
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Controlul coagulării în terapiile de
substituție renală continuă. Optimizarea
necesarului de heparină prin controlul
ACT vs APTT

Doctorand **Anton Florin Ioan**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Hagău Natalia**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Insuficiența renală acută	18
1.1. Elemente clinice de diagnostic	19
1.2. Leziunea renală acută AKI - definiție și clasificare	20
2. Ghiduri protocoale recomandări de CRRT	21
2.1. Principiile substituției renale	23
2.1.1. Tipuri de circuit CRRT	26
2.1.2. Durata de viața a circuitului în CRRT	27
2.2. Metode de Anticoagulare pe CRRT	28
2.2.1. Heparina nefracționată	29
2.2.2. Heparina fracționată	30
2.2.3. Anticoagularea regională cu citrat	31
2.2.4. Considerente pro heparina nefracționată	32
3. Complicații și riscuri ale CRRT	34
4. Evaluarea tratamentului cu heparină prin aPTT	35
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	40
2. Metodologie generală	
2.1 Criterii de inițiere a procedurii CRRT	41
2.1.1. Criterii de includere	42
2.1.2. Criterii de excludere	42
2.2 Descrierea procedurilor de aplicare a protocolului	42
2.3. Descrierea Procedură - Recoltarea ACT și aPTT	43
2.3.1. Echipamente și materiale necesare	44
2.3.2. Descrierea procedurii.	44
2.4. Locul desfășurării studiului	44
2.5. Tratamentul care se administrează subiecților	45
3. Studiul 1. Monitorizarea anticoagulării cu heparina nefracționată în timpul terapiilor de substituție renală continuă. Care este cel mai bun loc de recoltare pentru aPTT?	
3.1. Introducere	47
3.2. Ipoteza de lucru	49
3.3. Material și metodă	50
3.4. Rezultate	54
3.5. Discuții	60
3.6. Concluzii	62
4. Studiul 2. Este ACT-ul recoltat la 10 min post bolus heparină, alături de monitorizarea aPTT, predictiv pentru supraviețuirea filtrului CRRT?	
4.1. Introducere	65
4.2. Ipoteza de lucru	67
4.3. Material și metodă	68

4.4. Rezultate	72
4.5. Discuții	77
4.6. Concluzii	79
5. Concluzii generale	82
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	84
ANEXE	87
REFERINȚE	92

Cuvinte cheie: anticoagularea cu heparina nefractionata, substitutia renala continua, heparina, , aPTT, ACT

INTRODUCERE

În istoria cercetării medicale din ultimele decenii există o relație permanentă între cercetarea și practica din Terapia Intensivă. Cercetarea medicală internațională ce ține de asistenți medicali a evoluat de prin anii 1980, pornind de la importanța nursingului și ajungând azi la nursing bazat pe evidențe. Ea este importantă pentru asistentul de terapie intensivă a cărui practică medicală crește continuu în complexitate iar responsabilitatea este din ce în ce mai mare.

În România nu avem un istoric legat de cercetarea în domeniul asistenților medicali, ea înfiripându-se greu, abia în ultimii ani, deși asistentul medical este implicat permanent în dezvoltarea practicii medicale în Terapie Intensivă. Domeniile pot fi diverse și țin de îngrijirea pacientului, nursing, tehnologie sau prevenție.

Terapia de substituție renală este frecvent utilizată în Terapie Intensivă, leziunea renala acută (AKI) fiind o complicație comună la pacienții critici. Terapia de substituție renală continuă (CRRT) este folosită la pacientul critic instabil, iar intervențiile de nursing sunt complexe, necesită un program de training consistent unde medicul și asistentul medical trebuie să lucreze în sinergie și să cunoască împreună avantajele CRRT-ului, când să facă inițierea terapiei, cum să mențină și să îngrijească accesul vascular, metode de anticoagulare, filtre, inclusiv cum să mențină viața filtrului și a circuitului, fluide utilizate, evenimente adverse și complicații.

Pornind de la practica utilizării heparinei în terapie intensivă, cât și de la monitorizarea anticoagulării cu heparină în timpul terapiei de substituție renală continuă, s-a pus problema celui mai bun loc de recoltare pentru măsurarea nivelului de anticoagulare, siguranța pacientului, cât și prelungirea timpului de funcționare a CRRT. Pe CRRT heparina administrată în prefiltru ajunge în rezervorul de sânge al pacientului (sistemul venos) prin linia de retur producând anticoagulare sistemică.

Am plecat de la ideea unei corelații între valorile aPTT-ului obținut din recoltările pe circuit extracorporeal și cel obținut din recoltările de pe cateterele inserate pacientului (cateter venos central sau arteră).

