

SPECIALITÀ E PROFESSIONI A COLLOQUIO

SLED vs. CRRT – ovvero la scelta tra una Rolls Royce ed una Ferrari



Carlo Basile, Carlo Lomonte

Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Ente Ecclesiastico Ospedale Regionale “F. Miulli”, Acquaviva delle Fonti

Abstract

Sebbene siano stati attribuiti numerosi vantaggi alla *continuous renal replacement therapy* (CRRT), in particolare una migliore stabilità emodinamica in grado di permettere una più adeguata rimozione di liquidi, una migliore ripresa della funzione renale ed una più efficiente rimozione di metaboliti di piccolo ed elevato peso molecolare, nessuno di questi vantaggi potè essere provato adeguatamente in *trials* controllati.

D'altra parte, la *sustained low efficiency dialysis* (SLED) ha goduto di una rinascita insuperabile negli ultimi dieci anni per il trattamento del paziente acuto gravemente compromesso degente in terapia intensiva (ICU). La SLED è una modalità di terapia dialitica che combina una detossificazione ed una tolleranza cardiovascolare eccellenti anche nel paziente acuto gravemente compromesso degente in ICU. La SLED ha numerosi vantaggi, tra cui quello di usare i monitors usuali di dialisi e quello di una elevate flessibilità dei tempi di trattamento a costi nettamente inferiori a quelli della CRRT.

In conclusione, la SLED è un'opzione alternativa alla CRRT, che consente il trattamento ottimale di pazienti complessi criticamente gravi. Quindi, è una modalità di trattamento fondamentale per la terapia dei pazienti critici, che offre un'ampia opportunità per una fattiva collaborazione tra i Nefrologi e gli Intensivisti, mettendo a frutto le capacità e le conoscenze di due specialità indispensabili nella ICU.

Parole chiave: Insufficienza renale acuta, SLED, Terapia sostitutiva della funzione renale

Abstract

Although several advantages have been attributed to continuous renal replacement therapy (CRRT), including greater hemodynamic stability permitting better fluid removal, improved recovery of renal function, and more efficient removal of small and large metabolites, none of these factors has been adequately corroborated in controlled trials. On the other hand, sustained low efficiency dialysis (SLED) has enjoyed an unsurpassed renaissance over the last decade for treatment of severely ill patients with acute kidney injury in the intensive care unit (ICU). SLED combines excellent detoxification and good cardiovascular tolerability for even severely ill patients in the ICU. SLED also provides good treatment time flexibility at lower costs than CRRT with the advantage that existing dialysis systems can be used.

In conclusion, SLED represents an alternative to CRRT, enabling optimal treatment of complex critically ill patients. It can be considered a key treatment modality for patients on ICU, giving nephrologists and ICU physicians the opportunity for pooling their twin areas of expertise.

Introduzione

L'11 settembre 1945 Maria Schafstaat fu la prima paziente sottoposta con successo ad un trattamento emodialitico per insufficienza renale acuta (AKI) oligurica in un contesto di sepsi delle vie biliari [1] (full text). Fu la coraggiosa determinazione di un giovane medico olandese, Willem (“Pim”) J. Kolff a salvare la vita di questa signora sessantasettenne, trattandola con una seduta emodialitica di 690 minuti (cioè 11.5 ore) con un flusso sanguigno di 116 ml/min. Nasceva così la *sustained low efficiency dialysis* (SLED) per il trattamento dei pazienti acutamente gravi con AKI nelle terapie intensive (ICU) [1] (full text). Tuttavia, ben presto i Nefrologi cominciarono a ridurre la durata del trattamento emodialitico per i pazienti uremici cronici e commisero il grave errore di voler applicare sic et simpliciter la stessa schedula dialitica (trattamento intermittente - IRRT - della durata di 3-4 ore) ai pazienti affetti da AKI. Fu così che nacque la continuous renal replacement therapy (CRRT), in risposta alla frustrazione degli Intensivisti rispetto al *modus operandi* dei Nefrologi sopra descritto [2]. In un approccio estremistico a questo tema, alcune ICU sono diventate monadi isolate gestite esclusivamente dagli Intensivisti con i Nefrologi relegati ad un ruolo di supporto notevolmente ridotto [1] (full text). Questa è una situazione illogica, per la semplice ragione che entrambe le specialità richiedono molti anni di training con contenuti che si sovrappongono marginalmente. Di conseguenza, l'Intensivista non possiede mai il bagaglio di conoscenza del Nefrologo e viceversa. A questo proposito, è interessante sottolineare che il timing della consulenza nefrologica può essere determinante per la sopravvivenza del paziente degente in ICU [3], [4].

