

IL CITRATO: UNA RISORSA AGGIUNTIVA PER L'ANTICOAGULAZIONE IN TERAPIA SOSTITUTIVA CONTINUA

Marco Pozzato

Dipartimento di Nefro-Urologia, Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi (Direttore: Dr. F. Quarello), Ospedale San Giovanni Bosco, ASL TO2 Nord, Torino

Riassunto

L'anticoagulazione del circuito extracorporeo necessaria per una corretta gestione del trattamento sostitutivo della funzione renale (renal replacement therapy o RRT) in corso di insufficienza renale acuta (IRA) risulta di fondamentale importanza. L'elevato rischio emorragico, secondario alla presenza di complesse alterazioni delle piastrine e della coagulazione, all'effetto dell'uremia, a un recente intervento chirurgico o a uno stato settico, impone un'attenta valutazione del tipo di anticoagulazione da utilizzare per prevenire la coagulazione del circuito, mantenere l'efficienza del filtro e ridurre al minimo il rischio di sanguinamento dei pazienti. Nei pazienti critici non a rischio di sanguinamento l'eparina rappresenta ancora oggi il trattamento anticoagulante di elezione.

Con l'aumentare del rischio di sanguinamento o in situazioni particolari come la HIT-II, può essere utilizzato con sicurezza, in alternativa alla prediluizione spinta, il dermatan solfato. La vera risorsa aggiuntiva in caso di elevato rischio di sanguinamento è il citrato che, grazie alla sua efficacia e semplicità d'uso, si sta diffondendo sempre di più, in quanto è in grado di fornire una vera anticoagulazione regionale senza creare interferenze sul paziente. Questa opportunità rende i trattamenti continui sempre più fattibili permettendo di raggiungere un numero di ore di trattamento sufficienti per ottenere la dose dialitica corretta in pazienti critici con IRA.

Citrate: an additional resource for anticoagulation in continuous replacement therapy

Anticoagulation of the extracorporeal circuit, necessary for the correct management of renal replacement treatment in acute renal failure, is essential. There is a high risk of bleeding secondary to the presence of complex platelet and coagulation abnormalities, the effect of uremia, recent surgery or a state of sepsis. This requires careful evaluation of the type of anticoagulation to be used to prevent blood clotting of the circuit, maintain filter efficiency, and minimize the risk of bleeding. In critically ill patients with no risk of bleeding, heparin is still the anticoagulant treatment of choice. With an increased bleeding risk or in particular situations such as HIT-II, dermatan sulfate can be safely used as an alternative to dilution driven. A valid additional resource in case of a high risk of bleeding is citrate, the use of which – thanks to its effectiveness and ease of use – is becoming more widespread. Citrate is able to provide regional anticoagulation without any interference with the patient. This makes it increasingly feasible to continue replacement therapy, allowing a sufficient number of hours to obtain the correct dialysis dose in critically ill patients with acute renal failure.

Conflict of interest: None

Financial support: The Author received no financial support for the study or the preparation of the manuscript

Indirizzo degli Autori:

Dr. Marco Pozzato
Dipartimento di Nefro-Urologia
Struttura Complessa di
Nefrologia e Dialisi
ASL TO2 Nord,
Ospedale San Giovanni Bosco
Piazza del Donatore di Sangue 3
10154 Torino
e-mail: marco.pozzato1@gmail.com

Parole chiave:

Citrato,
CPFA,
CRRT,
Dermatan solfato,
Emofiltrazione,
Eparina

Key words:

Citrate,
CPFA,
CRRT,
Dermatan sulphate,
Hemofiltration,
Heparin

INTRODUZIONE

L'anticoagulazione del circuito extracorporeo necessaria per una corretta gestione del trattamento sostitutivo della funzione renale (*renal replacement therapy* o RRT) in corso di insufficienza renale acuta (IRA) risulta di fondamentale importanza ed è stata oggetto di numerosi studi nel corso degli anni, mediante l'utilizzo di differenti farmaci ad azione antiemostatica (1). Le caratteristiche fondamentali di tali farmaci devono essere, quindi, quelle di prevenire la coagulazione del circuito, di preservare le *performance* del filtro e di ottimizzare la sopravvivenza del circuito prevenendo la perdita di sangue dovuta alla coagulazione del circuito stesso, ma, purtroppo, possono aumentare il rischio emorragico già elevato nei pazienti affetti da IRA (2), con un incremento significativo del rischio di mortalità di tale sindrome, già, di per sé, particolarmente elevato (3).

