

Il Trattamento dell'AKI in degenza nefrologica: la SLE-HDF 15 litri in 10 ore

cap.9

La SLE-HDF nel trattamento dell'AKI

Napoli Marcello, Lefons Maria Luisa, Sandri Giovanni, Sozzo Efisio, Ambrosino Carmela

Nephrology and Dialysis Unity. S. Caterina N, Hospital. Galatina



Napoli Marcello

ABSTRACT

L'argomento AKI in terapia intensiva è stato ampiamente trattato negli ultimi decenni, mentre minor interesse ha mostrato nel tempo il trattamento dell'AKI in pazienti non richiedenti ricovero in terapia intensiva, spesso ospedalizzati in degenza nefrologica.

Da più di 5 anni nel nostro centro per il trattamento dell'AKI in degenza nefrologica utilizziamo una tecnica lenta intermittente attuata in circa 600 pt per un totale di circa 3000 trattamenti. In questo studio riportiamo i risultati clinici ottenuti in 100 pazienti afferiti per AKI consecutivamente alla nostra UO dal 01/01/2014. Il protocollo dialitico prevedeva un trattamento lento intermittente a bassa efficienza denominato SLE-HDF (Sustained Low Efficiency Hemo-Dia-Filtration), con durata 10 ore, dialisato 1,5 L/ora per un paziente fino a 75 kg, 2 L/ora fino a 85 kg, 2.5 L/ora oltre 85 kg. Metà del dialisato veniva utilizzato in convezione in post e metà in diffusione.

Endpoints erano il recupero della funzione renale e la sopravvivenza del paziente. Su ogni paziente è stato calcolato almeno su una seduta, il Kt/V dell'urea (UKt/V).

Sono stati studiati 100 pazienti giunti consecutivamente alla nostra osservazione dal mese di gennaio 2014, 45 donne e 55 uomini, con età 79.4±11 aa. Sono stati esclusi i pazienti con AKI ed acidosi lattica da Metformina, che sono stati trattati con CVVHDF. Il peso era di kg 74±18 all'inizio del trattamento. Le cause di AKI erano: 41% scompenso cardiaco, 31% AKI su MRC, 7% rhabdmiolisi, 6% sindrome epato-renale, 4% sepsi, 11% altre cause. Le principali comorbidità erano cardiopatia (63%), diabete (50%), pneumopatia (38%), età >85 aa (31%), cancro (23%), epatopatia (16%), ipotensione richiedente amine (15%), sepsi (10%). Il 65% dei pazienti avevano una diuresi inferiore a 500 ml/24 ore. In totale nei 100 pt sono stati effettuati 512 trattamenti, in media 5.12±3.7 trattamenti per pazienti. I decessi sono stati 43. L'UKt/V è risultato pari a 0.4±0.05 per seduta. I pazienti dimessi sono stati 57. Di questi, 43 hanno avuto un recupero funzionale renale. Quattordici pazienti sono stati avviati al trattamento dialitico cronico. In nessun caso abbiamo dovuto aumentare l'efficienza dialitica per inadeguato controllo dell'uremia, del quadro elettrolitico ed acido-base. I deceduti avevano una maggior incidenza di cancro (p<0.05), di insufficienza epatica (p<0.05) ed erano più anziani (p<0.05).

In conclusione, il nostro protocollo di SLE-HDF, che ha utilizzato volumi di dialisato nettamente inferiori rispetto a quanto riportato in letteratura, si è dimostrato efficace nel correggere il profilo biochimico del paziente con AKI. I risultati clinici sono da considerare soddisfacenti, avendo ottenuto il miglioramento clinico nel 57% dei pazienti e considerando che dei 43 pazienti deceduti, 10 erano affetti da epato-cirrosi e 13 da neoplasia maligna. Ulteriori studi sono indispensabili per confermare le nostre osservazioni.

PAROLE CHIAVE: Insufficienza renale acuta, SLE-HDF, RRT.

ABSTRACT

The AKI in intensive care has been widely treated by international and national guidelines. The treatment of AKI in patients not requiring admission in Intensive Care Unit, but often hospitalized in Nephrology Unit, it is showed of less relevance. For over 5 years we have used for the treatment of AKI of patients admitted in Nephrology Unit an intermittent slow technique, implemented in approximately 600 patients with AKI for a total of about 3000 treatments. In this study we report the clinical results obtained in 100 consecutive patients referred to our Nephrology Unit from 1st January 2014. We excluded the patients with AKI and lactic acidosis by metformin, which were treated with CVVHDF. The Dialysis Protocol provides a slow low efficiency intermittent treatment called SLE-HDF (Sustained Low Efficiency Hemo-Dia-Filtration), with 10-hour duration, 1.5 L/h dialysate for a patient up to 75 kg, 2 L/h up to 85 kg, 2.5 L/h over 85 kg. Half of the dialysate was used in convection in post and half in diffusion. Endpoints were the recovery of renal function and the survival of the patient. On each patient was calculated on at least one seat, the Kt/V urea (UKt/V).