Intensitatea anticoagulării și mijloacele de monitorizare ale acesteia sunt factorii de risc cei mai importanți pentru colmatarea sau supraviețuirea filtrului și implicit pentru sângerarea pacientului.

Conform protocolului de monitorizare a anticoagulării, în cazul administrării de heparină, prima probă de aPTT se recoltează la 3-4 ore după bolusul inițial, specificitatea aPTT-ului fiind

relevantă numai după cel puțin 3 ore de la administrarea bolusului, în acest fel procedura de CRRT se derulează fără să cunoaștem statusul anticoagulant pe perioada celor trei ore.

Ne-am gândit la un evaluator timpuriu al efectului anticoagulant al heparinei și anume, timpul de activare a coagulării pe celită (ACT). Monitorizarea anticoagulării cu heparină prin ACT a fost și este utilizată în chirurgia cardiacă pe circuitul de pompă extracorporală, în condițiile unei heparinemii circulante mari (valori ACT \geq 400 de secunde). Introduse recent, aparatele de măsurare ACT la valori mai mici de 400 secunde (ACT-LR), am considerat că pot fi utilizate ca și mijloace complementare de monitorizare a anticoagulării cu heparină nefracționată.

Un ACT recoltat la 10 minute după administrarea heparinei ar putea fi predictiv pentru valorile terapeutice sau subterapeutice ale primului aPTT aflat la 3 ore de la bolus.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul de față și-a propus:

1. Identificarea unui loc de recoltare care să exprime cel mai bine nivelul de anticoagulare cu heparină nefracționată, anticoagulare necesară pentru prelungirea vieții filtrului a cărui monitorizare asigură siguranța pacientului.
2. Determinarea unei corelații între ACT și aPTT la pacientul cu terapie anticoagulantă cu heparină nefracționată cât și acuratețea ACT-ului în predicția nivelului de anticoagulare pe CRRT
3. Stabilirea unui protocol de lucru pentru terapia anticoagulantă cu heparină nefracționată pe CRRT, anticoagulanre verificată prin resurse Point-of-Care din Terapia Intensivă.

Studiul 1. Monitorizarea anticoagulării cu heparina nefracționată în timpul terapiei de substituție renală continuă. Care este cel mai bun loc de recoltare pentru aPTT?

Scopul studiului.

Studiul evaluează existența unei corelații între valorile aPTT obținute din probele recoltate din circuitul extracorporal mai precis, linia de retur, linia de acces și cateterele inserate pacientului cateter venos central (CVC) și cateter arterial.

Identificarea unui loc de recoltare a sângelui care reflectă mai bine anticoagularea sistemică a pacientului în timpul terapiei de substituție renală continuă, astfel încât să poată fi utilizat pentru monitorizarea anticoagulării cu heparină nefracționată.

Material și metodă.

Lotul de studiu este reprezentat de 84 pacienți, selectați dintr-un lot de 177 de pacienți în urma criteriilor de excludere, participanți la care s-a efectuat hemodiafiltrare veno-venoasă (CVVHDF) iar ca metodă de anticoagulare a circuitului a fost folosită heparina nefracționată.

Monitorizarea anticoagulării cu heparină s-a efectuat determinând aPTT-ul cu un dispozitiv Point-of-Care (POC) Hemochron Signature Elite, care analizează proba folosind un detector rapid de cheaguri. Pentru fiecare pacient inclus în studiu, valorile aPTT au fost determinate la patru ore după administrarea unui bolus inițial de heparină. Au fost utilizate patru locuri de prelevare diferite, identificate după cum urmează:

- Două sunt catetere inserate pacientului, reprezentate de cateter venos central port fără heparină, denumit (aPTT CVC) și linia arterială de obicei locul de inserție a cateterului arterial a fost artera radială, denumită (aPTT-Arteră).

- De pe liniile aparatului de hemodiafiltrare mai precis portul liniei de acces denumită (aPTT-Acces) și portul liniei de retur denumit pentru identificare (aPTT-Postfiltru).

Considerate valori de referință pentru statusul anticoagulării pacientului au fost rezultatele aPTT obținute din recoltările de pe CVC (portul neheparinizat).

Lotul de studiu include pacienți la care tratamentul anticoagulant s-a inițiat pe baza protocolului de heparină propriu secției, cu bolus administrat în funcție de greutatea corporală și control al coagulării după valorile aPTT-ului.

În procedeul folosit de noi, aPTT este determinat din sânge integral, iar testarea este efectuată imediat la fața locului, pe aparat Point-of-Care. Rezultatele au fost afișate ca aPTT de sânge integral și aPTT de plasmă și exprimate în secunde. Recoltarea a fost efectuată începând de la linia CVC apoi de la locul arterei, urmată de situsurile extracorporale, aferente liniilor de acces și retur ale circuitului CRRT.

