

Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 232–239

doi: 10.1093/ndt/gfq575

Advance Access publication 27 September 2010

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

Background

- IRA aux SI = mortalité élevée (> 50%)
 - L'hémodiafiltration continue est préférée aux méthodes intermittentes (contrôle volume + AB), mais pas de consensus à ce jour
 - Nécessite une anticoagulation
 - L'anticoagulation systémique représente un risque de saignements ou de TIH
-

Rationnel

- Le citrate permet une anticoagulation extra-corporel et non systémique via chélation du calcium ionisé
- Effet tampon via métabolisme hépatique
(1 molécule Citrate → 3 molécules HCO₃⁻)
- Effet bénéfique en terme de mortalité hospitalière et à 3 mois

Citrate anticoagulation for continuous venovenous haemofiltration. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M et al. *Crit Care Med* 2009; 37: 545–552

Cependant...

- Risque de déséquilibre iatrogène sur le métabolisme
 - calcique
 - acido-basique
 - sodé (citrate de trisodium)
-

Design

- Etude prospective, multicentrique, randomisée, open label, approuvée par un comité d'éthique
 - 9 centres universitaires / académiques allemands
 - Consentement éclairé obtenu par le patient, ou par un représentant légal (éventuellement désigné par un juge)
-

Critères d'inclusion

- > 18 ans
 - IRA et indication à une épuration extrarénale
 - Surcharge non corrigée par diurétiques malgré hémodynamique adéquate et créatininémie > 106.08 $\mu\text{mol/l}$
 - Créat > 221 $\mu\text{mol/l}$ ou Urée > 8.3 mmol/l
 - K^+ > 5.5 mmol/l en raison d'une oligurie
 - Ventilation mécanique
 - Monitoring invasif de la TA
 - Pas d'épuration extraténale initiée au moment de l'inclusion
-

Critères d'exclusion

- ATCD de TIH
- Nécessité d'une anticoagulation à l'Héparine avec PTT > 20% N (avant l'inclusion)
- Alcalose métabolique (pH > 7.5 et BE > 4 mmol/l)
- Patients dialysés chroniques
- Grossesse ou allaitement
- Participation préalable dans cette étude
- Participation dans une autre étude dans les 3 derniers mois

/!\ La fonction hépatique n'étant pas un critère

Composition des solutions:

Table 2. Composition of the study solutions HF-Citrate and HF-Bicarbonate

	HF-Citrate	HF-Bicarbonate
Sodium (mmol/L)	140	140
Potassium (mmol/L)	2.0	2.0
Calcium (mmol/L)	–	1.5
Magnesium (mmol/L)	0.75	0.5
Chloride (mmol/L)	104.7	111
Citrate (mmol/L)	13	–
Bicarbonate (mmol/L)	–	35
Glucose (g/L)	1	1
Theoretical osmolality (mosmol/L)	266	296
pH value	6.5–7.8	7.25–7.45