Were studied 100 patients, 45 females and 55 males, with mean age 79.4 ± 11 years. The weight was $74 \text{ kg} \pm 18 \text{ kg}$ at the start of treatment. The 65% of patients had diuresis $< 500 \text{ ml}/24 \text{ hours}$. The causes of AKI were: 41% heart failure, 31% AKI on MRC, 7% rhabdomyolysis, 6% Hepato-renal Syndrome, 4% sepsis, 11% other causes. Major comorbidities were heart disease (63%), diabetes (50%), COPD (38%), age over 85 years, cancers 23, liver disease 16, hypotension requiring amine 15, sepsis 10. In total in the 100 patients, 512 treatments were performed, average 5.12 ± 3.7 . The mean UKt/V was 0.4 ± 0.05 per session. The deaths were 43. Patients discharged were 57. Of these, 43 had a recovery of renal function. Fourteen patients have not recovered renal function and were admitted for chronic dialysis treatment. In conclusion, our protocol of SLE-HDF, which uses volumes of dialysate sharply lower than used in literature, has been shown to be effective in correcting the biochemical profile of the patient with AKI. The clinical results are considered satisfactory, having obtained the improvement in 57% of patients, considering that the 43 deaths, 10 were suffering from Hepato-cirrhosis and 13 from malignant neoplasm. Further studies are needed to confirm our findings.

KEYWORDS: AKI, SLE-HDF, RRT

INTRODUZIONE

Nell'ultimo decennio l'argomento AKI in terapia intensiva ha visto un proliferare di letteratura ed è stato ampiamente trattato da linee guida internazionali (1) e nazionali (2). Minor interesse ha mostrato nel tempo il trattamento dell'AKI in pazienti non richiedenti ricovero in terapia intensiva, in genere ospedalizzati in degenza nefrologica. Spesso si tratta di pazienti critici con molte comorbidità, frequentemente con instabilità emodinamica. E' ipotizzabile che anche i pazienti con AKI in degenza nefrologica possano trarre beneficio da trattamenti lenti a bassa efficienza, siano essi continui o quotidiani intermittenti. Per questa categoria di pazienti le linee guida (2) rilevano come sia estremamente complesso stabilire la dose dialitica da prescrivere, anche perché spesso la dose prescritta è inferiore a quella ottenuta (3, 4, 5). Non sembra definito, in caso di tecniche ibride, lente intermittenti, quale indice di efficienza dialitica sia da applicare. Nel nostro centro da più di 5 anni viene attuato un nuovo protocollo dialitico per il trattamento dell'AKI che, finalizzato ad ottenere un Kt/V dell'urea almeno uguale a quello della dialisi giornaliera per i pazienti con MRC, fosse di facile attuazione e di basso impatto per il personale infermieristico. Con tale protocollo sono stati trattati circa 600 pazienti. In questo studio abbiamo valutato i risultati clinici in 100 pazienti con AKI avviati consecutivamente al trattamento dialitico nella nostra Unità Operativa dal 1° gennaio 2014.

MATERIALI E METODI

Sono stati reclutati 100 pazienti consecutivamente avviati al trattamento dialitico per AKI dal 1° gennaio 2014. Il protocollo dialitico si basava su un trattamento lento intermittente a bassa efficienza denominato SLE-HDF (Sustained Low Efficiency Hemo-Dia-Filtration). E' stata esclusa la SLED per l'indisponibilità di acqua osmotizzata in degenza. Si è scelta la SLE-HDF invece della CVVHDF essenzialmente per non voler impegnare il personale infermieristico durante le ore notturne. Lo schema dialitico base prevedeva una durata di 10 ore, con 1,5 L/ora di dialisato per un paziente di 70-75 kg, metà in convezione in post e metà in diffusione, per un totale di 15 L per seduta al dì. In pazienti di peso più elevato, si utilizzavano 20 L fino a 85 kg e 25 oltre gli 85 kg (Tabella 1).