Differenti strategie antiemostatiche sono correntemente attuate nel nostro Centro, cercando di rispettare l'esperienza maturata nel corso degli anni nel trattamento dei pazienti cronici. Il nostro protocollo di gestione prevede l'utilizzo di eparina non frazionata nei pazienti non a rischio di sanguinamento, di dermatan solfato nei pazienti a medio rischio di sanguinamento o con presunta diagnosi di trombocitopenia indotta da eparina (HIT-II) e, infine, di anticoagulazione loco-regionale con citrato nei pazienti a rischio elevato di sanguinamento, da attuare, come indicato nel titolo dell'articolo, come risorsa aggiuntiva in sostituzione dei sistemi utilizzati in passato di dialisi senza anticoagulante in pre-diluizione spinta (4, 5) o con boli intermittenti di soluzione fisiologica (6) o con la complessa anticoagulazione loco-regionale

con eparina-protamina a rischio di *rebound* eparinico (7) per la diversa e più veloce cinetica di eliminazione della protamina rispetto a quella dell'eparina.

La scelta dell'anticoagulante dovrebbe rispecchiare molto i dati presenti in letteratura, considerando che, a tutt'oggi, non esiste il farmaco antiemostatico ideale, da utilizzare come unica scelta per la RRT nell'IRA (8).

1) Eparina

L'eparina non frazionata è l'anticoagulante più comunemente utilizzato per la CRRT nell'IRA: è una miscela di glicosaminoglicani polianionici con ampio *range* di peso molecolare (da 5 a 30 kDa, in media 15) ed esercita il suo effetto anticoagulante aumentando l'azione di inibizione dell'antitrombina sulla trombina (di circa 1000 volte) e sul fattore Xa (9). I frammenti a più elevato peso molecolare hanno un effetto prevalentemente sulla trombina, mentre quelli a più basso peso sul fattore Xa.

Nei pazienti in IRA, l'effetto dell'eparina può essere di molto modificato da ridotti livelli di antitrombina, per la formazione di legami aspecifici con proteine dell'infiammazione, membrane cellulari, endotelio, macrofagi, osteoblasti e piastrine e i loro componenti, come il fattore piastrinico 4, o per la presenza di instabilità emodinamica (9).

Per ridurre il rischio di sanguinamento e di coagulazione precoce dei circuiti, l'indicazione attuale in CRRT è l'impiego di basse dosi di eparina (5-10 UI/kg/ora) in infusione continua a monte del circuito extracorporeo, iniziando, eventualmente, con un bolo di 2000-5000 UI; l'aPTT nel paziente dovrebbe essere mantenuto su valori di 1-1.4 volte il valore normale (10), quindi fra 50-60 secondi. In alternativa, può essere utilizzato l'ACT test con valori che devono essere compresi

fra 140-200 secondi.

In caso di RRT intermittenti prolungate di 8-10 ore (*sustained low efficiency dialysis* o SLED), l'impiego dell'eparina frazionata rappresenta ancora oggi lo standard con possibilità di utilizzare dosi inferiori rispetto alle CRRT con un'evidenza di coagulazione dei circuiti inferiore al 20% (11).

Le problematiche segnalate relative all'impiego di un'anticoagulazione loco-regionale con eparina-protamina, anche se correttamente utilizzata con un rapporto di 100 unità di eparina/1 mg di protamina, dipendono dal fatto che il *rebound* eparinico espone a un rischio di sanguinamento il paziente da due a quattro ore dalla fine della dialisi perché il sistema reticolo-endoteliale libera l'eparina dai complessi eparina-protamina, mettendola in circolo (7).

