

Trattamento anticoagulante per le terapie sostitutive della funzione renale (RRT) nell'insufficienza renale acuta

E. Fiaccadori¹, C. Rotelli¹, E. Parenti¹, R. Giacosa¹, E. Picetti², E. Antonucci¹, U. Maggiore¹, A. Cabassi¹

¹ Terapia Intensiva - Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi di Parma

² 1° Servizio Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Parma

Antithrombotic strategies for renal replacement therapies in acute renal failure

Critically ill patients with acute renal failure, and especially those with sepsis, may have increased coagulation changes as well as a high incidence of hemorrhagic complications. Thus, in this clinical condition, the use of renal replacement therapies (RRT) can be frequently complicated both by high rates of extracorporeal circuit coagulation, resulting in a reduced treatment efficacy, and by increased incidence of bleeding. Heparin is the most commonly used RRT anticoagulant, even if several alternative options have been proposed, aiming at obtaining regional anticoagulation (i.e., limited to the extracorporeal circuit). This review analyses modern strategies for RRT anticoagulation and evaluates safety and efficacy parameters of each method. In this regard, no definite recommendations can be made based on the available evidence; further randomised controlled trials are needed in this field, with a clear endpoint definition. (G Ital Nefrol 2006; 23 (suppl 36): S120-6)

KEY WORDS: Hemodialysis, Hemofiltration, Heparin, Hemorrhage, Platelets, Prostacyclin

PAROLE CHIAVE: Emodialisi, Emofiltrazione, Emorragie, Eparina, Piastrine, Prostaciclina

Introduzione

La terapia sostitutiva della funzione renale (*renal replacement therapy* o RRT) rappresenta la componente più importante nella complessa strategia terapeutica dell'insufficienza renale acuta (IRA). Indipendentemente dalla modalità di RRT scelta, il mantenimento del circuito extracorporeo e del filtro risultano di primaria importanza ai fini di un trattamento efficiente, e per tale motivo nelle RRT vengono di solito impiegate sostanze ad azione antiemostatica (1). Tali farmaci possono tuttavia incrementare ulteriormente il rischio emorragico già di per se stesso elevato che appare caratterizzare in maniera specifica tali pazienti (2). La sindrome uremica si associa, infatti, ad aumentata tendenza al sanguinamento, alla

quale concorrerebbe in misura determinante la disfunzione piastrinica, legata all'azione di differenti fattori patogenetici (tossine uremiche non meglio identificate, ossido nitrico, anemia quando presente, ecc.)(3). Complicanze emorragiche maggiori sono riportate in letteratura con percentuali variabili ma comunque elevate (6-30%) dei pazienti con IRA sottoposti a RRT (4-10), e con interessamento più frequente del tratto gastroenterico superiore (10); in un recente "survey" tra nefrologi e intensivisti il 17-31% dei partecipanti riporta le emorragie come complicanza frequente in corso di RRT in continuo (11). È da sottolineare, infine, che in corso di IRA il verificarsi di una complicanza emorragica aumenta in misura significativa il rischio di mortalità di tale sindrome, già particolarmente elevato (10).

Terapia sostitutiva, emostasi ed antiemostatici nell'IRA

a) Necessità di antiemostatici per la circolazione extracorporea nell'IRA

La somministrazione di sostanze antiemostatiche in corso di RRT ha lo scopo di mantenere il funzionamento del circuito extracorporeo per un tempo sufficiente a garantire una adeguata efficienza del trattamento; in parallelo può contribuire a ridurre le possibili complicanze legate agli effetti negativi dell'extracorporea sulle componenti ematiche (ad es. piastrine e componenti della cascata coagulativa), ed inoltre può limitare eventuali perdite ematiche dovute a coagulazione parziale e/o totale del circuito stesso o di sue componenti (11, 12). La necessità dell'impiego di strategie antiemostatiche nella maggior parte dei casi di IRA in RRT è generalmente riconosciuta come una componente inevitabile della RRT stessa, soprattutto quando si utilizzino terapie in continuo (*continuous* RRT o CRRT) (1). È noto, infatti, che l'efficacia della RRT sugli "outcomes" più importanti nel paziente con IRA, e in *primis* sulla mortalità, risulti dipendere in maniera cruciale dalla dose di trattamento, che viene ad essere determinata principalmente dalla durata e dal ritmo dialitico (6, 7). Nel caso specifico delle CRRT l'interruzione non programmata del trattamento, ed il conseguente "down-time", rivestirebbero un ruolo di primo piano nel determinare l'effettiva durata del trattamento, e quindi la dose di RRT effettivamente somministrata (13, 14). Per tale motivo l'efficienza delle CRRT, teoricamente superiore rispetto a quella delle intermittenti, potrebbe essere ridotta in misura rilevante se rapportata alle 24 ore prescritte di trattamento, dato che la differenza tra tempo prescritto e tempo effettivo di trattamento può incidere anche per 5-8 ore per giorno in CRRT, con conseguenti riduzioni rispetto alla dose prescritta variabili tra il 20 ed il 32% nelle 24 ore (13-16); a questo proposito, la coagulazione del circuito extracorporeo è indicata come la causa più frequente di interruzione (e quindi di *down-time*) nelle CRRT (15-17).

