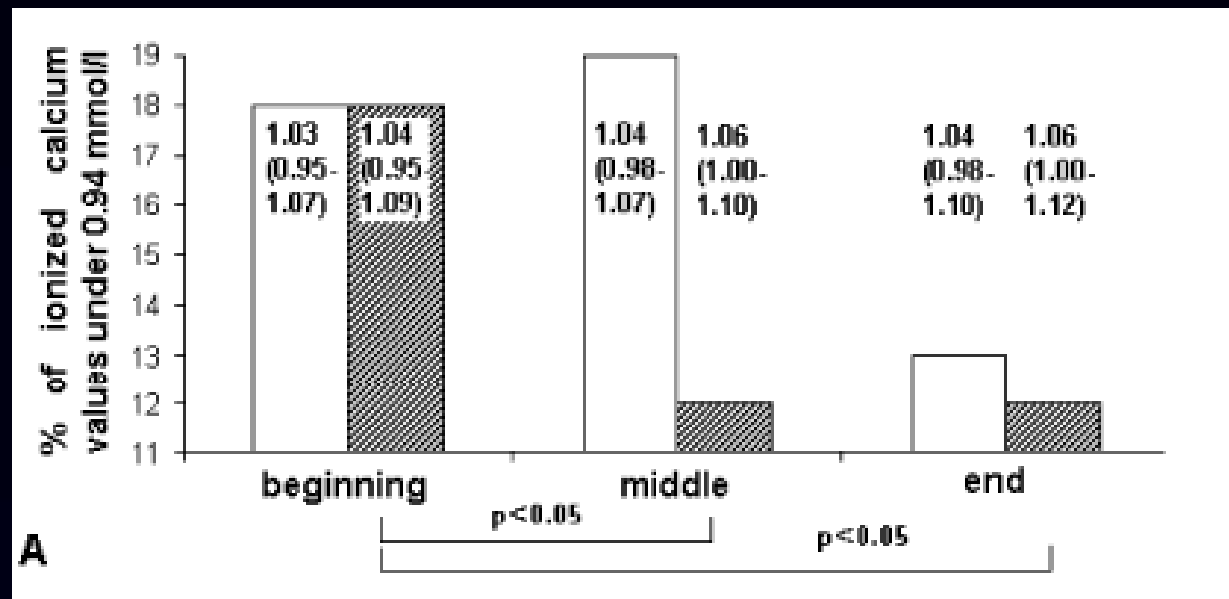
**Cependant, la clairance hépatique abaissée est
compensée par les muscles**

**⇒ Bas débit cardiaque (choc cardiogénique et
hypovolémique): hypoperfusion musculaire et
hépatique menant à une diminution drastique de la
clairance de citrate**

Citrate:
Est-ce difficile à utiliser ?

Courbe d'apprentissage

12 patients switched from heparin (39 circuits / 1274 UF hours) to citrate (56 circuits / 1400 UF hours due to development or resolution of contra-indications to heparin.