Rezultate.

S-a obținut o corelație pozitivă ridicată pentru valorile aPTT obținute din locurile de recoltare CVC și Access ($r(84) = 0,72$; $p < 0,05$) și o corelație pozitivă scăzută între rezultatele obținute din CVC și cateterul Arterial ($r(84) = 0,46$, $p < 0,05$).

Atunci când s-au corelat valorile în funcție de vârsta arterei, valorile aPTT obținute din artera tânără (cu o vechime de 1-3 zile) se corelează cu cele din CVC și Access ($r(45) = 0,74$, $p > 0,05$). Valorile aPTT au fost semnificativ mai mari pentru Postfiltru și cateter arterial, mai vechi de trei zile, în comparație cu cele recoltate din portul CVC ($p < 0,05$).

Concluzii

Luând în considerare riscul de sângerare al pacienților și durata de viață a filtrului, locurile optime pentru recoltarea în condiții de siguranță ale anticoagulării cu heparină nefracționată anticoagulante în timpul CVVHDF (hemodiafiltrare veno-venoasă continuă) sunt cateterul venos central spălat cu soluție salină fără heparină, cateterul arterial spălat cu soluție standard heparinata dar care să nu fie mai vechi de trei zile, și linia de acces a circuitului.

Studiu 2. Este ACT-ul recoltat la 10 min post bolus heparină, alături de monitorizarea aPTT, predictiv pentru supraviețuirea filtrului CRRT?

Atunci când se utilizează anticoagulante pe bază de heparină în terapia de substituție renală continuă (CRRT), principala provocare constă în adaptarea dozei la răspunsul pacientului. Când heparina este utilizată în timpul CRRT, folosind bolus sau perfuzie continuă, aceasta, administrată în pre-filtru ajunge în rezervorul de sânge al pacientului prin linia de retur, producând anticoagulare sistemică. Problema este intensitatea anticoagulării și mijloacele adecvate de monitorizare, aceștia fiind factori de risc pentru coagularea sau supraviețuirea filtrului dar și pentru sângerarea pacientului.

Monitorizarea heparinei se realizează prin teste de laborator care măsoară efectul heparinei administrate asupra prelungirii timpului de coagulare în câteva secunde. Locul de prelevare a probelor și rezultatele de laborator care au un impact asupra abordării terapeutice în dozarea heparinei.

Conform administrării de heparină și monitorizării prin protocole de anticoagulare, prima probă pentru determinarea aPTT este recoltată la 3-4 ore după bolusul inițial de heparină. Un bolus de heparină previne formarea cheagurilor, dar pe de altă parte, lasă organismul într-un echilibru delicat între coagulare și sângerare. Imediat post-bolus, aPTT nu mai este util clinicienilor ca instrument de monitorizare deoarece specificitatea aPTT este relevantă numai după cel puțin 3 ore după un bolus.

Testarea ACT, spre deosebire de aPTT, permite evaluarea modificărilor rapide ale perfuziei cu heparină, ajutând la atingerea și menținerea unui nivel optim de anticoagulare în timpul tratamentului chirurgical sau procedurii medicale. De asemenea, acesta este un parametru popular în secțiile de terapie intensivă deoarece poate fi determinat pe un aparat Point-of-Care. Pentru a monitoriza dozele de UFH aflate în intervalul 1-2 unități/ml, concentrație plasmatică, este nevoie de ACT, la aceste concentrații de heparină, anticoagularea nu poate fi determinată prin aPTT sau anti-Xa, limitele analitice în cazul celor 2 evaluatori fiind depășite.

Scopul studiului. Prin studiul nostru am încercat să aflăm dacă primul aPTT (măsurat la 3 ore după bolusul de heparină sau 3 ore pe CRRT) poate fi un predictor al supraviețuirii filtrului CRRT, de asemenea dacă primul Timp de Coagulare Activat - interval redus (ACT-LR) (măsurat la 10 minute după bolusul de heparină) poate fi predictiv pentru o valoare sub terapeutică sau terapeutică a primului aPTT care va fi recoltat la 3 ore post-bonus, folosind un protocol standard de administrare a heparinei.

Material și Metodă: Un protocolul de anticoagulare cu heparină nefracționată (UF) a fost utilizat pentru terapia CRRT, iar monitorizarea efectului heparinei nefracționate s-a realizat prin intermediul aPTT și ACT-LR. Parametrii pacientului și terapia efectuată la acest au fost analizați, iar supraviețuirea filtrului a fost evaluată în funcție de factorii de risc generali, în special testele de coagulare. Pentru analiza statistică s-au utilizat teste Logrank, analiza curbelor ROC și diagrama Kaplan-Meier pentru evaluarea supraviețuirii.