42ml/kg/h

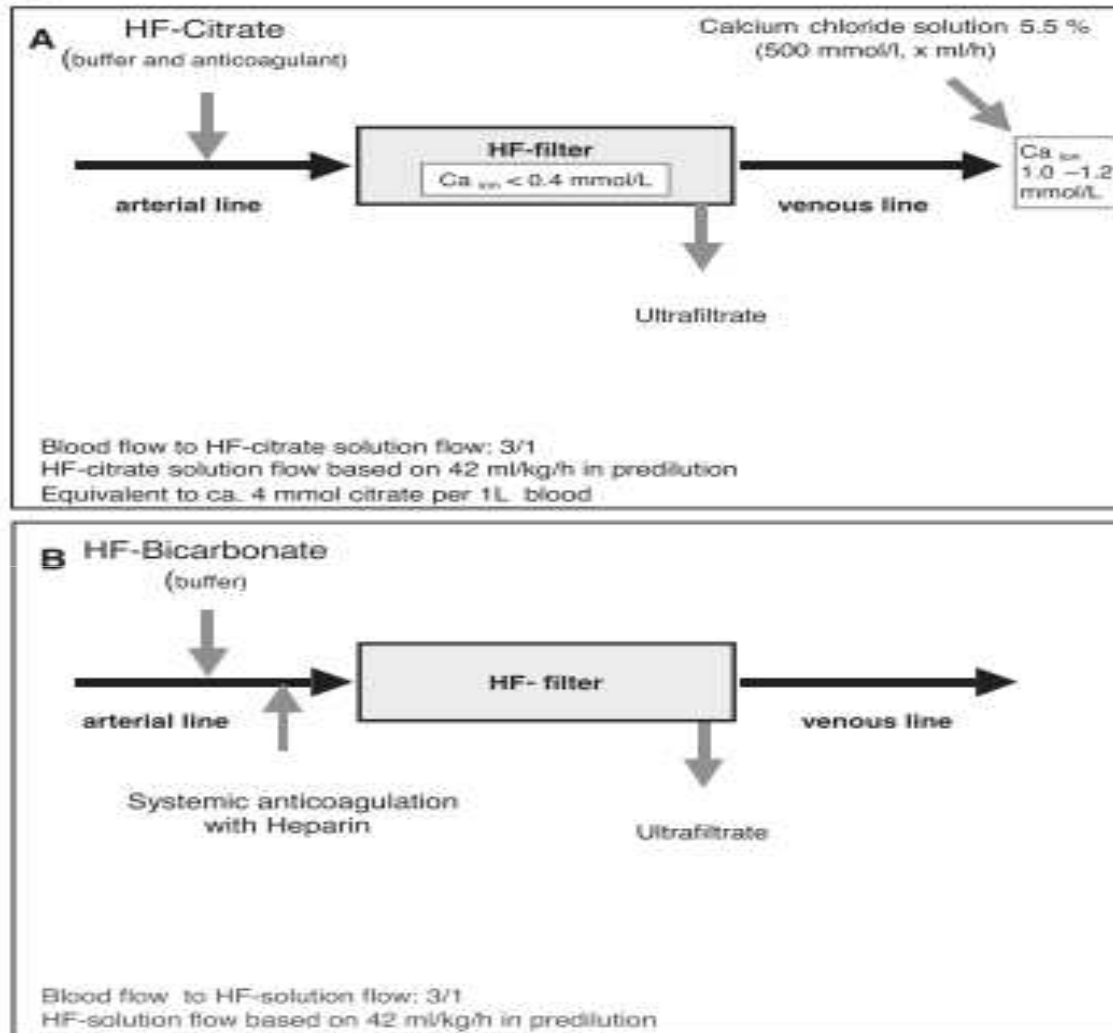


Fig. 1. CVVH circuit with HF-Citrate (A) and HF-Bicarbonate (B).

But de l'étude

- **Outcome primaire:**

- Efficacité HF-Citrate vs HF-Héparine en se basant sur l'état acide-base à J3 et plus

- **Outcomes secondaires:**

- a) d'efficacité:

- contrôle urémie
- anticoagulation

- b) de sécurité:

- mortalité
 - TIH
 - év. hémorragiques
 - homéostasie calcium
-

Méthode

2 Phases:

1) Phase de traitement:

Poursuite du traitement jusqu'au

- Décès
- Récupération fonction rénale
- Switch pour une autre méthode d'EER

2) Phase de follow-up:

stop CCVHF --> sortie des SI mais max 30 jours

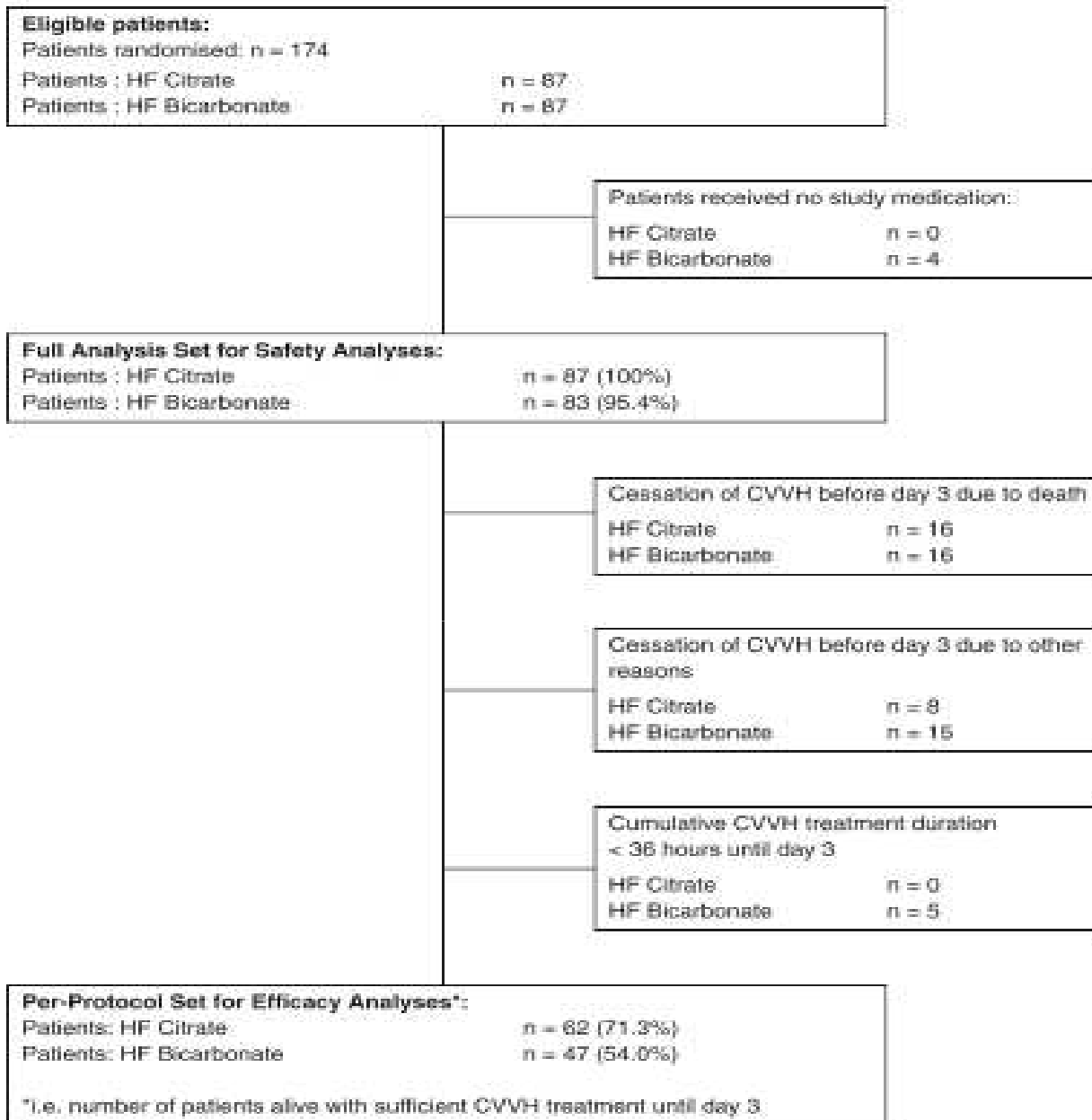


Fig. 1. Patient recruitment and analysis sets.

Table 3. Patient characteristics at baseline

Characteristic	HF-Citrate	HF-Bicarbonate
Total (<i>n</i>)	87	83
Gender (<i>n</i> , male)	57 (65.5%)	59 (71.1%)
Age (years)	61.72 (15.29)	65.11 (12.46)
Ethnic group (<i>n</i> , Caucasian)	85 (97.7%)	81 (97.6%)
Sepsis (<i>n</i>)	67 (77%)	61 (73.5%)
Post-operative (<i>n</i>)	41 (47.1%)	41 (49.4%)
SOFA score	9.95 (2.95)	9.55 (2.59)
APACHE II score (Glasgow Coma Scale excluded)	21.83 (5.07)	22.04 (5.51)

Data are given as mean (SD) or *n* (%).