Per la RRT nell'insufficienza renale acuta è stata impiegata anche l'eparina a basso peso molecolare (*low-molecular weight heparin* o LMWH, peso molecolare 3-9 kDa), che deriva dalla depolimerizzazione enzimatica o chimica dell'eparina standard ed esercita una maggiore azione di inibizione del fattore Xa rispetto all'effetto sulla trombina (9); le differenti LMWH devono contenere almeno la sequenza pentasaccaridica responsabile dell'inattivazione del fattore Xa per possedere l'effetto anti-fattore Xa/antitrombina. Purtroppo, nei pazienti con IRA, non presenta rilevanti vantaggi rispetto all'eparina standard; inoltre la sua clearance è renale e, quindi, l'emivita è prolungata in tali condizioni cliniche e manca un suo antidoto (9). In letteratura, vengono riportate durate dei circuiti variabili (in media 24 ore), con un'incidenza di complicanze emorragiche che arriva fino al 25% dei pazienti (10). Per questo motivo l'eparina a basso peso molecolare non viene utilizzata nel nostro centro sia in RRT che in CRRT.

2) Dermatan solfato

È un polisaccaride polianionico simile all'eparina, ma differisce nelle sue caratteristiche immunologiche e nel substrato di azione. Ha una bassa reattività crociata con gli anticorpi antieparina (<10%), per cui esiste l'indicazione specifica al suo impiego in sostituzione dell'eparina nei pazienti affetti da HIT.

Il dermatan solfato catalizza l'inattivazione selettiva della trombina attraverso il cofattore eparinico II e non interagisce né con l'ATIII né con altri fattori della coagulazione. È stato utilizzato in passato anche nei pazienti cronici emodializzati affetti da HIT, dimostrando efficacia e sicurezza decisamente superiori all'eparina (12, 13). In letteratura, sono presenti diverse esperienze sull'uso del dermatan solfato in pazienti sottoposti a RRT in ICU e sottoposti a RRT: si segnalano due esperienze dove nella prima (14), confrontando dermatan solfato (*bolus dose* di 150 mg all'inizio seguito da 15 mg/ora di mantenimento) e UFH, è stata dimostrata la stessa coagulazione prematura dei circuiti (19%) mentre, nella seconda, la sopravvivenza dei circuiti è risultata significativamente superiore utilizzando il dermatan solfato in alternativa all'eparina (58 vs 47 ore, $p=0.0008$) (15).

Il *target* di anticoagulazione con dermatan solfato è ottimale con un PTT pari a 1-1.4 volte il normale ed è possibile ottenerlo con una *bolus dose* di 150 mg e un mantenimento di 15 mg/ora.

3) Anticoagulazione regionale con citrato

L'utilizzo del citrato risale al 1960, quando è stato utilizzato per la prima volta nei pazienti in trattamento emodialitico (16). Nei pazienti critici, il suo impiego è iniziato trent'anni più tardi ed è stato applicato con successo (17) sfruttando la chelazione del calcio, cofattore

essenziale a numerosi livelli della cascata coagulativa (via intrinseca, estrinseca e comune), attuata dal citrato al fine di decoagulare il sangue per livelli di calcio ionizzato inferiori a 0.35 mmol/L (10, 18). Per ottenere un'anticoagulazione ottimale del circuito, la dose di citrato deve essere proporzionata al flusso sangue; nel circuito, infatti, dovrebbe essere raggiunta una concentrazione di citrato pari a circa 2-4 mmol/L (la concentrazione normale di citrato nel sangue è di 0.05 mmol/L). Infondendo citrato all'inizio del circuito extracorporeo, il calcio ionizzato (iCa^{++}) viene chelato e la sua concentrazione nel circuito deve essere portata da 1-1.2 mmol/L a 0.2-0.4 mmol/L.