Rezultate: După aplicarea criteriilor de excludere, au fost analizate 48 de terapii. Supraviețuirea generală pentru procedura CRRT utilizând testul p-Logrank a fost de 47,8 ore ($p=0,04$), iar în primele 12 ore nu s-au înregistrat evenimente de coagulare la niciuna din terapiile analizate.

Analiza multifactorială pentru predicția supraviețuirii filtrului pentru 48 de ore de CRRT a prezentat relevanță statistică pentru vârstă (<60 de ani), indicele de masă corporală IMC ($<25,9$) și INR ($>1,3$), respectiv semnificație statistică negativă pentru lipide, trigliceride și fibrinogen.

Valorile aPTT rezultate din prima recoltare post inițiere (180 de minute) mai mari de 57 de secunde au indicat supraviețuirea filtrului pentru 48 de ore, iar rezultate similare s-au obținut și pentru valorile aPTT măsurate la 6 ore.

ACT-LR măsurat la 10 minute după administrarea inițială a heparinei a fost considerat un indicator al supraviețuirii filtrului pentru 48 de ore (Cut-off >218 secunde; $p=0,04$). În ceea ce privește capacitatea de predicție a ACT pentru valorile aPTT terapeutice, s-au observat rezultate predictibile pentru ACT-LR_10min (Cut-off >200 secunde), ACT-LR_60min (Cut-off >186 secunde) și ACT-LR_180min (Cut-off >182 secunde).

Concluzii: Este important de menționat că, deși ACT poate fi considerat o analiză complementară în monitorizarea anticoagulării în CRRT, nu poate înlocui măsurarea directă a valorilor aPTT. De asemenea, ACT-LR poate oferi informații suplimentare, în situațiile în care există suspiciuni de rezistență la heparină sau când valorile aPTT sunt discordante.

Astfel, estimarea predictibilității supraviețuirii circuitului CRRT și atingerea valorilor aPTT terapeutice poate fi realizată utilizând valori specifice ale aPTT și ACT. Valorile aPTT mai mari de 57 de secunde la 3 ore și de aproximativ 60 de secunde la 6 ore pot indica o supraviețuire mai mare a circuitului. De asemenea, măsurarea ACT la 10 minute de la administrarea bolusului inițial de heparină poate estima probabilitatea atingerii valorilor aPTT terapeutice.

Concluzii generale

1. În funcție de valoarea aPTT obținută se ajustează doza de heparină. S-a ridicat problema inconsistenței pentru rezultatele de aPTT la pacienții supuși aceluiași protocol anticoagulant, utilizând același analizor. Având în vedere aceste variațiuni primul nostru studiu a căutat diferențe între rezultatele aPTT obținute simultan din diferite locuri de recoltare, posibil de utilizat în evaluarea anticoagulării pe CRRT.
2. CVC a fost utilizat ca loc de prelevare de referință pentru evaluarea aPTT-ului deoarece heparina administrată pe CRRT generează un efect sistemic important pentru siguranța pacientului.
3. Valorile aPTT din postfiltru au fost semnificativ mai mari decât cele din CVC probabil prin contaminarea sângelui din postfiltru cu heparină infuzată în prefiltru și neimplicată în clearance-ul filtrului.
4. Recoltările de pe cateterul arterial s-au făcut la pacienții cu artera montată de 1-3 zile și la pacienții cu artere mai vechi de 3 zile (4 - 6 zile). Nu există diferențe statistice între aPTT-ul de artera tânără și aPTT-ul determinat din portul CVC, diferențele apar la cateterul arterial cu vechime mai mare de 3 zile probabil prin impregnarea cateterului cu heparină din infuzia de spălare.