La CRRT nacque come una strategia convettiva; con il tempo, fu introdotta anche la diffusione con l'aggiunta di pompe addizionali ai monitors, mentre strategie convettive furono applicate più largamente alla IRRT. Questo fu l'inizio di una guerra senza fine tra i supporter dell'una e dell'altra strategia dialitica ([5], [6] (full text)). Guerra che potrebbe finire con la rinascita all'inizio di questo secolo di quel concetto straordinario di cui Kolff fu pioniere, un trattamento “ibrido” a ponte tra la CRRT e la IRRT, cioè la SLED, modalità di dialisi con flussi del sangue e del dialisato ridotti e con un tempo di trattamento prolungato [1] (full text). Il termine *low efficiency* è tuttavia in molti casi un termine inappropriato [7], [8] (full text).

CRRT vs. IRRT

Fin dall'esordio, il dibattito è stato caratterizzato dalla domanda su quale delle due modalità di trattamento dell'AKI, CRRT o IRRT, fosse associata ad un outcome migliore. La percezione generale era che l'approccio continuo, a causa della sua durata prolungata, dovesse portare ad outcomes migliori. Tuttavia, almeno 9 studi randomizzati controllati (RCT) [9], [10] (full text), [11], [12], [13] (full text), [14] (full text), [15] (full text), [16] (full text), [17], 4 reviews sistematiche [18], [19], [20], [21] e 2 meta-analisi [22], [23] non furono in grado di dimostrare una differenza negli outcomes tra i due approcci, con un rischio relativo riportato di 0.99 nella meta-analisi più recente [23]. Come sottolineato da Vanholder et al., l'interpretazione dei dati dei RCT è tuttavia complicata da limiti intrinseci importanti, quali il disegno, la logistica, la conduzione ed il reporting degli studi [24] (full text).

Pro CRRT

Parecchi vantaggi teorici sono stati attribuiti alla CRRT rispetto alla IRRT:

1. maggiore stabilità emodinamica che consente una più adeguata rimozione dei liquidi: tuttavia, numerosi RCT non sono riusciti a dimostrare in maniera consistente una

migliore stabilità emodinamica e/o parametri vitali migliori per la CRRT [9], [10] (full text), [11], [12], [14] (full text), [17]). Pur ammettendo che in taluni studi si possa riconoscere un qualche beneficio emodinamico da parte della CRRT, questo non si traduce in differenze nella sopravvivenza. Un problema che potenzialmente oscura i risultati dei RCT che confrontano la CRRT con la IRRT è la riluttanza ad arruolare pazienti con problemi emodinamici severi per il timore di instabilità in caso di randomizzazione alla IRRT; questo porterebbe all'esclusione dei pazienti più instabili, riducendo così la differenza tra le due terapie. Un trattamento prolungato dovrebbe permettere la rimozione di liquidi ad un volume cumulativo maggiore: in effetti, la CRRT permise un bilancio negativo maggiore in un RCT [11], ma non in un altro [10] (full text);

2. Un miglior recupero della funzione renale: uno dei maggiori vantaggi potenziali legati alla preservazione della stabilità emodinamica è un effetto positivo sul recupero della funzione renale. Tuttavia, nessun RCT [11], [12], [13] (full text), [14] (full text), [16] (full text) e nessuna *review* sistematica [18], [19], [20] dedicati a questo aspetto hanno dimostrato una superiorità della CRRT sulla IRRT.