In CRRT le membrane da emofiltrazione sono liberamente permeabili al citrato che ha un peso molecolare di 192 Da), per cui, di tutto il citrato immesso nel circuito, la parte complessata come Ca^{++} -citrato viene ultrafiltrata e/o dializzata e la parte libera ritorna al paziente con il sangue della linea venosa di rientro (19). Inoltre, l'infusione (in CVVH) e il dialisato (in CVVHDF) sono privi di Ca^{++} , per cui la quota di Ca^{++} persa come ultrafiltrato o dialisato vinse infusa alla fine del circuito extracorporeo prima del rientro del sangue nel paziente.

Il citrato viene metabolizzato in bicarbonato nel ciclo di Krebs a livello epatico (principalmente), muscolare e renale e il Ca^{++} che ritorna libero rientra nel pool del iCa^{++} , preservando il paziente dall'anticoagulazione sistemica. Ogni molecola di citrato può dare origine a tre molecole di bicarbonato, senza effetti sulla coagulazione sistemica. Un ulteriore vantaggio dato dall'uso del citrato deriva dalle caratteristiche di maggiore biocompatibilità della metodica, con una minore attivazione delle piastrine e dei leucociti rispetto all'impiego di eparina (20, 21).

In corso di anticoagulazione regionale con citrato sono state

descritte varie alterazioni metaboliche, quali alcalosi metabolica, ipernatriemia, ipocalcemia, ipomagnesiemia, ipofosforemia e acidosi metabolica.

L'alcalosi metabolica dipende da un eccessivo metabolismo del citrato in bicarbonato e, di solito, può essere prevenuta utilizzando una concentrazione ridotta di bicarbonato nel liquido di infusione e/o dialisato. L'ipernatriemia può derivare dall'uso di elevate quantità di trisodio citrato, l'ipocalcemia dalla perdita eccessiva di iCa^{++} con il dialisato e l'ipomagnesiemia e l'ipofosforemia da una chelazione competitiva con il Ca^{++} del citrato.

Una particolare attenzione deve essere rivolta ai pazienti con insufficienza epatica che hanno una ridotta capacità metabolica per il citrato, il quale, accumulandosi, può causare acidosi metabolica. L'acidosi metabolica dovuta a elevati livelli di citratemia è caratterizzata da un elevato "anion gap" e da una diminuzione del rapporto iCa^{++}/Ca^{++} totale (22, 23). Questi effetti collaterali sono parzialmente corretti da schemi di infusione di citrato che ne mantengono una concentrazione di 3 mmol/L.

È, inoltre, necessario il monitoraggio metabolico del paziente con controlli del iCa^{++} sistemico (v.n. 1.0-1.2 mmol/L) a 30', 1 ora e 2 ore dall'avvio del trattamento e, successivamente, ogni 6 ore, del iCa^{++} post filtro (v.n. 0.2-0.4 mmol/L) a 30' dall'avvio del trattamento e, successivamente, ogni 6 ore, del rapporto Ca^{++} totale/ iCa^{++} sistemico che deve essere <2.5 a 24 ore dall'avvio del trattamento per esprimere un livello non tossico di citratemia (24) e ogni 6-12 ore dell'equilibrio acido-base, al fine di ottimizzare le infusioni per ottenere la maggiore durata possibile dei circuiti.

L'anticoagulazione regionale con citrato è stata applicata a molti tipi di RRT, comprese la SLED, la CVVHD, la CVVH e la CVVHDF

TABELLA I - SCHEDA DI PRESCRIZIONE IN CVVHDF CON PROGRAMMA DI MONITORAGGIO E SCHEMA DI CORREZIONE DELL'INFUSIONE DEL CALCIO CLORURO 10%

Reinfusione in PRE :	<input type="checkbox"/> HOSPAL Prismocitrate 10/2	Na ⁺ 136 mEq/L, citrato 10 mmol/L, ac. citrico 2 mmol/L mL 5000
Reinfusione in POST :	<input type="checkbox"/> HOSPAL Prismasol 2 <input type="checkbox"/> HOSPAL Prismasol 4	Na ⁺ 140 mEq/L, K ⁺ 2.0 mEq/L, HCO ₃ ⁻ 32 mEq/L, gluc 6.1 mmol/L, mL 5000 Na ⁺ 140 mEq/L, K ⁺ 4.0 mEq/L, HCO ₃ ⁻ 32 mEq/L, gluc 6.1 mmol/L, mL 5000
Dialisato:	<input type="checkbox"/> HOSPAL Prism0Cal 2	Na ⁺ 140 mEq/L, K ⁺ 0.0 mEq/L, HCO ₃ ⁻ 32 mEq/L, gluc 6.1 mmol/L, mL 5000
Flusso sangue: _____	150 mL/min	
Disidratazione netta: _____	mL/h	