5. Nu am obținut diferențe statistice în aPTT- ul CVC și cel obținut în linia de acces a circuitului extracorporeal.
6. În concluzie, pentru evaluarea în condiții de siguranță a anticoagulării produse de heparina nefracționată în timpul CRRT, locurile optime de eșantionare includ portul neheparinizat al cateterului venos central, cateterul arterial spălat continuu cu soluție heparinizată dar nu mai vechi de 3 zile și portul liniei de acces al circuitului de hemodiafiltrare.
7. Folosind un protocolul standard de administrare a heparinei, aPTT-ul mai mare de 57 secunde la 3 ore după bolus inițial de heparină este un predictor pentru supraviețuirea filtrului CRRT peste 48 de ore, am observat de asemenea că valoarea ACT-LR la 10 minute de la bolusul inițial, este predictor pentru valorile aPTT recoltate la 3 ore după începerea terapiei. Cum ACT-LR este utilizat ca evaluator timpuriu al efectului anticoagulant al heparinei, orice valoare subterapeutică poate fi predictivă pentru un aPTT subterapeutic la 3 ore postbolus.
8. Prin analiza statistică a datelor am observat că vârsta, IMC-ul pacientului, INR inițial sunt printre factorii de risc/predicție privind supraviețuirea filtrului.
9. Predictibilitatea filtrului CRRT de a supraviețui 48 ore poate fi evaluată utilizând un cut-off pentru aPTT de peste 57 secunde la 3 ore și mai mare de 60 sec la 6 ore.
10. Predictibilitatea pentru atingerea unei valori aPTT terapeutice de aproximativ 60 de secunde la 3 ore de la bolusul inițial de heparină administrat la inițierea procedurii CRRT, poate fi estimată prin ACT-ul recoltat la 10 min de la administrarea bolusului de heparină.
11. Valorile de ACT-LR mai mari de 218 secunde au fost 51% predictive pentru supraviețuirea CRRT la 48 ore. ACT-RL-ul este un predictor binevenit ori de câte ori avem valori aPTT discordante și astfel devine o analiză complementară în monitorizarea anticoagulării pe CRRT.

Originalitatea și contribuțiile inovatoare ale tezei

Primul studiu din cadrul cercetării noastre reprezintă o primă analiză de evaluare a anticoagulării, rezultate prin administrarea de heparină nefracționată, din porturi diferite ale circuitului de hemodiafiltrare dar și din catetere inserate pacientului. Este o abordare originală a dilemei evaluăm anticoagularea sistemică sau anticoagularea regională în terapia CRRT. Analizând corelațiile între locurile de recoltare aducem în discuție posibilitatea monitorizării anticoagulării prin aPTT și din locuri care nu sunt menționate în literatură cum ar fi artera tânăra între 0 și 3 zile chiar și în condițiile în care este spălată continuu cu soluții heparinate.

În cadrul cercetării doctorale am studiat de asemenea pentru prima dată potențialul predictiv al ACT-ului, un parametru de evaluare rapidă Point-of-Care, recoltat la 10 minute post bolus heparină, pentru primul aPTT recoltat la 3 ore post bolus cu implicare directă în predicția timpului de supraviețuire a filtrului și implicit în evaluarea riscului de sângerare al pacientului.

Studiul ulterior este necesar pentru validarea caracterului predictiv pentru Act-urile recoltate imediat post-bolus de heparina totuși, rezultatele cercetării foarte importante în practica asistentului medical de Terapie Intensivă.

SUMMARY OF THE DOCTORAL THESIS

Coagulation control in continuous renal replacement therapies.
Optimizing the heparin requirement through ACT vs APTT monitoring.

PhD Student **Florin Ioan Anton**

PhD Supervisor Prof. dr. **Natalia Hagău**

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Acute renal failure	18
1.1. Clinical diagnostic elements	19
1.2. Acute kidney injury (AKI) - definition and classification	20
2. CRRT guideline protocols and recommendation	21
2.1. Principles of renal replacement therapy	23
2.1.1. Types of CRRT circuits	26
2.1.2. Circuit lifespan in CRR	27
2.2. Anticoagulation methods in CRRT	28
2.2.1. Unfractionated heparin	29
2.2.2. Fractionated heparin	30
2.2.3. Regional citrate anticoagulation	31
2.2.4. Considerations for unfractionated heparin	32
3. Risks and complications in CRRT	34
4. Evaluation for heparin treatment through aPTT	35
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis	40
2. General methodology	
2.1 Criteria for initiating CRRT procedure	41
2.1.1. Inclusion criteria	42
2.1.2. Exclusion criteria	42
2.2 Description of the procedures for applying the Protocol	42
2.3. ACT and aPTT sampling -Procedure description	43
2.3.1. Required materials and equipment	44
2.3.2. Procedure description	44
2.4. Study location	44
2.5. Treatment administered to subjects	45
3. Study 1. Monitoring unfractionated heparin anticoagulation during continuous renal replacement therapies. What is the optimal sampling site for aPTT?	
3.1. Introduction	47
3.2. Hypothesis	49
3.3. Material and methods	50
3.4. Results	54
3.5. Discussion	60
3.6. Conclusions	62
4. Study 2. Is 10 min post heparin bolus ACT, alongside aPTT monitoring be predictive for CRRT filter survival?	
4.1. Introduction	65
4.2. Hypothesis	67
4.3. Material and methods	68
4.4. Results	72
4.5. Discussions	77
4.6. Conclusions	79
5. General conclusions	82
6. Originality and innovative contributions of the thesis	84
APPENDICES	87

Keywords: unfractionated heparin anticoagulation, continuous renal replacement therapy, heparin, aPTT, ACT

INTRODUCTION

In the history of medical research in recent decades, there has been a constant relationship between research and practice in Intensive Care. International medical research related to healthcare professionals has evolved since the 1980s, starting with the importance of nursing and progressing to today evidence-based nursing. It is crucial for the intensive care nurse whose medical practice is continuously increasing in complexity and responsibility.