Whole group

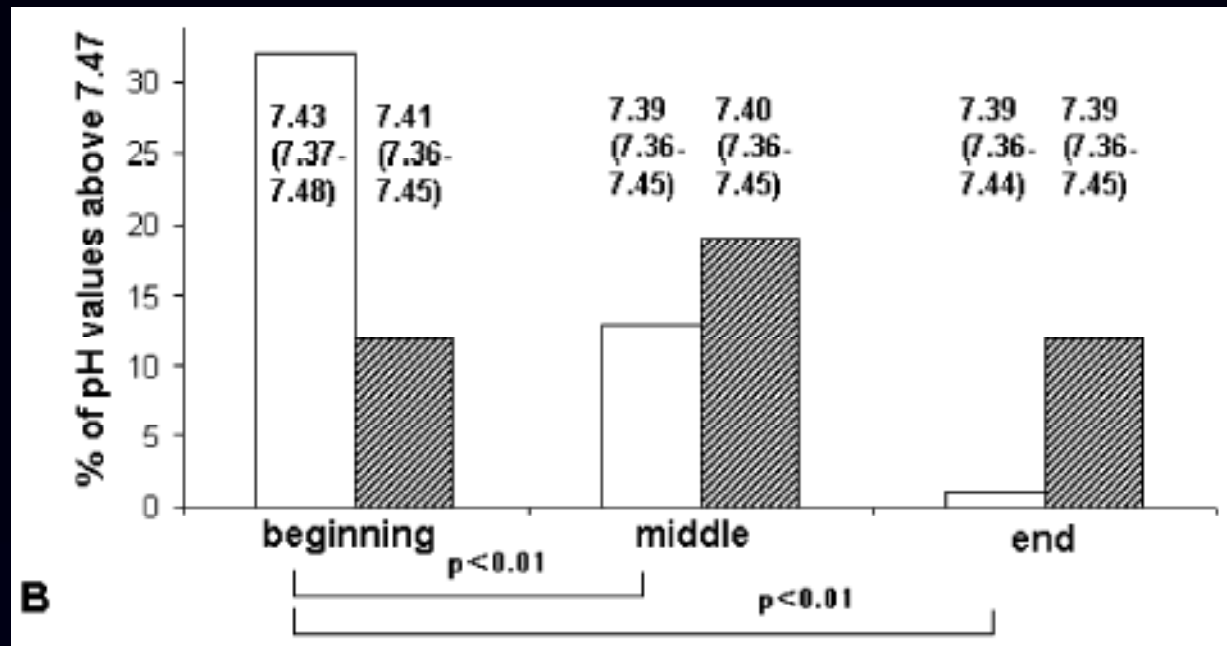
vs

1/3 patients



Courbe d'apprentissage

12 patients switched from heparin (39 circuits / 1274 UF hours) to citrate (56 circuits / 1400 UF hours due to development or resolution of contra-indications to heparin.



Whole group vs 1/3 patients

**Les modifications des débits d'hémofiltration
ou de sang machine peuvent modifier la
clairance médicamenteuse (antibiotiques).**

Post-dilution:

$$\text{Clairance m\u00e9dic (ml/min)} = Q_{uf} \text{ (ml/min)} \times S$$

Ex: Q_f 1000 ml/h = 17 ml/min

Cefazoline: Sieving 0.11 => clear 1.8 ml/min

Fluconazole: Sieving 0.88 => clear 15 ml/min

Ex: Q_f 3000 ml/h = 51 ml/min

Cefazoline: Sieving 0.11 => clear 5.6 ml/min

Fluconazole: Sieving 0.88 => clear 45 ml/min

Post-dilution:

$$\text{Clairance m\u00e9dic (ml/min)} = Q_{uf} \text{ (ml/min)} \times S$$

Pr\u00e9-dilution:

$$\text{Clairance m\u00e9dicament (ml/min)} = \\ Q_{uf} \text{ (ml/min)} \times S \times (Q_{bf} / Q_{bf+Q_{uf}})$$

Pré-dilution:

$$\text{Clairance médicament (ml/min)} = \text{Quf (ml/min)} \times S \times (\text{Qbf} / \text{Qbf} + \text{Quf})$$

Ex: Qf 1000 ml/h = 17 ml/min BF = 150 ml/min

=> Correction factor: $150/150+17 = 150/167 = 0.9$

Cefazoline: Sieving 0.11 => clear 1.62 (1.8) ml/min

Fluconazole: Sieving 0.88 => clear 13.5 (15) ml/min

Ex: Qf 3000 ml/h = 51 ml/min BF = 150 ml/min

=> Correction factor: $150/150+51 = 150/201 = 0.75$

Cefazoline: Sieving 0.11 => clear 4.2 (5.6) ml/min

Fluconazole: Sieving 0.88 => clear 33.5 (45) ml/min

ANTICOAGULATION AU CITRATE

Les différentes solutions

Les différentes solutions

- **Solution concentrée de citrate trisodique (30%, représentant 1000 mMol/l)**
- **Solution diluée (citrate trisodique 10 mMol/l + acide citrique 2 mMol/l) (Prismocitrate, Hospal).**
- **Solution diluée (4% citrate trisodique, représentant 133 mMol/l) (Fresenius).**