Weight Kg	Blood Flow ml/m	Dialysate Flow ml/h	Post Dilution fluid ml/h	Pre Dilution fluid ml/h	Total Dialysate volume L/day
≤75	150	750	750	0	15.000
>75 <85	150	1000	1000	0	20.000
>85	150	1125	1125	0	25.000

Tabella 1 - Protocollo dialitico per differenti classi di peso corporeo

La dialisi è stata avviata per oligoanuria resistente alla terapia medica, per gravi alterazioni elettrolitiche a rischio di morte, per iperidratazione resistente ai diuretici o per intossicazione uremica. Sono stati esclusi 5 pazienti affetti da AKI ed acidosi lattica da intossicazione da metformina trattati con CVVHDF, in linea con quanto sostenuto da alcuni autori che considerano una dialisi intermittente inadeguata per questa categoria di pazienti (6). Il liquido di sostituzione aveva la seguente composizione: calcio 1.75 mmol/l, magnesio 0.5, sodio 140, cloro 111.5, lattato 3, bicarbonato 32, glucosio 6.1. Il contenuto di K era modificato da 2 a 4 mmol/L, in base al valore del potassio serico. Sono stati utilizzati due tipi di monitor (Lynda Bellco e Prysma Gambro-Baxter)

con dializzatori a fibre cave semipermeabili ad alta biocompatibilità. Come anticoagulante veniva utilizzata in prima scelta l'eparina non frazionata in infusione continua o l'eparina a basso peso molecolare in bolo; in caso di controindicazione all'eparina o in pazienti a rischio di sanguinamento è stata utilizzata l'anticoagulazione regionale con citrato. Il trattamento veniva eseguito in degenza nefrologica, su letto bilancia, con utilizzo di monitor di rilevazione parametri vitali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa, saturazione di O₂). Le manovre di attacco/stacco erano a cura del personale di dialisi. L'assistenza generica era invece a cura del personale del reparto, così come gli interventi per la rilevazione o lo spegnimento di allarmi. Solo in caso di interventi particolari (coagulazione del circuito, allarmi reiterati, malfunzionamento del CVC) era richiesto l'intervento del tecnico di dialisi. L'orario di attacco dei pazienti, a parte le urgenze, era stabilito tra le ore 9.00 e le 10.00, al termine delle procedure di avvio delle sedute di dialisi ambulatoriale del mattino, in tal modo la fine della seduta, a parte le urgenze, avveniva tra le 19.00 e le 20.00, in genere dopo che si era concluso lo stacco dei pazienti ambulatoriali del pomeriggio. Indice di efficienza dialitica era considerato un Kt/V dell'urea giornaliero di 0.4 come suggerito da vari autori per la HD quotidiana o a ritmo frequente (6, 7, 8). In tutti i pazienti è stato valutato l'UKt/V almeno per una sessione dialitica, secondo la formula:

$$\text{Urea D/P} \times \text{volume dialisato} \times 0.58 \times \text{BW}$$

Dove D/P è il rapporto Dialisato/Plasma e BW è il peso corporeo in kg. Il valore di urea serica utilizzata è stata la media dei valori di inizio e fine dialisi, mentre il valore dell'urea del dialisato è stato valutato su tutto il dialisato. La SLE-HDF veniva sospesa quando, in presenza di una diuresi adeguata, il profilo biochimico non mostrava variazioni sostanziali dopo due giorni di temporanea sospensione del trattamento. Per i pazienti che non mostravano ripresa della funzione renale si sospendeva la SLE-HDF e si procedeva con l'avvio alla dialisi cronica, emodialisi o dialisi peritoneale. Come accesso vascolare veniva usato in prima istanza il CVC per acuti, di lunghezza variabile da 19 a 24 cm, in vena femorale dx. La vena giugulare interna destra era prima scelta in caso di femorali non utilizzabili o in caso di pazienti potenziali candidati al trapianto renale. Il cateterismo delle vene centrali veniva effettuato dall'equipe nefrologica in ecoguida. Di ciascun paziente sono state rilevate sia la causa di AKI che le comorbidità. Gli endpoints considerati erano il recupero funzionale renale e l'exitus entro 30 giorni dalla dimissione. Abbiamo correlato l'exitus con le comorbidità più importanti. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati il t test e il test del X².

RISULTATI

I pazienti erano 45 femmine e 55 maschi, con età media di 79.4 ± 11 aa. Il peso corporeo all'inizio del trattamento dialitico era 74 kg ± 18 kg. Le cause di AKI erano: 41% scompenso cardiaco, 31% AKI su MRC, 7% rabdomiolisi, 6% sindrome epato-renale, 4% sepsi, 11% altro. Le comorbidità più rappresentate erano cardiopatia 63%, diabete 50%, BPCO 38%, età > 85 anni 31%, neoplasia maligna 23%, malattie epatiche 16%, ipotensione richiedente amine 15%, sepsi 10% (Figura 1).