In Romania, we do not have a history of research in the field of healthcare professionals. It has been slowly emerging only in recent years, even though the healthcare professional is actively involved in the development of medical practice in Intensive Care. The areas can be diverse and related to patient care, nursing, technology, or prevention.

Renal replacement therapy is frequently used in Intensive Care, and acute kidney injury (AKI) is a common complication in critically ill patients. Continuous renal replacement therapy (CRRT) is used for unstable critically ill patients, and nursing interventions are complex. Nurses require a consistent training program where the physician and nurse work synergistically and have a comprehensive understanding of the advantages of CRRT. This includes knowing when to initiate therapies, how to maintain and care for vascular access, anticoagulation methods, filters, including filter lifespan and circuit maintenance, fluids used, adverse events, and complications.

Based on the practice of using heparin in intensive therapy and monitoring heparin anticoagulation during continuous renal replacement therapy, the question arose regarding the optimal sampling site for measuring anticoagulation levels, patient safety, and prolonging CRRT operation time. With heparin administered pre-filter during CRRT, it reaches the patient's blood reservoir (venous system) through the return line, leading to systemic anticoagulation.

We started with the idea of a correlation between aPTT values obtained from extracorporeal circuit samples and those obtained from catheters inserted into the patient (central venous catheter or artery). The intensity of anticoagulation and its monitoring methods are the most important risk factors for the patency or survival of the filter and, consequently, for patient bleeding.

According to the anticoagulation monitoring protocol, in case of heparin administration, the first aPTT sample is collected 3-4 hours after the initial bolus. The specificity of aPTT becomes relevant only after at least 3 hours following the bolus administration. Therefore, the CRRT procedure is carried out without knowing the anticoagulant status during those three hours.

We thought about an early evaluator of the anticoagulant effect of heparin, namely the activated clotting time (ACT) on the celite. Monitoring heparin anticoagulation through ACT has been and is used in cardiac surgery on the extracorporeal pump circuit under conditions of high circulating heparin levels ($ACT \geq 400$ seconds). Recently introduced, ACT measurement devices at values lower than 400 seconds (ACT-LR) were considered as complementary means of monitoring unfractionated heparin anticoagulation. An ACT sample collected 10 minutes after heparin administration could predict therapeutic or subtherapeutic values of the first aPTT measured 3 hours after the bolus.

PERSONAL CONTRIBUTION

This study aimed to:

Identify the best sampling site that best reflects the level of anticoagulation with unfractionated heparin, which is necessary for prolonging the lifespan of the filter and ensuring patient safety.

Determine the correlation between ACT and aPTT in patients undergoing anticoagulant therapy with unfractionated heparin and assess the accuracy of ACT in predicting the level of anticoagulation during CRRT.

Establish a working protocol for anticoagulant therapy with unfractionated heparin during CRRT, verified through Point-of-Care resources in Intensive Care.

Study 1: Monitoring anticoagulation with unfractionated heparin during continuous renal replacement therapy. Which is the best sampling site for aPTT?

Study Objective:

The study evaluates the correlation between aPTT values obtained from samples collected from the extracorporeal circuit, specifically the return line, access line, and catheters inserted into the patient, such as central venous catheter (CVC) and arterial catheter. The goal is to identify a blood sampling site that better reflects systemic anticoagulation in patients during continuous renal replacement therapy, allowing for the monitoring of unfractionated heparin anticoagulation.

Material and Methods:

The study included 84 patients selected from a group of 177 patients based on exclusion criteria. These patients underwent veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) with unfractionated heparin used as the circuit anticoagulation method.

The anticoagulation monitoring with heparin was performed by determining aPTT using a Point-of-Care device (POC) called Hemochron Signature Elite, which analyzes the sample using a rapid clot detection system. For each patient included in the study, aPTT values were determined four hours after the administration of an initial heparin bolus. Four different sampling sites were used, identified as follows:

Two sites were catheters inserted into the patient, represented by the non-heparinized central venous catheter port, referred to as (aPTT CVC), and the arterial line where the arterial catheter was usually inserted in the radial artery, referred to as (aPTT-Artery).

From the lines of the hemodiafiltration apparatus, specifically the access line port referred to as (aPTT-Access), and the return line port referred to for identification purposes (aPTT-Postfilter).