Una rimozione più efficiente delle citochine: è plausibile che le membrane di dialisi utilizzate nella CRRT siano in grado di rimuovere e/o adsorbire citochine ed altri agenti che possono svolgere un ruolo essenziale nello stato infiammatorio dei pazienti settici affetti da AKI. L'interesse per la rimozione di soluti di peso molecolare più elevato proviene da studi che hanno dimostrato una correlazione tra i livelli di varie citochine pro-infiammatorie e l'outcome di pazienti criticamente gravi. È stato ipotizzato che l'aumento della loro clearance può essere utile. Molti ricercatori hanno tentato di raggiungere questo obiettivo con strategie basate sull'aumento della convezione in dialisi [25] (full text). Tuttavia, il *sieving coefficient* di questi mediatori è molto lontano da 1, la rimozione delle citochine attraverso la convezione è probabilmente risibile in confronto alla loro clearance endogena: dati *in vivo* non sono stati in grado di dimostrare in maniera consistente un calo duraturo dei livelli circolanti di citochine come risultato della rimozione extracorporea [26], [27]. La natura non specifica della CRRT porta anche alla rimozione simultanea di citochine anti-infiammatorie. Infine, sembra ormai chiaro che la rimozione attraverso l'adsorbimento di citochine è circa 10 volte maggiore della convezione [28] (full text).

Popolazioni specifiche di pazienti che possono beneficiare della CRRT

Sebbene l'evidenza è contraddittoria, può avere un significato clinico l'applicazione della CRRT nel combattere il grave sovraccarico di liquidi. Altre condizioni specifiche in cui la CRRT è stata proposta come l'opzione preferibile sono l'insufficienza renale ed epatica combinate, a causa di un impatto benefico sulla stabilità cardiovascolare e sulla pressione intracranica [29] e la lesione acuta cerebrale a causa della prevenzione dell'edema cerebrale [30].

Pro IRRT

Da quanto detto sopra, appare chiaro che pochi elementi basati sui RCT suggeriscono una superiorità della CRRT sulla IRRT e viceversa. Pertanto, ciascuna di queste due strategie, così come la modalità dialitica posiziona tra le due, cioè la SLED può, clinicamente parlando, essere considerata una valida opzione per il trattamento dialitico del paziente medio affetto da AKI [31]. Conseguentemente, possono essere discussi solo i seguenti benefici di ordine pratico della IRRT:

1. praticità e flessibilità della metodica: la IRRT può essere effettuata con le stesse infrastrutture tecniche disponibili per i pazienti uremici cronici, permettendo maggiore flessibilità per il trattamento di un numero non predicibile e sempre fluttuante di pazienti affetti da AKI da trattare con la dialisi [31]. La IRRT permette anche più facilità nella cura del paziente, consentendo indagini al di fuori del trattamento e dell'unità di monitoraggio. Questo tempo libero dalla dialisi offre anche opportunità di mobilitazione del paziente, limitando il rischio di catabolismo muscolare ed infezioni respiratorie nosocomiali [31];
2. riduzione dei costi: globalmente, i dati di tutti gli studi conducono al riconoscimento di un vantaggio economico della IRRT rispetto alla CRRT [32], [33], [34], [35], [36] (full text)

Riduzione delle complicanze emorragiche: a causa del contatto continuo del sangue con il filtro, la CRRT necessita di una appropriata anticoagulazione per 24 ore al giorno, aumentando il rischio di complicanze emorragiche. Questa complicanza può essere risolta con la anticoagulazione regionale con citrato [37], ma questa opzione va affidata a personale addestrato, perché ogni errore o problema tecnico può avere gravi conseguenze, quali ipocalcemia gravissima. In un ampio RCT, le complicanze emorragiche furono più frequenti nel gruppo CRRT e furono la ragione principale per il trasferimento dalla CRRT alla IRRT [12]. Con la IRRT, l'anticoagulazione può essere omessa o minimizzata, e non avviene comunque per tutta la giornata.