Impostazione flussi Citrato (3 mmol/L) – Calcio Cloruro 10% (680 mmol/L)

Kg	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
PRE mL/h	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250
POST mL/h	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600
DIALISATO mL/h	900	990	1080	1170	1260	1350	1440	1530	1620	1710	1800
CaCl 10% mL/h	5	5	5	6	6	6	6	6	7	7	7

Calcio ionizzato sistemico	< 0.8 mmol/L	0.81-0.99 mmol/L	1.0-1.2 mmol/L	1.21-1.33 mmol/L	>1.34 mmol/L
Flusso infusione CaCl 10%	+ 4 mL/h	+ 2 mL/h	invariato	- 2 mL/h	- 4 mL/h

Monitoraggio				
Ca ionizzato sistemico <i>range: 1.0-1.2 mmol/L</i>	30'	1 ora	2 ore	6 ore
Ca ionizzato post filtro <i>range: 0.2-0.4 mmol/L</i>	30'			6 ore
Calcemia <i>range: 2.2-2.6 mmol/L</i>	Una volta al giorno			

(25), dimostrando, rispetto all'eparina, una significativa superiorità in termini di aumento della vita dei filtri e di minore incidenza di complicanze emorragiche (19, 26, 27). Il citrato è stato anche usato con successo nella plasmafiltrazione associata ad adsorbimento su resine idrofobiche (*Coupled Plasma Filtration Adsorption CPFA*), in pa-

zienti settici con IRA e alto rischio emorragico o sanguinamento in atto (19), confermando, anche in questo caso, la superiorità del citrato rispetto all'eparina con una minore perdita di cartucce dovuta a una coagulazione del circuito plasma. Nello stesso studio si sono osservati con il protocollo utilizzato una notevole stabilità durante tutta

la durata del trattamento dei parametri metabolici (pH e bicarbonati), del iCa⁺⁺ sistemico e del iCa⁺⁺ post filtro e il non legame con le resine idrofobiche dimostrato dalla perfetta sovrapposibilità nei dosaggi di citrato nel circuito e nell'effluente e nei dosaggi plasmatici di citrato pre- e post-cartuccia.

Nel nostro Centro, l'utilizzo

TABELLA II - SCHEDA DI PRESCRIZIONE IN CPFA-CVVH CON PROGRAMMA DI MONITORAGGIO E SCHEMA DI CORREZIONE DELL'INFUSIONE DEL CALCIO CLORURO 10%

Reinfusione in **PRE**: HOSPAL **Prismocitrate 10/2** Na⁺ **136** mEq/L, citrato **10** mmol/L, ac. citrico **2** mmol/L
mL 5000

Reinfusione in **POST**: NovaSELECT **CB 35** mL 5000 Na⁺ **139** mEq/L, K⁺ **1.5** mEq/L, HCO₃⁻ **35** mEq/L, gluc **1** g/L
 HOSPAL **Prismasol 2** mL 5000 Na⁺ **140** mEq/L, K⁺ **2.0** mEq/L, HCO₃⁻ **32** mEq/L, gluc **6.1** mmol/L
 HOSPAL **Prismasol 4** mL 5000 Na⁺ **140** mEq/L, K⁺ **4.0** mEq/L, HCO₃⁻ **32** mEq/L, gluc **6.1** mmol/L

Flusso sanguineo: 150 mL/min Plasma/Sangue: _____ % (range 10-20%)

Disidratazione netta: _____ mL/h

Impostazione flussi Citrato (3 mmol/L) – Calcio Cloruro 10% (680 mmol/L)