The reference values for the patient's anticoagulation status were the aPTT results obtained from samples collected from the CVC (non-heparinized port).

The study group included patients whose anticoagulant treatment was initiated based on the department's heparin protocol, with a bolus administered according to body weight and coagulation control based on aPTT values.

In our procedure, aPTT is determined from whole blood, and the testing is performed immediately on-site using a Point-of-Care device. The results were displayed as whole-blood aPTT and plasma aPTT, expressed in seconds. Sampling was performed starting from the CVC line, followed by the arterial site, and then the extracorporeal sites corresponding to the access and return lines of the CRRT circuit.

Results:

A high positive correlation was obtained for aPTT values obtained from CVC and Access sampling sites ($r(84) = 0.72, p < 0.05$), and a low positive correlation between the results obtained from CVC and Arterial catheter ($r(84) = 0.46, p < 0.05$). When correlating values based on arterial age, aPTT values obtained from the younger artery (1-3 days old) correlated with those from CVC and Access ($r(45) =$

0.74, $p > 0.05$). The aPTT values were significantly higher for the Postfilter and arterial catheter, which were older than three days, compared to those collected from the CVC port ($p < 0.05$).

Conclusions:

Taking into consideration the risk of bleeding in patients and the lifespan of the filter, the optimal sampling sites for safe anticoagulation with unfractionated heparin during CVVHDF (continuous veno-venous hemodiafiltration) are the central venous catheter flushed with heparin-free saline, the arterial catheter flushed with standard heparinized solution but not older than three days, and the access line of the circuit.

Study 2: Is the ACT collected at 10 minutes post-heparin bolus, along with aPTT monitoring, predictive of CRRT filter survival?

When using heparin-based anticoagulation in continuous renal replacement therapy (CRRT), the main challenge lies in adjusting the dose according to the patient's response. When heparin is used during CRRT, either as a bolus or continuous infusion, it reaches the patient's blood reservoir through the return line, resulting in systemic anticoagulation. The issue is the intensity of anticoagulation and appropriate monitoring methods, as they are risk factors for filter clotting or survival as well as patient bleeding.

Heparin monitoring is performed through laboratory tests that measure the effect of administered heparin on clotting time within a few seconds. The sampling site and laboratory results have an impact on therapeutic dosing approaches for heparin.

According to heparin administration and monitoring through anticoagulation protocols, the first aPTT sample is collected at 3-4 hours after the initial heparin bolus. The heparin bolus prevents clot formation but leaves the body in a delicate balance between coagulation and bleeding. Immediately post-bolus, aPTT is no longer useful for clinicians as a monitoring tool because the specificity of aPTT is relevant only after at least 3 hours following a bolus.

ACT testing, unlike aPTT, allows for the assessment of rapid changes in heparin infusion, aiding in achieving and maintaining an optimal level of anticoagulation during surgical procedures or medical interventions. Additionally, it is a popular parameter in intensive care units as it can be determined using a Point-of-Care device. To monitor UFH doses in the range of 1-2 units/ml plasma concentration, ACT is required as aPTT or anti-Xa cannot reliably determine anticoagulation at these heparin concentrations due to analytical limitations.

Study Objective: In our study, we attempted to determine if the first aPTT (measured at 3 hours post-heparin bolus or 3 hours on CRRT) can predict CRRT filter survival and if the first activated clotting time - low range (ACT-LR) (measured at 10 minutes post-heparin bolus) can predict a sub-therapeutic or therapeutic value of the first aPTT to be collected at 3 hours post-bolus, using a standard heparin administration protocol.

Materials and Methods: A protocol of unfractionated heparin (UFH) anticoagulation was used for CRRT therapy, and the monitoring of UFH effect was performed through aPTT and ACT-LR. Patient parameters and therapy conducted at the time were analyzed, and filter survival was evaluated based on general risk factors, especially coagulation tests. Statistical analysis involved Logrank tests, ROC curve analysis, and Kaplan-Meier diagram for survival evaluation.

Results: After applying exclusion criteria, 48 therapies were analyzed. The overall survival for CRRT procedure using the p-Logrank test was 47.8 hours ($p=0.04$), and no clotting events were recorded in the first 12 hours in any of the analyzed therapies.

Multifactorial analysis for predicting filter survival for 48 hours of CRRT showed statistical relevance for age (<60 years), body mass index (BMI) (<25.9), and INR (>1.3), as well as negative statistical significance for lipids, triglycerides, and fibrinogen.

aPTT values obtained from the first post-initiation sampling (180 minutes) greater than 57 seconds indicated filter survival for 48 hours, and similar results were obtained for aPTT values measured at 6 hours.