Non solo per le automobili – L'approccio "ibrido"

Secondo Wikipedia, un ibrido è la combinazione di due o più cose differenti, che hanno lo scopo di raggiungere un particolare obiettivo. Nella ICU, l'obiettivo per i pazienti affetti da AKI è quello di fornire un trattamento ottimale che abbia un buon bilanciamento tra costo ed efficacia e che sia facile da utilizzare. La SLED è una terapia ibrida che offre i vantaggi sia della CRRT che della IRRT, in quanto combina trattamenti protratti con una schedula intermittente, applicando macchine usate nella IRRT, così rappresentando un ritorno *high-tech* alle radici della dialisi, così come fatto nell'era pionieristica della dialisi da Kolff [1] (full text). La SLED è una modalità di dialisi semplice ma altamente efficace in quanto soddisfa tutti i requisiti per essere utilizzata in una ICU: essa offre una terapia emodialitica immediata ed altamente efficace per l'iperpotassiemia acuta, mentre per indicazioni meno urgenti, la durata del trattamento può essere estesa fino a 24 ore. Un altro vantaggio della SLED sulla CRRT è quello di annullare il bisogno delle frequenti sostituzioni delle soluzioni per reinfusione della CRRT. A parte l'ovvia considerazione sul carico di lavoro che è associato al trasporto manuale di queste soluzioni e sulla necessità di spazi importanti per consentire lo stoccaggio delle medesime, la ripetuta apertura del circuito è la causa principale delle frequenti brecce nella integrità antimicrobica dello standard industriale dei liquidi di reinfusione contenenti bicarbonato [38], [39]. Così, la SLED evita per la sua natura intrinseca un addizionale rischio microbiologico al paziente vulnerabile criticamente grave. Nella tabella 1 vengono confrontate le caratteristiche principali della SLED, CRRT ed IRRT.

Nella nostra esperienza, la SLED offre ampie opportunità di collaborazione tra i Nefrologi e gli Intensivisti in quanto lo staff nefrologico è responsabile della preparazione, inizio e fine della seduta dialitica, mentre le responsabilità per la prescrizione, il monitoraggio e le complicanze intradialitiche sono condivise con lo staff della ICU (tabella 2). Noi usiamo il single pass batch dialysis system Genius (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germania), per trattare i pazienti affetti da AKI nella ICU. Il principio tecnico sottostante a questo trattamento è basato sui primissimi sistemi di dialisi, i cosiddetti "tank" o "batch" (le carat-

teristiche tecniche sono descritte in dettaglio altrove) [7], [8] (full text). La nostra Unità Operativa dispone di 8 monitors Genius, ad Hannover ve ne sono 18 (JT Kiestein, comunicazione personale).

Arriva la SLED – good-bye CRRT?

Poiché sia la CRRT che la IRRT sono perfettamente accettabili per gli usi clinico-terapeutici, per estrapolazione lo stesso ragionamento potrebbe applicarsi alla SLED. Studi comparativi tra la SLED e la CRRT sono risultati in indici simili di adeguatezza e di risposta emodinamica [25] (full text), [40], [41], [42]. Va qui citato in particolare il RCT condotto da Kielstein et al. [42]: una seduta di SLED di 12 ore fu confrontata con una seduta di CRRT di 24 ore con circa 72 litri di liquidi di reinfusione: la prima ha dato una più rapida correzione dell'acidosi metabolica, ha portato ad una rimozione simile delle molecole di piccolo peso molecolare, ma ad una rimozione ridotta di β 2-microglobulina, ha utilizzato una dose significativamente più bassa di eparina (8761 ± 1179 vs 17149 ± 3034 U, $P < 0.01$) [43]. Ancora più importante, i parametri cardiovascolari misurati in maniera invasiva non furono differenti in maniera statisticamente significativa tra la CRRT e la SLED nonostante volumi di ultrafiltrazione comparabili [43].

Esiste anche un interessante studio che, benché retrospettivo, è estremamente interessante dal punto di vista clinico: sono stati presi in esame i dati di mortalità di tre ICU in differenti

Tabella 1. Confronto tra continuous renal replacement therapy (CRRT), intermittent renal replacement therapy (IRRT) e sustained low efficiency dialysis (SLED).