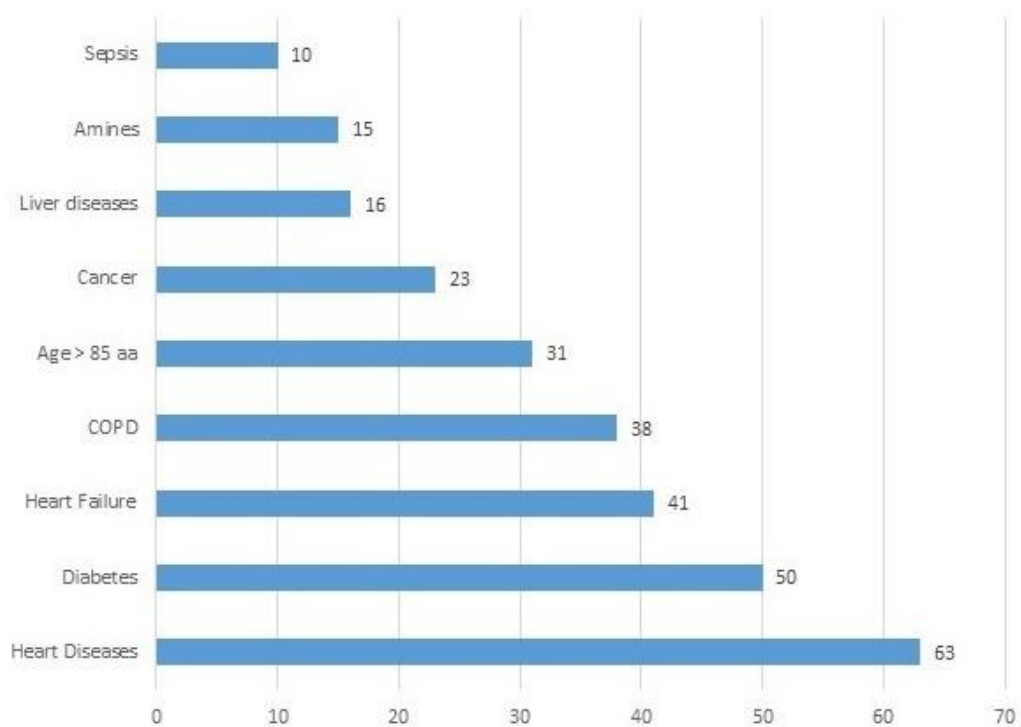


Figura 1 Comorbidità

Circa il 50% dei pazienti aveva 3 comorbidità o più (Figura 2).