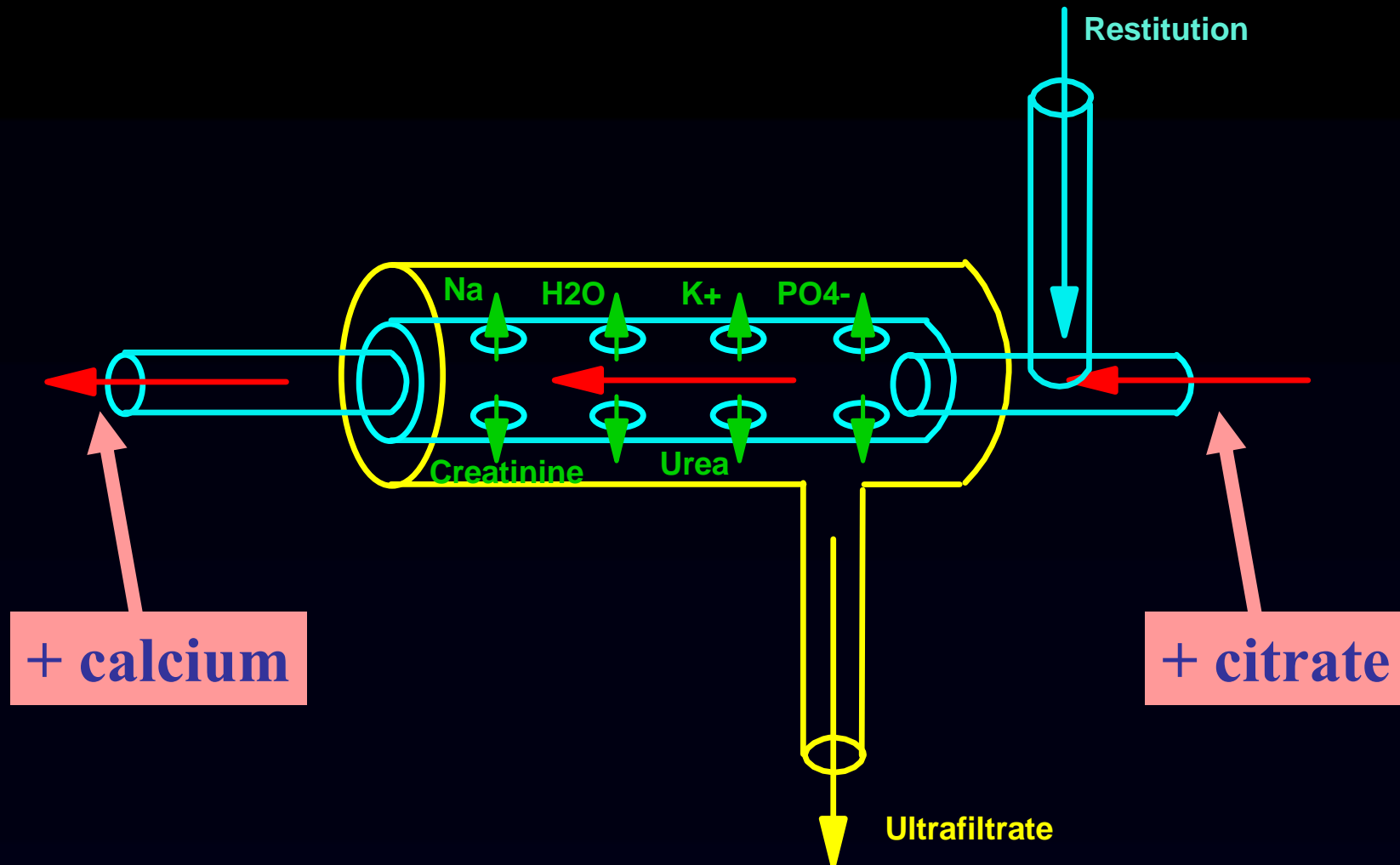
Solutions diluées ?