	CRRT	IRRT	SLED
Aspetti tecnici			
Eliminazione di tossine uremiche	Per convezione	Per diffusione	Per diffusione
Membrane	High flux	High flux/low flux	High flux/low flux
Flusso del dialisato	Basso	Alto	Basso
Ultrafiltrazione ed eliminazione dei soluti	Continua (in teoria)	Intermittente (3 – 5 ore)	Intermittente (8 – 12 ore)
Anticoagulazione	Continua	Intermittente (3 – 5 ore)	Intermittente (8 – 12 ore)
Anticoagulazione con citrato	Sì	Sì	Sì
Utilizzo di monitors per dialisi standard	No	Sì	Sì
Aspetti economici - organizzativi			
Staff infermieristico del Centro Dialisi	Non richiesto	Richiesto	Richiesto
Tempo di nursing richiesto	Elevato	Richiede 1 infermiere	Basso
Carico di Lavoro fisico	Elevato	Basso	Basso
Costi operativi	Elevati (liquido di reinfusione sterile)	Bassi	Bassi
Outcomes			
Mobilizzazione	Non possibile	Possibile	Possibile
Rischi di contaminazione microbica	Alti	Bassi	Bassi
Stabilità emodinamica	Eccellente	Scarsa (in alcuni Centri)	Eccellente
Comprovati benefici sulla sopravvivenza rispetto alle altre modalità	No	No	No

nazioni (Nuova Zelanda, Australia ed Italia) che avevano modificato l'approccio terapeutico predominante dalla CRRT alla SLED. La popolazione in studio comprendeva tutti i pazienti (1347) che avevano avuto bisogno del trattamento dialitico dall'1 gennaio 1995 al 31 dicembre 2005, cioè il periodo di tempo che ricopriva il cambiamento dalla CRRT alla SLED in ciascuna unità [43]. Tale cambiamento non fu associato a nessun aumento nella incidenza della mortalità. Questo dato era virtualmente identico nelle tre ICU [43].

Per quanto riguarda la sopravvivenza nel confronto tra SLED e CRRT, conclusioni possono essere estrapolate dagli studi comparativi tra CRRT e IRRT sopra descritti [11], [12], [13] (full text), [14] (full text), [15] (full text), [16] (full text), [18], [19], [20], [21], [22], [23]. RCT di confronto tra CRRT e SLED per quanto riguarda la sopravvivenza sono sparuti: in primis, va segnalato un RCT recente [15] (full text): sebbene il confronto tra SLED e CRRT non fosse lo scopo primario dello studio, un'evidenza indiretta del Veterans Administration Trial suggerisce che la SLED ha *outcomes* simili a quelli della CRRT ed IRRT [15] (full text). Inoltre, recentissimamente, è stato pubblicato il primo RCT che confronta SLED e CRRT per alcuni *outcomes* in una ICU chirurgica nell'Ospedale Universitario di Heidelberg [44] (full text): 115 pazienti furono trattati con la SLED usando il sistema Genius e 117 pazienti furono trattati con la emofiltrazione venovenosa continua (CVVH). L'*outcome* primario, la mortalità a 90 giorni, fu simile tra i due trattamenti. La stabilità emodinamica non fu differente, mentre i pazienti in SLED ebbero un numero significativamente minore di giorni di ventilazione meccanica ($P < 0.047$), un minor numero di giorni trascorsi nella ICU ($P < 0.004$), un minor numero di trasfusioni ($P < 0.02$) ed una riduzione sostanziale del tempo di *nursing* speso per il trattamento emodialitico ($P < 0.001$), così risultando in costi inferiori [44] (full text). A questo punto, alla luce delle risorse economiche sempre più limitate del Servizio Sanitario Nazionale, si impone il confronto tra il costo delle 2 metodiche, iniziandolo da quest'ultimo studio: il costo giornaliero del trattamento dialitico (furono inclusi 8 Euro/trattamento per i costi di acquisizione del sistema Genius; inoltre, fu preso in considerazione il numero di membrane usate per trattamento) fu per il Genius con una membrana *high-flux* 63.2 Euro, per la CVVH 209.3 Euro. Il costo globale per trattamento, includendo quello degli infermieri, ma non quello dei tecnici e dello staff medico, fu 96.8 Euro per la SLED, 258.9 Euro per la CVVH, con un risparmio quindi per la SLED di oltre 160 Euro a trattamento [44] (full text). In realtà, già un altro studio pilota prospettico osservazionale aveva analizzato i costi della SLED e della CRRT in una ICU dell'Università di Toronto [45]: i costi settimanali per l'ospedale furono 1431 dollari per la SLED, 2607 per la CRRT con eparina e

Tabella 2. Modalità operative della sustained low efficiency dialysis (SLED) nella U.O.C. di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Miulli di Acquaviva delle Fonti.