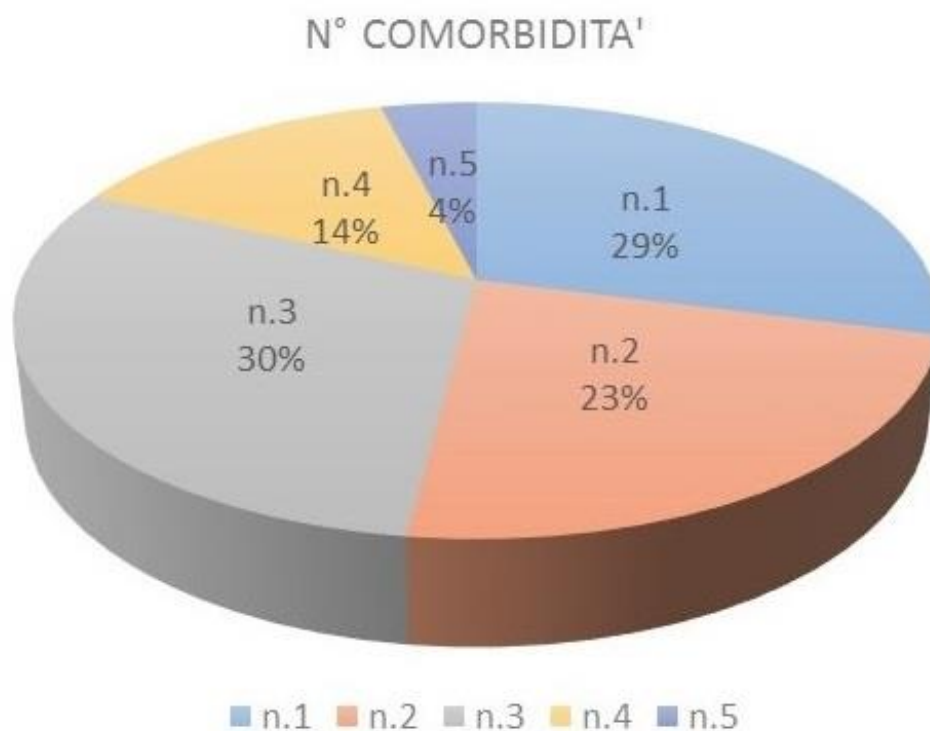


Figura 2 Distribuzione dei pazienti per numero di comorbidità

I valori medi di urea e creatinina al momento dell'avvio del trattamento erano rispettivamente 201 + 83 mg/dl e 5.4 + 2.8 mg/dl (Figura 3).

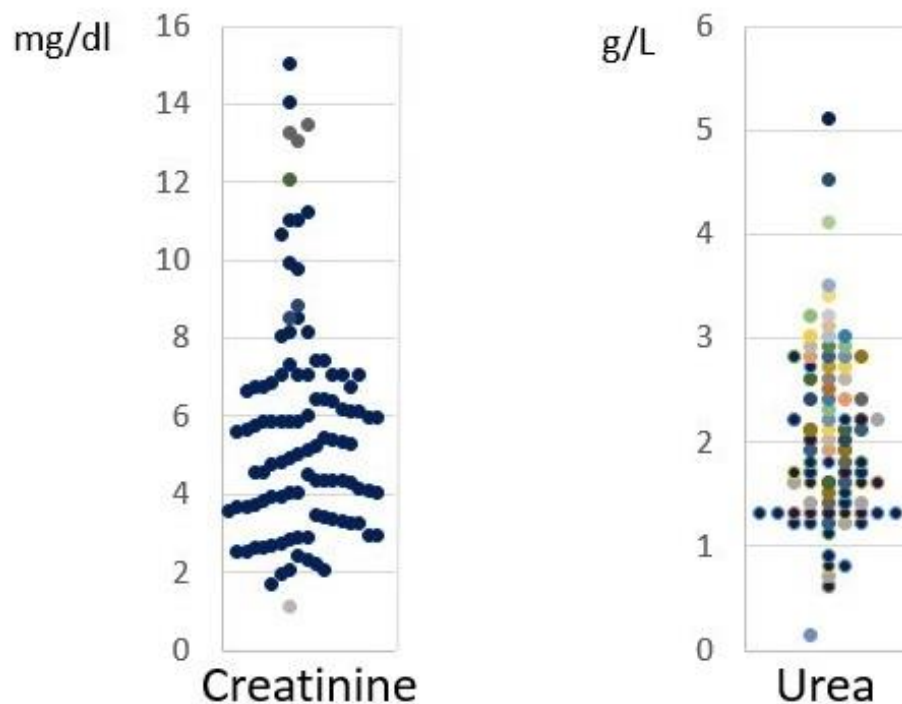


Figura 3 Urea e creatinina seriche all'inizio del trattamento

In Figura 4 è riportata la diuresi al momento dell'avvio del trattamento dialitico: il 65% dei pazienti aveva una diuresi minore di 500 ml/24 ore, il 16% tra 500 e 1000 ml/24 ore. Nei 100 pazienti sono stati effettuati 512 trattamenti, in media 5.12 ± 3.7 per paziente (minimo 1, massimo 19 sessioni). La media del UKt/V è stata di 0.4 ± 0.05 per sessione. In Figura 5 è riportato il decremento ponderale di ciascun paziente; come si può notare la maggior parte dei pazienti ha ottenuto una considerevole rimozione di liquidi che in molti casi era superiore a 10 kg. Riguardo gli esiti clinici 43 sono stati i decessi e 57 le dimissioni: tra queste ultime 43 per miglioramento dell'AKI, mentre 14 sono i pazienti che non hanno ripreso la funzione renale e sono stati avviati alla dialisi cronica. Nei pazienti deceduti vi era una maggior incidenza di cancro (13 vs 5, $p < 0.05$) e di insufficienza epatica (8 vs 1, $p < 0.05$), inoltre l'età media era più elevata (81.5 ± 11 vs 76.5 ± 13 , $p < 0.05$).