Kg	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
PRE mL/h	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250	2250
POST mL/h	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600
CaCl 10% mL/h	4	4	4	3	3	3	3	3	2	2	2

Calcio ionizzato sistemico	<0.8 mmol/L	0.81-0.99 mmol/L	1.0-1.2 mmol/L	1.21-1.33 mmol/L	>1.34 mmol/L
Flusso infusione CaCl 10%	+ 2 mL/h	+ 1 mL/h	invariato	- 1 mL/h	- 2 mL/h

Monitoraggio				
Ca ionizzato sistemico range: 1.0-1.2 mmol/L	30'	1 ora	2 ore	6 ore
Ca ionizzato post filtro range: 0.2-0.4 mmol/L	30'			6 ore
Calcemia range: 2.2-2.6 mmol/L	Una volta al giorno			

dell'anticoagulazione con citrato è iniziato non appena sono state commercializzate dalla ditta Gambro le sacche Prismocitrate 10/2 (citrato 10 mmol/L, acido citrico 2 mmol/L, sodio 136 mmol/L, cloruro 106 mmol/L), utilizzate in prediluzione, le sacche Prismocal (sodio 140 mmol/L, calcio 0 mmol/L, cloruro 106 mmol/L, bicarbonato 32

mmol/L, magnesio 0.5 mmol/L), utilizzate come dialisato, e le sacche Prismasol 2 e 4 (sodio 140 mmol/L, potassio 2 o 4 mmol/L, calcio 1.75 mmol/L, bicarbonato 32 mmol/L), utilizzate in post-diluzione.

Sono stati predisposti degli schemi per l'utilizzo delle sacche in CVVHDF (Tab. I) e in CPFA-CVVH (Tab. II), con un incremento dei trat-

tamenti con citrato vs eparina che sono passati da 54 vs 423 CRRT e 5 vs 35 CPFA nel 2009 a 351 vs 683 in CRRT e 40 vs 5 CPFA nel 2010.

In una recente survey piemontese effettuata su pazienti affetti da IRA trattati in ICU, i trattamenti con citrato rappresentavano solo il 2.5% del totale, mentre l'eparina era uti-

lizzata nel 67.5% dei casi (28).

Nel 2009, i trattamenti effettuati con citrato nel nostro centro raggiungevano già una percentuale superiore (11.3% CRRT, 12.5% CPFA) per aumentare ulteriormente nel 2010 (33.9% CRRT e 88.8% CPFA).

Il citrato è stato utilizzato in modo crescente come risorsa aggiuntiva per la gestione dei trattamenti sostitutivi in area critica e l'efficacia e la sicurezza nel suo utilizzo anche in pazienti in *shock* settico trattati con CPFA, con raggiungimento di dosi di plasma filtrato maggiori rispetto ad altri tipi di anticoagulazione (eparina, eparina-protamina + Flolan, dermatan solfato), sono state recentemente dimostrate (29).

In conclusione, nei pazienti critici affetti da IRA, spesso post-chirurgici e settici, l'utilizzo dell'eparina risulta difficoltoso per il rischio di sanguinamento. Il citrato rappresenta la vera risorsa aggiuntiva che permette di effettuare trattamenti per un numero di ore sufficiente a raggiungere la dose corretta di depurazione riducendo al minimo il *down-time* e il rischio emorragico. L'eparina, però, in situazioni di rischio di sanguinamento non aumentato, rappresenta sempre, anche per lo storico utilizzo nei pazienti cronici e, quindi, per la sua familiare semplicità d'uso per il personale infermieristico, il farmaco anticoagulante di prima scelta.