- **L'avantage potentiel de ces solutions:**
 - **couplage avec pompes sang et hémofiltration**
 - **moins de risques d'alcalose et hypernatrémie (?)**

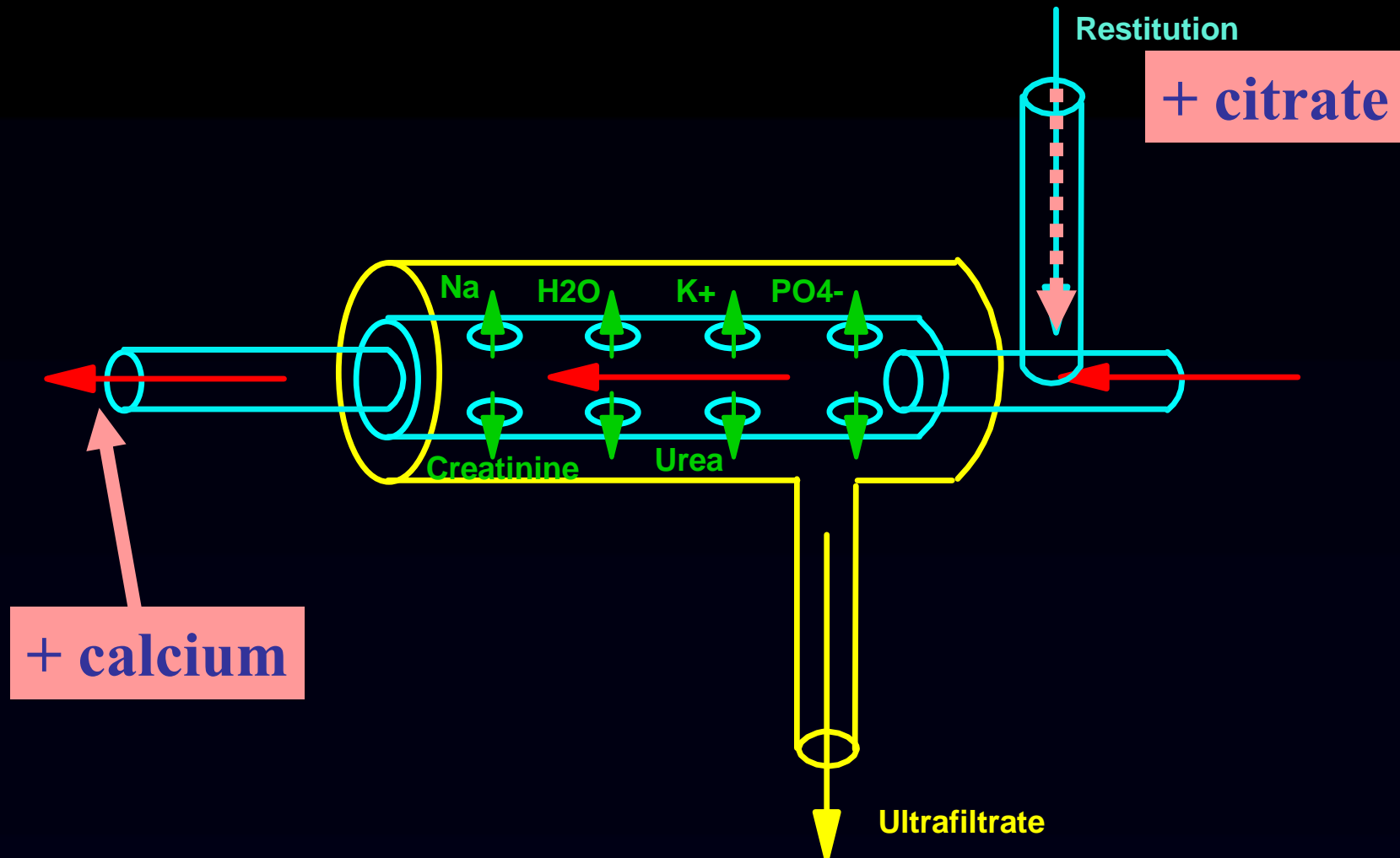
Couplage pompe citrate et autres pompes

Le couplage des pompes d'administration du citrate avec les autres pompes (hémofiltration / sang) prévient les risques d'administration de citrate directement au patient lors de l'arrêt de celles-ci.

ANTICOAGULATION AU CITRATE



ANTICOAGULATION AU CITRATE



ANTICOAGULATION AU CITRATE