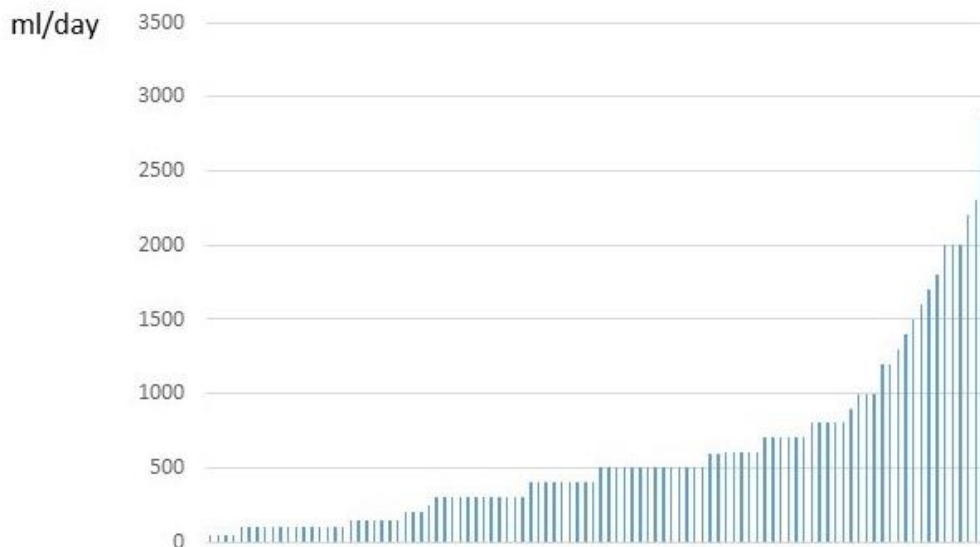


Figura 4 Diuresi all'inizio del trattamento

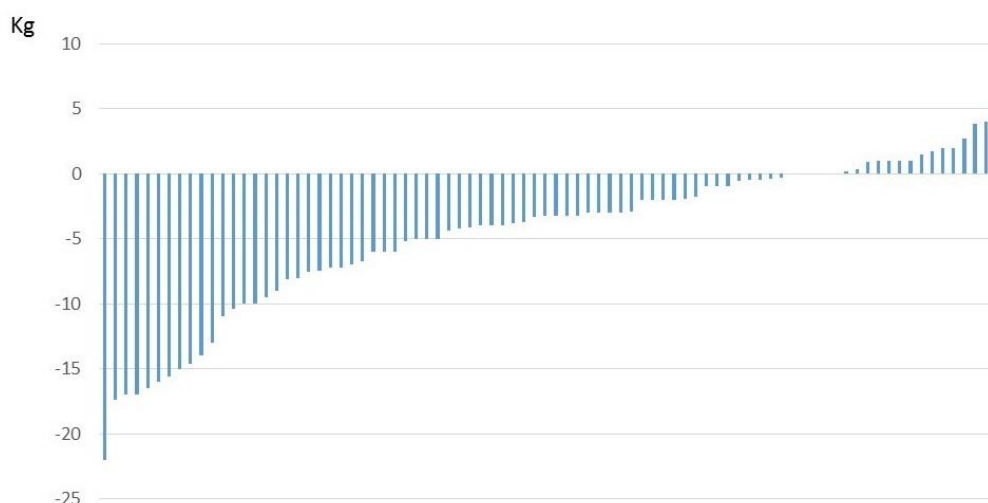


Figura 5 Variazione del peso corporeo durante il trattamento

DISCUSSIONE

Il nostro protocollo dialitico ha dimostrato un'adeguata efficienza per quanto riguarda il controllo del quadro metabolico. In nessun caso abbiamo dovuto incrementare l'efficienza dialitica per inadeguato controllo dell'intossicazione uremica, dell'equilibrio idroelettrolitico ed acido base. L'UKt/V è risultato pari a 0.4 ± 0.05 per sessione dialitica, pari ad un UKt/V settimanale di 2.8, sovrapponibile o di poco inferiore a quello utilizzato in varie esperienze nella dialisi cronica quotidiana (7, 8, 9). Tuttavia, in questi studi ciascun trattamento dialitico, della durata di 2-2.5 ore, veniva effettuato 6 giorni la settimana e non 7. Riteniamo che, equiparare i due UKt/V – ottenuti uno con un trattamento effettivamente quotidiano e con durata di 10 ore e l'altro con una dialisi breve 6 volte la settimana – comporti una sottostima del primo. Pertanto, considerando che per la dialisi giornaliera breve eseguita 6 giorni su 7 è considerato ottimale un UKt/V di 2.7-3, per la SLE-HDF si può ritenere accettabile un UKt/V di 2.8 se ottenuto con una dialisi di 10 ore effettivamente quotidiana. L'indice di efficienza dialitica utilizzato nella nostra esperienza è in linea con quanto