Monitor per dialisi	Single pass batch dialysis system Genius
Membrane	High flux/low flux
Tempo di trattamento	8-10 ore al giorno
Flusso sangue	150 ml/min
Flusso dialisato	150 ml/min
Ultrafiltrazione oraria massima	400 ml/ora
Anticoagulazione	Eparinizzazione continua (5000-7500 Unità)
Prescrizione dialitica	Condivisa con lo staff ICU
Preparazione della seduta dialisi	Staff del Centro dialisi
Attacco e stacco della seduta dialitica	Staff del Centro dialisi
Monitoraggio e complicità della seduta	Condivisi con lo staff ICU

3089 per la CRRT con citrato [45]. I risultati riportati da Schwengen et al. [44] (full text) sono stati criticati per una probabilmente insufficiente potenza dello studio [46]. La replica degli Autori, che condividiamo pienamente, è stata la seguente: “la potenza dello studio può essere probabilmente insufficiente per giudicare in maniera definitiva se l’una o l’altra modalità di trattamento sia superiore in termini di sopravvivenza. Tuttavia, a parità di efficacia e sicurezza comparabili tra SLED e CVVH, il punto chiave diventa il costo economico, e la potenza dello studio fu chiaramente sufficiente a discriminare differenze in termini di costi economici a favore della SLED” [47].

Infine, è degno di nota il confronto della durata giornaliera delle due modalità di trattamento: sebbene il protocollo prevedesse una durata di 12 ore per la SLED e di 24 ore per la CVVH, la prima durò mediamente 14.9 ± 4.4 ore, la seconda 19.9 ± 3.64 ore. Questo dato ci permette di fare due considerazioni: la prima è che la SLED è un trattamento con una durata estremamente flessibile; la seconda è che la CRRT, cioè, la *continuous renal replacement therapy* non è mai continua, con dei “*down-time*” che possono essere estremamente importanti [48].

Conclusioni

Sebbene siano stati attribuiti numerosi vantaggi alla CRRT, in particolare una migliore stabilità emodinamica in grado di permettere una più adeguata rimozione di liquidi, una migliore ripresa della funzione renale ed una più efficiente rimozione di metaboliti di piccolo ed elevato peso molecolare, nessuno di questi vantaggi può essere provato adeguatamente in trials controllati. La disponibilità di opzioni differenti per la terapia emodialitica e la consapevolezza che, alla luce di quanto sopra detto, tutti i trattamenti sono uguali, ci permette di fornire un trattamento dialitico sartoriale nel paziente affetto da AKI in ICU con instabilità emodinamica, positività del bilancio dei fluidi, ipercatabolismo, etc. Tra questi, la SLED è una modalità di terapia dialitica che combina una detossificazione ed una tolleranza cardiovascolare eccellenti anche nel paziente acuto gravemente compromesso degente in ICU. La SLED ha numerosi vantaggi, tra cui quello di usare i monitors usuali di dialisi, quello di una elevata flessibilità dei tempi di trattamento a costi nettamente inferiori a quelli della CRRT. La SLED offre un’ampia opportunità per una fattiva collaborazione tra i Nefrologi e gli Intensivisti, mettendo a frutto le capacità e le conoscenze di due specialità indispensabili nella ICU.