Les liquides d'hémofiltration et de dialysat doivent être sans calcium (ce permet de limiter la quantité de citrate à administrer, et donc les risques d'accumulation de citrate ou les effets métaboliques indésirables).

ANTICOAGULATION AU CITRATE

Réglages

Réglages initiaux (1)

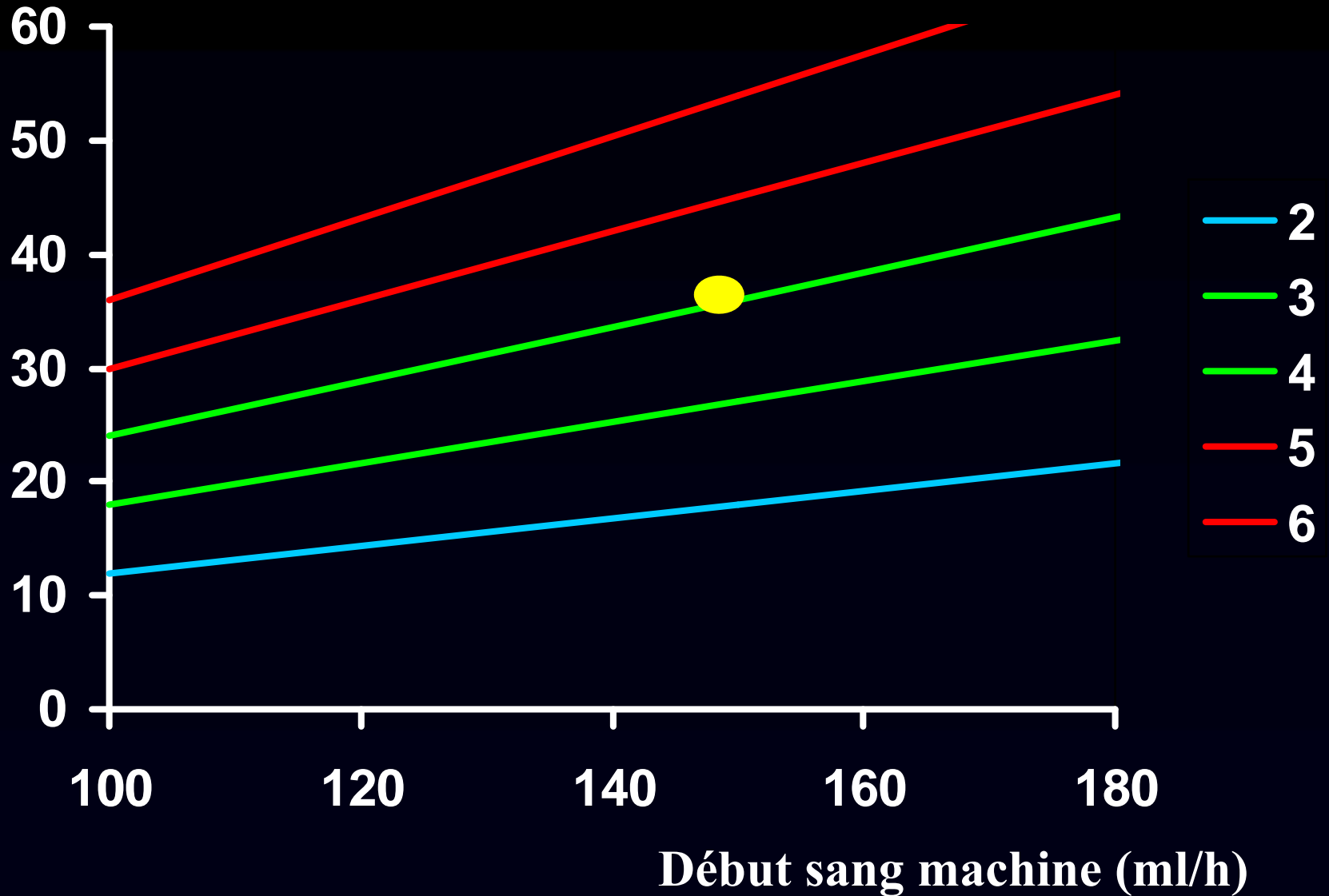
- Réglages initiaux: - sang 130 / 150 ml/h
 - hémofiltration (prédil)
2500 ml/h
 - calcium 0.6 g/h
 - citrate (but: concentration citrate
~4 mMol/l)
 - solution concentrée 35 ml/h
 - solution diluée 2500 ml/h