sostenuto dal gruppo di lavoro sulle KDIGO della Canadian Society of Nephrology (10). Gli autori rimarcano, infatti, che in assenza di livelli di evidenza di qualità elevata, è possibile ritenere adeguati gli stessi criteri attualmente utilizzati per i pazienti in dialisi cronica. A tal proposito, al fine di ottimizzare il trattamento ed identificare la dose dialitica adeguata minima, lo stesso gruppo di lavoro sulle KDIGO della Canadian Society of Nephrology sostiene che i target di clearance e di prescrizione dialitica basati sull'urea possono essere utilizzati anche nel paziente critico sottoposto a RRT per AKI (10). Riguardo il volume di dialisato, quello utilizzato nel nostro protocollo appare non in linea con quanto suggerito per le CRRT (1, 2). Infatti, pur rifacendosi ai volumi minimi di 20 ml/kg/ora, che in 24 ore per un paziente di 70 kg equivale a 33.6 L, il volume totale da noi utilizzato è meno della metà. Riguardo i target di efficienza dialitica consigliati dalla linee guida per le CRRT e la dialisi intermittente va rilevato un apparente fattore confondente. Infatti, se si calcola l'UKt/V di una dialisi continua con 20 ml/kg/ora, si ricava un valore di circa 6.3 la settimana, cioè quasi doppio rispetto al 3.9 raccomandato per la dialisi intermittente. Contrariamente a quanto universalmente accettato, e cioè che la continuità del trattamento dialitico richieda una minor efficienza dialitica, in questo caso si consiglia una dialisi più efficiente quando è continua. E' verosimile che la maggior dose dialitica nelle CRRT sia una precauzione per le sospensioni del trattamento dovute a coagulazione del circuito e per l'espletamento di indagini diagnostiche. D'altra parte, alcuni studi randomizzati che hanno valutato l'importanza di un'efficienza dialitica elevata versus una bassa, non hanno evidenziato alcun differenza sulla mortalità (11, 12). Il nostro protocollo a bassi volumi appare in linea con quanto riportato da uno studio retrospettivo giapponese (13). Gli autori hanno dimostrato, infatti che la dose dialitica somministrata in Giappone era significativamente più bassa rispetto al resto del mondo senza avere un incremento della mortalità e con adeguato controllo metabolico. La dose della CRRT nel database della "Japanese Society for Physicians and Trainees in Intensive Care" era meno della metà di quanto riportato nel database della "Beginning and Ending Supportive Therapy" (800 mL/hr vs 2.000 mL/hr, $p < 0.001$) (13). Il volume di 800 ml/h per 24 ore utilizzato dai giapponesi è comparabile ai 1500 ml/h per 10 ore usato nel nostro protocollo. E' indubbio che ridurre i volumi, oltre al risparmio di soluzioni, implichi un minor numero di interventi dell'operatore. Infatti, considerando che molti monitor hanno la possibilità di collegare 4 sacche da 5000 ml, con 20 litri si possono trattare la maggior parte dei pazienti senza necessità di interventi per cambio sacca. E' possibile che in pazienti ipercatabolici un UKt/V settimanale di 2.8 possa essere inadeguato e siano necessari volumi di effluente maggiori. D'altra parte, un'importante raccomandazione delle linee guida è la costante rivalutazione del trattamento nel singolo paziente, aumentando la dose prescritta solo in caso di effettiva necessità senza eccedere a priori la prescrizione minima necessaria (10). Un altro elemento da considerare, inerente l'impiego di volumi e dosi dialitiche elevate è la potenziale perdita di micronutrienti durante il trattamento con le CRRT o con metodiche intermittenti lente. E' noto che i trattamenti continui spesso provochino severe ipofosfatemie ed ipokaliemie (14, 15, 16). Alcuni autori hanno sottolineato l'importanza del rischio malnutrizione nei pazienti con AKI in trattamento sostitutivo. Tale rischio per l'alimentazione scarsa o inadeguata è aggravato dalla perdita di aminoacidi ed altri nutrienti che si verifica in corso di trattamenti lenti come la SLED (17, 18) o ancor di più in corso di trattamenti continui ad alto flusso (15). E' ipotizzabile che il trattamento a bassi volumi del nostro protocollo possa indurre minori perdite di aminoacidi e nutrienti in genere.