In pratica, un approccio ragionevole è: fare quello che si è in grado di fare con confidenza (= esperienza) e fare ciò di cui il paziente ha bisogno, integrando le differenti modalità di dialisi. In altre parole, la modalità migliore potrà essere scelta a seconda dell’esperienza locale e dello scenario clinico del singolo paziente. Se il trattamento emodialitico è solo un evento raro nella ICU del vostro ospedale o non c’è un background nefrologico, la CRRT è un’opzione accettabile. Con ICU più grandi che possono investire in un sistema separato di trattamento dell’acqua o avere la disponibilità di *batch systems* come il Genius, la SLED è un’opzione più sensibile ed economica al fine di eseguire un trattamento adeguato secondo lo stato dell’arte [31]. Tuttavia, nonostante numerose innovazioni tecniche, non è ancora chiaro se l’outcome dei pazienti affetti da AKI e che necessitano del trattamento emodialitico sia migliorato negli anni [49] (full text) [50] (full text) [51] [52] (full text). Restano irrisolti molti problemi, quali il *timing* di inizio del trattamento emodialitico o come valutare l’adeguatezza del setting del trattamento emodialitico in ICU. Dovremmo quindi andare oltre la *querelle* SLED vs. CRRT, ovvero se sia migliore una Rolls Royce o una Ferrari, ed investire il nostro tempo ed il nostro danaro in questioni più pertinenti all’outcome di questi pazienti [31].

Bibliografia

- [1] Kielstein JT, Schiffer M, Hafer C et al. Back to the future: extended dialysis for treatment of acute kidney injury in the intensive care unit. *Journal of nephrology* 2010 Sep-Oct;23(5):494-501 (full text)
- [2] Van Biesen W, Veys N, Vanholder R et al. Intermittent hemodialysis for renal replacement therapy in intensive care: new evidence for old truths. *Contributions to nephrology* 2007;156:304-8
- [3] Mehta RL, McDonald B, Gabbai F et al. Nephrology consultation in acute renal failure: does timing matter? *The American journal of medicine* 2002 Oct 15;113(6):456-61
- [4] Ponce D, Zorzenon Cde P, dos Santos NY et al. Early nephrology consultation can have an impact on outcome of acute kidney injury patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Oct;26(10):3202-6
- [5] Himmelfarb J. Continuous dialysis is not superior to intermittent dialysis in acute kidney injury of the critically ill patient. *Nature clinical practice. Nephrology* 2007 Mar;3(3):120-1
- [6] Ronco C, Bellomo R. Dialysis in intensive care unit patients with acute kidney injury: continuous therapy is superior. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2007 May;2(3):597-600 (full text)
- [7] Eloot S, Van Biesen W, Dhondt A et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney international* 2008 Mar;73(6):765-70
- [8] Basile C, Libutti P, Di Turo AL et al. Removal of uraemic retention solutes in standard bicarbonate haemodialysis and long-hour slow-flow bicarbonate haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Apr;26(4):1296-303 (full text)
- [9] Misset B, Timsit JF, Chevret S et al. A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive care medicine* 1996 Aug;22(8):742-6
- [10] John S, Griesbach D, Baumgärtel M et al. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2001 Feb;16(2):320-7 (full text)
- [11] Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH et al. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004 Dec;44(6):1000-7
- [12] Vinsonneau C, Camus C, Combes A et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006 Jul 29;368(9533):379-85
- [13] Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney international* 2001 Sep;60(3):1154-63 (full text)
- [14] Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Aug;20(8):1630-7 (full text)
- [15] 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 (full text)
- [16] Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Feb;24(2):512-8 (full text)
- [17] Gasparovič V, Filipovič G, Merkle M et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)--what is the procedure of choice in critically ill patients? *Renal failure* 2003 Sep;25(5):855-62
- [18] Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D et al. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Nov;40(5):875-85
- [19] Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2008 Feb 20;299(7):793-805
- [20] Rabindranath K, Adams J, Macleod AM et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2007 Jul 18;(3):CD003773
- [21] Ghahramani N, Shadrou S, Hollenbeak C et al. A systematic review of continuous renal replacement therapy and intermittent haemodialysis in management of patients with acute renal failure. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2008 Oct;13(7):570-8
- [22] Kellum JA, Angus DC, Johnson JP et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive care medicine* 2002 Jan;28(1):29-37
- [23] Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Critical care medicine* 2008 Feb;36(2):610-7
- [24] Vanholder R, Van Biesen W, Hoste E et al. Pro/con debate: continuous versus intermittent dialysis for acute kidney injury: a never-ending story yet approaching the finish? *Critical care (London, England)* 2011 Jan 28;15(1):204 (full text)
- [25] Marshall MR, Ma T, Galler D et al. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004 Apr;19(4):877-84 (full text)
- [26] Sieberth HG, Kierdorf HP. Is cytokine removal by continuous hemofiltration feasible? *Kidney international. Supplement* 1999 Nov;(72):S79-83