Réglages initiaux (2)

- Réglages initiaux: - sang 130 / 150 ml/h
 - hémofiltration (prédil)
2500 ml/h
 - calcium 0.6 g/h
 - citrate (but: concentration citrate
~4 mMol/l)
 - solution concentrée 35 ml/h
 - solution diluée 2500 ml/h
 - Adjonction dialysat si nécessaire (pour contrôle métabolique)

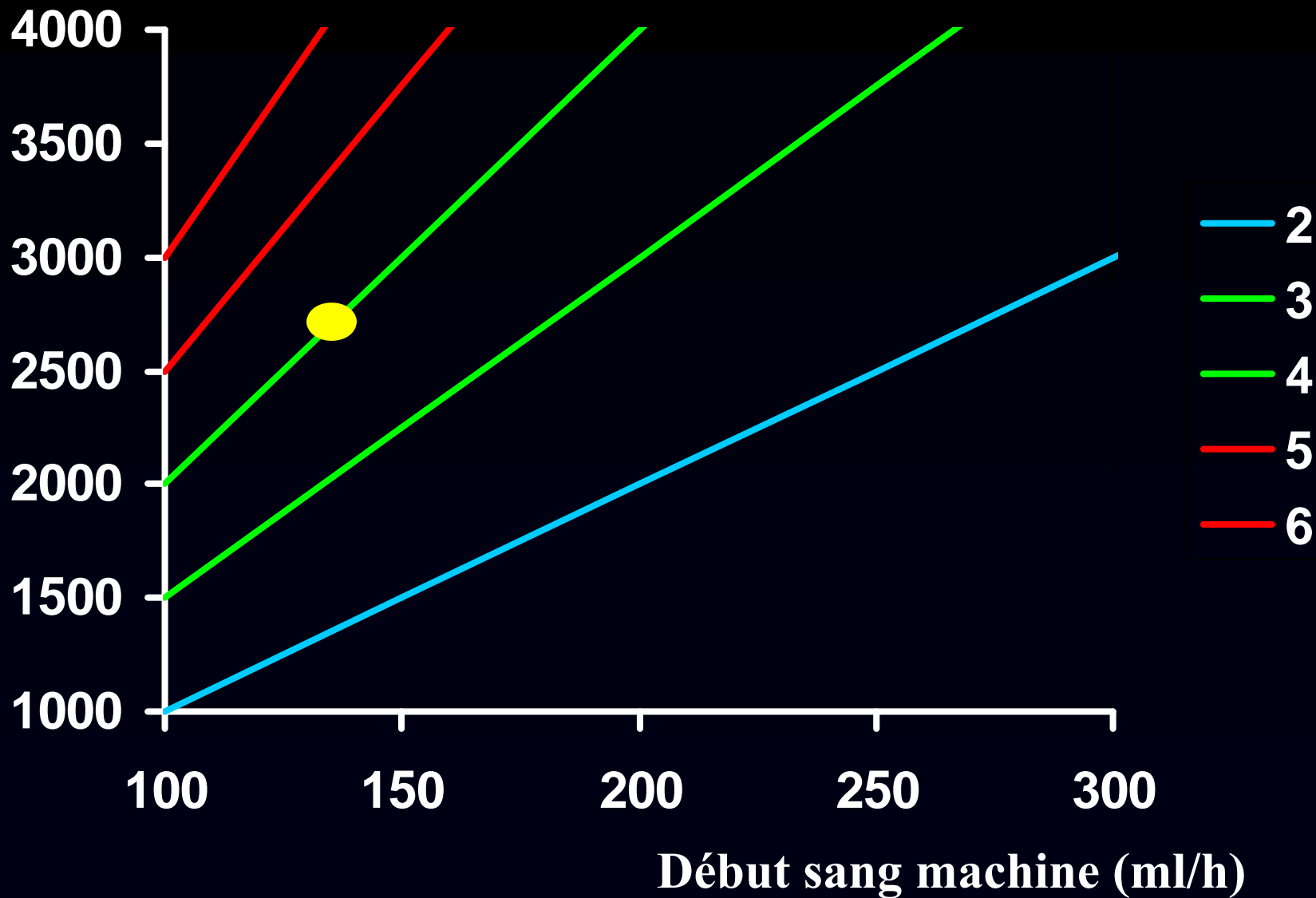
CONCENTRATION CITRATE ET DEBIT SANG

Solution citrate 1 mmol/ml, (ml/h)



CONCENTRATION CITRATE ET DEBIT SANG

Prismocitrate 12 mmol/l; (ml/h)



Réglages: adaptations

- Les débits de calcium et de la solution de citrate sont adaptées* afin de maintenir le Ca^{++} filtre $< 0.35 \text{ mMol/L}$ et le Ca^{++} patient entre 1.0 et 1.3 mMol/l .
- Si nécessaire, le bicarbonate (35 mEq/l) peut-être rajouté au dialysat et/ou liquide d'hémofiltration.
- La balance liquidienne est ajustée en fonction du statu hémodynamique.

*Monchi et al ICM 30:260;2004

ADAPTATION DEBITS

CALCIUM

Patient: Ca^{++} entre 1.0 and 1.3 mM/L.