CONCLUSIONI

Il nostro protocollo dialitico di "SLE-HDF" 15-20-25 litri in 10 ore, in base alle fasce di peso corporeo, garantendo un UKt/V settimanale di 2.8, ha permesso di ottenere un adeguato controllo metabolico e del profilo elettrolitico in corso di AKI nella tipologia di pazienti da noi trattati. Abbiamo spostato il target di efficienza dialitica dai volumi, intesi come quantità di dialisato pro

kg/ora, al concetto di adeguatezza dialitica da sempre utilizzati per la dialisi cronica, cioè il Kt/V dell'urea, così come sostenuto dalla Canadian Society of Nephrology (10). Riteniamo soddisfacenti i risultati clinici ottenuti considerando che dei 43 pazienti deceduti, 10 erano affetti da epato-cirrosi, 13 da neoplasia maligna e molti erano over 80 anni. La riduzione dei volumi di dialisato a meno della metà di quanto previsto per le CRRT, oltre al risparmio economico ed al minor impegno per il personale infermieristico, potrebbe ridurre anche i problemi connessi alla perdita di micronutrienti ed aminoacidi, e quindi ripercuotersi positivamente sullo stato nutrizionale dei pazienti. Ulteriori studi randomizzati sembrano indispensabili per confermare le nostre osservazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2: 1-138, 2012 erano meno della metà di quanto suggerito dalle linee guida per la CRRT (20 ml/kg/h = 20 x 70 x 24 =33.6 litri).
2. Ronco C, Antonelli M, De Gaudio R, et al. Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of acute kidney injury syndromes: italian version of KDIGO, integrated with new evidence and international commentaries. *G Ital Nefrol*. 2015 Mar-Apr, 32 (2).
3. Evanson JA, Ikizler TA, Wingard R et al. Measurement of the delivery of dialysis in acute renal failure. *Kidney international* 1999 Apr;55(4):1501-8 (full text)
4. Evanson JA, Himmelfarb J, Wingard R et al. Prescribed versus delivered dialysis in acute renal failure patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1998 Nov;32(5):731-8
5. Schiffl H Disease severity adversely affects delivery of dialysis in acute renal failure. *Nephron. Clinical practice* 2007;107(4):c163-9.
6. Regolisti G, Antoniotti R, Fani F et al. Treatment of metformin intoxication complicated by lactic acidosis in acute kidney injury: the role of prolonged intermittent hemodialysis. *Am Journal of Kidney Dis*. 2017; 10: 1053.
7. Rao M, Muirhead N, Klarenbach S, Moist L, Lindsay RM. Management of anemia with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jul;42(1 Suppl):18-23.
8. Traeger J, Galland R, Delawari E, Arkouche W, Hadden R. Six years' experience with short daily hemodialysis: do the early improvements persist in the mid and long term? *Hemodial Int*. 2004 Apr 1;8(2):151-8.
9. Galland R, Traeger J. Short daily hemodialysis and nutritional status in patients with chronic renal failure. *Semin Dial*. 2004 Mar-Apr;17(2):104-8
10. James M, Bouchard J, Ho J et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013 May;61(5):673-85
11. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *The New England journal of Medicine* 2008 Jul 3; 359 (1): 7-20.
12. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H, Fliser D, Kielstein JT. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jul;24(7):2179-86. doi: 10.1093/ndt/gfp035. Epub 2009 Feb 13.
13. Uchino S, Toki N, Takeda K et al. Validity of low-intensity continuous renal replacement therapy. *Critical Care Medicine* 2013 Nov; 41(11): 2179-86.
14. Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, Honoré PM, Sikora L, Bagshaw SM. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014 Jan 8;18(1):R7.
15. Sun Z, Ye H, Shen X, Chao H, Wu X, Yang J. Continuous venovenous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014 Apr 9; 18(2):R70. Epub 2014 Apr 9.
16. Pistolesi V, Zeppilli L, Polistena F et al. Preventing Continuous Renal Replacement Therapy-Induced Hypophosphatemia: An Extended Clinical Experience with a Phosphate-Containing Solution in the Setting of Regional Citrate Anticoagulation. *Blood Purif*. 2017 Feb 21;44(1):8-15.
17. Ueber A, Wolley MJ, Golper TA, Shaver MJ, Marshall MR. Amino acid losses during sustained low efficiency dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin Nephrol*. 2014 Feb;81(2):93-9.
18. Oh WC, Gardner DS, Devonald MA. Micronutrient and amino acid losses in acute renal replacement therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Nov;18(6):593-8.

Corrispondenza a:

Napoli Marcello
 UOC Nefrologia e Dialisi PO V. Fazzi
 P.zza F. Muratore 1, 73100 Lecce