È fondamentale disporre in ogni

Centro di protocolli d'uso dei vari tipi di anticoagulante per rendere semplice il loro impiego e per fare in modo che anche la risorsa aggiuntiva "citrato" possa diffondersi ulteriormente e possa essere utilizzata da tutti ai pari dell'eparina.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

- Davenport A. The coagulation system in the critically ill patient with acute renal failure and the effect of an extracorporeal circuit. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S20-7.
- van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, et al. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 145-50.
- Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, et al. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1416-21.
- Van der Voort PH, Gerritsen RT, Kuiper MA, Egbers PH, Kingma WP, Boerma EC. Filter run time in CVVH: pre-versus post-dilution and nadroparin versus regional heparin-protamine anticoagulation. *Blood Purif* 2005; 23: 175-80.
- Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Predilution vs. post-dilution during continuous venovenous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract* 2003; 94: c94-8.
- Ramesh Prasad GV, Palevsky PM, Burr R, Lesko JM, Gupta B, Greenberg A. Factors affecting system clotting in continuous renal replacement therapy: results of a randomized, controlled trial. *Clin Nephrol* 2000; 53: 55-60.
- Blaufox MD, Hampers CL, Merrill JP. Rebound anticoagulation occurring after regional heparinization for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1966; 12: 207.
- Davenport A, Mehta S. The Acute Dialysis Quality Initiative -- part VI: access and anticoagulation in CRRT. *Adv Ren Replace Ther* 2002; 9: 273-81.
- Hetzel GR, Sucker C. The heparins: all a nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2036-42.
- Oudemans-van Straaten HM, Wester JP, de Pont AC, Schetz MR. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? *Intensive Care Med* 2006; 32: 188-202.
- Marshall M, Golper T, Shaver M, et al. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001; 60: 777-85.
- Gianese F, Nurmohamed MT, Imbimbo BP, Buller HR, Berckmans RJ, Ten Cate JW. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of dermatan sulphate MF701 during hemodialysis for chronic renal failure. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 335-9.
- Boccardo P, Melacini D, Rota S, et al. Individualized anticoagulation with dermatan sulfate for hemodialysis in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2349-54.
- Bermond F, Fenocchio CM, Cantalupi V, Guarena C, Pacitti A. Anticoagulation with dermatan sulphate for renal replacement therapy in intensive care units. Tenth International Conference on CRRT. March 10-12, 2005, San Diego, CA. Abstract Book.
- Vitale C, Verdecchia C, Bagnis C, Ganzaroli M, Giorcelli G, Marangella M. Effects of dermatan sulphate for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *J Nephrol* 2008; 21: 205-12.
- Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J Med Sci* 1961; 242: 32-43.
- Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990; 38: 976-81.
- Palsson R, Laliberte KA, Niles JL. Choice of replacement solution and anticoagulant in continuous venovenous hemofiltration. *Clin Nephrol* 2006; 65: 34-42.
- Mariano F, Tetta C, Stella M, Biolino P, Miletto A, Triolo G. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients treated with plasma filtration and adsorption. *Blood Purif* 2004; 22: 313-9.
- Bos JC, Grooteman MP, van Houte AJ, Schoorl M, van Limbeek J, Nube MJ. Low polymorphonuclear cell degranulation during citrate anticoagulation: a comparison between citrate and heparin dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1387-93.

21. Hofbauer R, Moser D, Frass M, et al. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1578-83.
22. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2450-5.
23. Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, DuBose T. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 2001; 29: 748-52.
24. Cubattoli L, Teruzzi M, Cormio M, Lampati L, Pesenti A. Citrate anticoagulation during CVVH in high risk bleeding patients. *Int J Artif Organs* 2007; 30 (3): 244-52.
25. Mariano F, Bergamo D, Gangemi EN, Hollo'Z, Stella M, Triolo G. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: success and limits. *Int J Nephrol* 2011; 748320. Epub 2011 Mar 16.
26. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 260-5.
27. Kutsogiannis DJ, Gibney RTN, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005; 67: 2361-7.
28. Mariano F, Pozzato M, Canepari G, et al. Renal replacement therapy in intensive care units: a survey of nephrological practice in northwest Italy. *J Nephrol* 2011; 24 (2): 165-76.
29. Pozzato M, Ferrari F, Cecere P, et al. Safety and efficacy of citrate anticoagulation in septic shock patients treated with Coupled Plasma Filtration Adsorption (CPFA). *Am Soc Nephrol* 9-13 November 2011, Abstract book.