Si > 1.3 mM/L : diminuer CaCl_2 de 25%

Si < 1.0 mM/L

-ET Ca^{++} filtre > 0.3 : augmenter CaCl_2 de 25%

-ET Ca^{++} filtre < 0.3 : diminuer citrate de 25%

Filtre: $\text{Ca}^{++} < 0.35$ mM/L.

Si > 0.35 mM/L et Ca^{++} patient < 1.3 mM/L

=> augmenter citrate de 25%

Mesures ttes les 4h

Signes d'accumulation de citrate

⇒ **Augmentation ratio calcique:**

$$\text{Calcium total (mmol/l)} / \text{ca}^{++} > 2.5$$

⇒ **Acidose métabolique non expliquée: non lactique et avec trou anionique élevé.**

Solutions?

- **modérée:** diminuer citrate et sang machine
- **sévère:** considérer arrêt anticoagulation citrate

Mesures AG ttes 4h, Catot ttes 12h

ADAPTATION DEBITS

SODIUM

Entre 135 and 145 mEq/L.

Si > 145 et acidose: augmenter UF de 25 %

Si > 145 et alcalosis (BE > +5)

**stop bicarbonate (si présent) puis
augmenter UF de 25%**

Si < 135 ajouter NaCl 70 mEq par poche (5L)

Mesures ttes 4h

ADAPTATION DEBITS

Base excess (SBE)

entre -5 et +5 .