- [27] Lonnemann G, Linnenweber S, Burg M et al. Transfer of endogenous pyrogens across artificial membranes? *Kidney international. Supplement* 1998 May;66:S43-6
- [28] De Vriese AS, Colardyn FA, Philippé JJ et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1999 Apr;10(4):846-53 (full text)
- [29] Davenport A, Will EJ, Davidson AM et al. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Critical care medicine* 1993 Mar;21(3):328-38
- [30] Davenport A Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2001 Mar;37(3):457-66
- [31] Van Biesen W, Lameire N, Vanholder R et al. A tantalizing question: Ferrari or Rolls Royce? A meta-analysis on the ideal renal replacement modality for acute kidney injury at the intensive care unit. *Critical care medicine* 2008 Feb;36(2):649-50
- [32] Farese S, Jakob SM, Kalicki R et al. Treatment of acute renal failure in the intensive care unit: lower costs by intermittent dialysis than continuous venovenous hemodiafiltration. *Artificial organs* 2009 Aug;33(8):634-40
- [33] Klarenbach S, Manns B, Pannu N et al. Economic evaluation of continuous renal replacement therapy in acute renal failure. *International journal of technology assessment in health care* 2009 Jul;25(3):331-8
- [34] Rauf AA, Long KH, Gajic O et al. Intermittent hemodialysis versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in the intensive care unit: an observational outcomes analysis. *Journal of intensive care medicine* 2008 May-Jun;23(3):195-203
- [35] Manns B, Doig CJ, Lee H et al. Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. *Critical care medicine* 2003 Feb;31(2):449-55
- [36] Srisawat N, Lawsin L, Uchino S et al. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study. *Critical care (London, England)* 2010;14(2):R46 (full text)
- [37] Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Critical care medicine* 2009 Feb;37(2):545-52
- [38] Moore I, Bhat R, Hoenich NA et al. A microbiological survey of bicarbonate-based replacement circuits in continuous veno-venous hemofiltration. *Critical care medicine* 2009 Feb;37(2):496-500
- [39] Kanagasundaram NS, Moore I, Hoenich NA et al. Biofilm in bicarbonate-based replacement fluid circuits in CVVH. *Kidney international* 2009 Sep;76(6):682
- [40] Kumar VA, Craig M, Depner TA et al. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2000 Aug;36(2):294-300
- [41] Kumar VA, Yeun JY, Depner TA et al. Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two-year single center report. *The International journal of artificial organs* 2004 May;27(5):371-9
- [42] Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004 Feb;43(2):342-9
- [43] Marshall MR, Creamer JM, Foster M et al. Mortality rate comparison after switching from continuous to prolonged intermittent renal replacement for acute kidney injury in three intensive care units from different countries. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Jul;26(7):2169-75
- [44] Schwenger V, Weigand MA, Hoffmann O et al. Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial: the REnal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts. *Critical care (London, England)* 2012 Jul 27;16(4):R140 (full text)
- [45] Berbece AN, Richardson RM Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney international* 2006 Sep;70(5):963-8
- [46] Heringlake M, Schön J, Paarmann H et al. Sustained low-efficiency dialysis in surgical acute kidney injury - really useful? *Critical care (London, England)* 2013 Jan 22;17(1):407
- [47] Schwenger M, Weigand M, Morath C. Authors' response. *Critical Care* 2013; 17: 407.
- [48] Uchino S, Fealy N, Baldwin I et al. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive care medicine* 2003 Apr;29(4):575-8
- [49] Basile C The long-term prognosis of acute kidney injury: acute renal failure as a cause of chronic kidney disease. *Journal of nephrology* 2008 Sep-Oct;21(5):657-62 (full text)
- [50] Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R et al. The rise of prevalence and the fall of mortality of patients with acute renal failure: what the analysis of two databases does and does not tell us. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Apr;17(4):923-5 (full text)
- [51] Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K et al. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *The American journal of medicine* 2005 Aug;118(8):827-32
- [52] Waikar SS, Curhan GC, Wald R et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006 Apr;17(4):1143-50 (full text)