ACT-LR measured at 10 minutes after the initial administration of heparin was considered an indicator of filter survival for 48 hours (Cut-off >218 seconds; $p=0.04$). Regarding the predictive capacity of ACT for therapeutic aPTT values, predictable results were observed for ACT-LR_10min (Cut-off >200 seconds), ACT-LR_60min (Cut-off >186 seconds), and ACT-LR_180min (Cut-off >182 seconds).

Conclusions: It is important to note that although ACT can be considered a complementary analysis in monitoring anticoagulation in CRRT, it cannot replace direct measurement of aPTT values. Additionally, ACT-LR can provide additional information in situations where there are suspicions of heparin resistance or when aPTT values are discordant.

Thus, the estimation of predictability of CRRT circuit survival and achievement of therapeutic aPTT values can be accomplished using specific values of aPTT and ACT. aPTT values greater than 57 seconds at 3 hours and approximately 60 seconds at 6 hours may indicate a higher circuit survival. Additionally, measuring ACT at 10 minutes after the initial heparin bolus can estimate the probability of achieving therapeutic aPTT values.

General conclusions:

1. The dose of heparin is adjusted based on the obtained aPTT value. The issue of inconsistency in aPTT results among patients undergoing the same anticoagulant protocol using the same analyzer has been raised. Considering these variations, our first study aimed to find differences between simultaneously obtained aPTT results from different sampling sites, which could be used in evaluating anticoagulation in CRRT.
2. CVC (central venous catheter) was used as the reference sampling site for aPTT evaluation because heparin administered in CRRT has a significant systemic effect for patient safety.
3. Post-filter aPTT values were significantly higher than those from CVC, probably due to the contamination of post-filter blood with heparin infused in the pre-filter and not involved in filter clearance.
4. Arterial catheter samplings were performed in patients with newly mounted arteries (1-3 days) and in patients with arteries older than 3 days (4-6 days). There were no statistical differences between aPTT from the young artery and aPTT determined from the CVC port. Differences appeared in the older arterial catheter, probably due to the impregnation of the catheter with heparin from the flushing infusion.
5. No statistical differences were observed between aPTT in CVC and that obtained in the access line of the extracorporeal circuit.
6. In conclusion, for the safe evaluation of anticoagulation produced by unfractionated heparin during CRRT, optimal sampling sites include the non-heparinized port of the central venous catheter, the continuously heparin-flushed arterial catheter (not older than 3 days), and the port of the hemodiafiltration circuit access line.

7. Using a standard heparin administration protocol, an aPTT greater than 57 seconds at 3 hours after the initial heparin bolus is a predictor for CRRT filter survival over 48 hours. We also observed that the ACT-LR value at 10 minutes after the initial bolus is a predictor for aPTT values collected at 3 hours after therapy initiation. Since ACT-LR is used as an early evaluator of the anticoagulant effect of heparin, any subtherapeutic value can predict a subtherapeutic aPTT at 3 hours post-bolus.
8. Through statistical analysis, we observed that age, patient BMI, and initial INR are among the risk/prediction factors for filter survival.
9. The predictability of CRRT filter survival for 48 hours can be evaluated using a cut-off for aPTT of over 57 seconds at 3 hours and greater than 60 seconds at 6 hours.
10. The predictability for achieving a therapeutic aPTT value of approximately 60 seconds at 3 hours after the initial heparin bolus administered at the start of CRRT can be estimated through the ACT collected at 10 minutes after the heparin bolus.
11. ACT-LR values greater than 218 seconds were 51% predictive for CRRT survival at 48 hours. ACT-LR is a welcome predictor whenever there are discordant aPTT values and thus becomes a complementary analysis in monitoring anticoagulation in CRRT.

Originality and innovative contributions of the thesis:

The first study within our research represents a primary evaluation analysis of anticoagulation by administering unfractionated heparin from different ports of the hemodiafiltration circuit as well as from catheters inserted into the patient. It is an original approach to the dilemma of evaluating systemic anticoagulation versus regional anticoagulation in CRRT. By analyzing the correlations between sampling sites, we bring into discussion the possibility of monitoring anticoagulation through aPTT from locations that are not mentioned in the literature, such as the young artery between 0 and 3 days, even when continuously flushed with heparin solutions.

In our doctoral research, we also studied for the first time the predictive potential of ACT, a rapid Point-of-Care evaluation parameter collected at 10 minutes post-heparin bolus, for the first aPTT collected at 3 hours post-bolus, directly impacting the prediction of filter survival time and the assessment of the patient's bleeding risk.

Further studies are needed to validate the predictive nature of ACTs collected immediately after heparin bolus. However, the research results are very important in the practice of Intensive Care nursing.