Si BE > +5 et Na < 135 augmenter UF de 25 %

Si BE > +5 et Na > 145

Stop bicarbonate (si présent) puis
augmenter UF de 25%

Si BE < -5 ajouter bicarbonate 100 mEq/ 5 L
(! Risque d'hypernatrémie)

Mesures ttes 4h

ADAPTATION DEBITS

MAGNESIUM*

Mg ionisé (Mg^{++}) difficile à mesurer, le Mg tot peut ne pas refléter Mg^{++} (on dose également Mg lié au citrate)

Mg administration: 0.2g/h (~5g/jour)

Si Mg tot > 3 mg/dl (1.2 mmol/l): Stop Mg

**Si Mg tot < 1.5 mg/dl (<0.6 mmol/l):
augmenter Mg de 20%**

**Si Mg tot <1.0 mg/dl (< 0.4 mmol/l):
bolus 1g en 30 min + augmenter de 20%**

Measures ttes 24h

*** facultatif**

ANTICOAGULATION AU CITRATE

USI Erasme

**Expérience locale
(une étude randomisée)**



OBSERVED FLOWS

	CONCENTRATED (n=20)	DILUTED (n=20)
Blood flow, ml/min	150 [150-150]	130 [130-143]**
Citrate flow, ml/min	39 [35-44]	2500 [2500-3025]
Hemofiltration rate, ml/h	2650 [2650-2650]	-
Dialysate flow, ml/h	1500 [1500-1500] (n=15)	1500 [1500-1500] (n=13)
Fluid withdrawal, ml/h	100 [0-238]	100 [0-200]
Calcium, g/h	0.9 [0.8-1.0]	0.9 [0.8-1.1]

BIOLOGIC VARIABLES

	CONCENTRATED (n=20)	DILUTED (n=20)
pH	7.44 [7.40-7.47]	7.37 [7.31-7.39]**
SBE mM/L	4.0 [3.0-5.2]	-4.0 [-8.0- -2.9]**
Sodium mEq/L	141 [139-143]	136 [132-138]**
Ca ⁺⁺ blood mM/L	1.16 [1.10-1.18]	1.16 [1.08-1.18]
Ca ⁺⁺ filter mM/L	0.26 [0.23-0.27]	0.24 [0.23-0.27]

** p<0.01 vs concentrated

FILTER LIFESPAN

	CONCENTRATED	DILUTED
Treatment duration, h	105 [38-230]	116 [27-312]
Number of filters, n	3 [1-5]	2 [1-4]
Filter lifespan, h	36 [26-53]	52 [23-77]

P=ns

BIOLOGIC DEVIATIONS

	CONCENTRATED	DILUTED
pH \geq 7.50, n	14	4 **
pH \leq 7.30, n	9	17 *
Na \geq 150 mEq/L, n	9	1 **
Na \leq 130 mEq/L, n	1	6

* p<0.05 and ** p<0.01 vs concentrated

ADDITIONAL INTERVENTIONS

CONCENTRATED

DILUTED

Dialysate

15

13

Bicarbonate

6

16 **

Sodium

0

4 *

* $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ vs concentrated

CONCLUSIONS

- **L'anticoagulation régionale au citrate est une méthode sûre et efficace.**
- **Des dosages sanguins répétés sont indispensables afin de s'assurer de l'absence d'accumulation de citrate et pour adapter les divers débits.**
- **Le contrôle métabolique peut être relativement aisément obtenu mais l'addition d'un dialysat et l'utilisation de hauts débits d'hémofiltration peuvent être nécessaires.**

ANTICOAGULATION AU CITRATE

USI Erasme, OCT 2007

Indications:

Saignement ou risque élevé de saignement
Pathologies intracrâniennes (T+, HSA, trauma)
(HIT)

Exclusion:

Très bas débit cardiaque