- Groupe Citrate: 25% de dysfct hépatobiliaire dont 6% cirrhose
- Groupe Héparine: 15% de dysfct hépatobiliaire dont 5% cirrhose

Primary outcome (1)

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

Visit	<i>n</i> 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.

Primary outcome (2)

- L'administration de NaHCO₃ était laissée au jugement des médecins en charge
 - 23% Citrate vs 12% Héparine (p = 0.07, N.S)
-

Secondary outcome: urémie

→ urémie moyenne à J3: (n= 62/47)

- Citrate: 12.1 +/- 4.3 mmol/l
- Héparine: 12.3 +/- 5 mmol/l

→ Réduction du taux d'urée:

- 25.7 +/- 11.8 vs 24.2 +/- 11.3 mmol/l

Pas de différence statistiquement significative!

Secondary outcome: anticoagulation

- Dose moyenne Héparine:

→ Citrate: 5428 +/- 6029 UI
 médiane 3240 UI

→ Héparine: 13'174 +/- 7440 UI
 médiane 12639 UI

(p < 0.001)

Secondary outcome: mortalité (1)

Safety outcome	Citrate	Héparine
Mortalité avant J2	16/87 (18.3%)	16/83 (19.2%)
Mortalité durant l'étude	41/87 (47%)	34/83 (41%)

Secondary outcome: mortalité (2)

Taux de mortalité par jour durant les 2 phases:

a) Phase de traitement:

3.1% Citrate

3.1% Héparine

b) Phase de traitement + follow-up:

3.8% Citrate

3.4% Héparine (p = 0.67)

Pas de différence statistiquement significative!

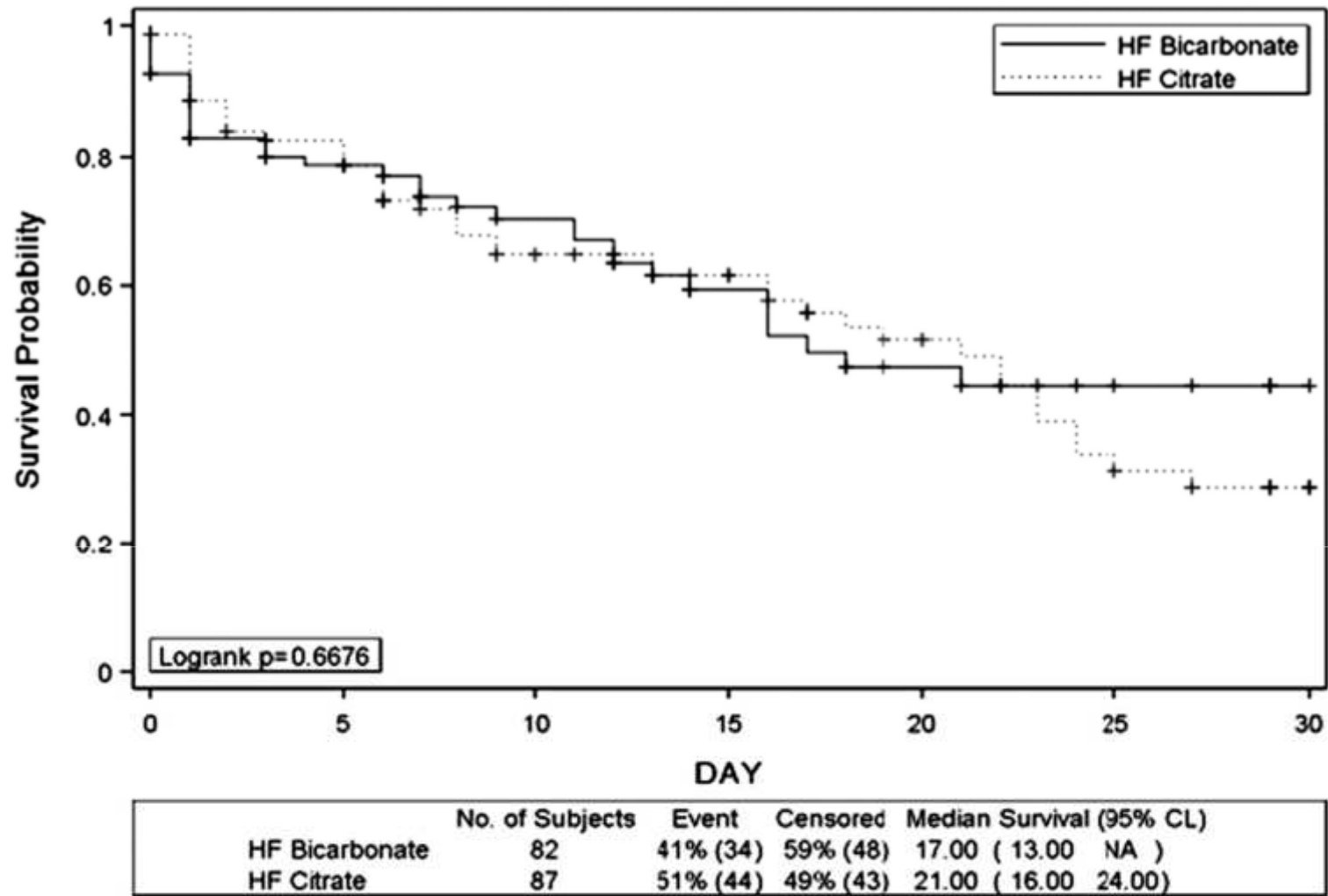


Fig. 3. Kaplan–Meier survival analysis up to Day 30.

Secondary outcome: TIH

Incidence de TIH durant les 2 phases:

a) phase de traitement:

3.4% Citrate

7.2% Héparine

b) phase de traitement + follow-up:

4.5% Citrate

9.6% Héparine

Secondary outcome: hémorragies (1)

- Mineures: asymptotique
 - Modérées: chute Hb > 20g/l
 - Sévères: nécessitant une transfusion
-

Secondary outcome: hémorragies (2)

	Citrate	Héparine	
Taux d'hémorragie	5.7%	14.5%	
Taux de saignement par jour de CVVHF *	0.03 +/- 0.13	0.05 +/- 0.18	p = 0.06

- La plupart = saignements mineurs

* Nbre de jour avec hémorragie par patient / Nbre de jour en CVVHF par patient

Secondary outcome: homéostasie Ca

- Risque d'hyper/hypoCa⁺⁺

= proportion de valeurs en dehors des normes

	Citrate	Héparine	
Ca ⁺⁺ > 1.35	0.08 +/- 0.14	0.03 +/- 0.12	p < 0.001
Ca ⁺⁺ < 0.9	0.08 +/- 0.16	0.05 +/- 0.2	p < 0.001

- 1 drop out dans le bras Citrate pour accumulation de citrate (patient avec cirrhose)

Secondary outcome: durée vie filtre

Durée moyenne	Citrate	Héparine	
Filtre	37.5 +/- 23h	26.1 +/- 19h	p < 0.001
Interruption CVVHF	1.7h/j	2.8h/j	N.S

Conclusions / Résumé:

- Efficacité:

- Contrôle état A-B:

C = H

- Contrôle urémie:

C = H

- Sécurité:

- Mortalité:

C = H

- TIH:

C mieux que H

- Hémorragies:

C mieux que H

- Homéostasie Ca^{++} :

C pire que H

Remarques:

- 1^{ère} étude randomisée
 - Efficacité identique au prix d'un risque accru de déséquilibre métabolique (HCO_3^- et Ca^{++})
 - Simplification de la méthode par débit fixe du Citrate
 - Pas d'effets secondaires à l'utilisation d'Héparine dans la méthode Citrate
 - C vs H selon le risque individuel du patient!
-