Un secondo aspetto che non deve essere trascurato è quello legato all'aumentato fabbisogno trasfusionale conseguente alla coagulazione parziale o totale di un circuito extracorporeo da RRT, che può contenere da 150 a 300 mL di sangue. Dati della letteratura documentano, infatti, che nel caso specifico delle CRRT il fabbisogno trasfusionale può raggiungere valori particolarmente elevati, ed equivalenti a circa una unità di emazie concentrate al giorno (12, 18). Infine, il verificarsi di frequenti interruzioni della RRT per coagulazione del circuito determina inevitabilmente un aumento del carico di lavoro per il personale infermieristico e dei costi.

b) RRT ed emostasi nel paziente critico con IRA: un bilancio complesso

Il rapporto tra RRT ed emostasi nel paziente critico con IRA è estremamente complesso e deve essere valutato sotto due punti di vista strettamente correlati: da una parte gli effetti dell'assetto emocoagulativo del paziente sulla RRT, in particolare in termini di durata della circolazione extracorporea e necessità di antiemostatici per il mantenimento di essa, dall'altra gli effetti della circolazione extracorporea stessa, a volte mantenuta in continuo per giorni o settimane, sull'emostasi del paziente. Nel caso più comune del paziente critico con sepsi, l'infiammazione sistemica determina la generazione di citochine proinfiammatorie che hanno effetti sulla coagulazione e sulla fibrinolisi: l'attivazione della coagulazione e la *down-regulation* della fibrinolisi sono infatti principalmente regolate da *tumor necrosis factor* (TNF-alfa), interleukina 1 e interleukina 6 (19, 20). Caratteristica fondamentale del disordine coagulativo nella sepsi è rappresentata dallo squilibrio tra formazione e rimozione di fibrina a livello intravascolare; la massiva attivazione della coagulazione in circolo viene infatti ad essere contrapposta a ridotta capacità anticoagulante ed a inibizione della fibrinolisi, con risultato finale di eccessiva formazione di fibrina e consumo sia di fattori della coagulazione che di inibitori di essa (19, 20). La conseguente formazione di fibrina intravascolare determina trombosi microvascolare, con danno ischemico a carico degli organi e tessuti e sviluppo della sindrome da insufficienza multiorgano. Da un punto di vista clinico il paziente potrà presentare sia piastrinopenia che ipercoagulabilità (19), e tali alterazioni dell'emostasi potranno ripercuotersi a livello della circolazione extracorporea, influenzandone negativamente la durata; potranno eventualmente anche aumentare il rischio emorragico qualora vengano utilizzati farmaci ad azione antiemostatica. Nel caso specifico del paziente con IRA sono state inoltre documentate complesse alterazioni della coagulazione (21-24), non sempre tuttavia facilmente distinguibili dagli effetti delle comorbidità acute (sepsi, postoperatorio, ecc.) e da quelli della circolazione extracorporea per la RRT. La circolazione extracorporea infatti può a sua volta avere effetti negativi sulle piastrine (attivazione da contatto con superfici estranee o e/o aria, *shear stress* prolungato, esaurimento funzionale da attivazione prolungata ecc.), e sulla coagulazione stessa (aumentata formazione di *tissue factor* nel circuito) (23-28).

Strategie antiemostatiche per la RRT nel paziente critico con IRA

A fronte dei differenti problemi di non facile soluzione che coesistono nel paziente critico con IRA e necessità di RRT (elevato rischio emorragico, emostasi sbilanciata con frequente riscontro di piastrinopenia e/o

ipercoagulabilità, effetti negativi della circolazione extracorporea sull'emostasi, necessità di antiemostatici per assicurare la durata del circuito), non esiste a tutt'oggi il farmaco antiemostatico ideale, e quindi non è stato ancora raggiunto un pieno consenso per quanto riguarda la strategia antiemostatica di scelta per la RRT (1). Da un punto di vista generale esistono almeno in teoria tre differenti opzioni, RRT con eparina non frazionata, RRT senza antiemostatici, RRT con farmaci alternativi all'eparina, ciascuna delle quali presenta vantaggi e svantaggi. È da sottolineare il fatto che importanti problemi metodologici rendono complessa tale analisi, e soprattutto il confronto tra le differenti strategie. In primo luogo, numerosi fattori di ordine meccanico e gestionale possono influenzare la durata di un circuito per RRT, anche indipendentemente dallo stato coagulativo del paziente (funzionamento dell'accesso vascolare, caratteristiche del circuito, caratteristiche del trattamento, esperienza del personale ecc.). Infine, gli *end-points* non sono del tutto definiti; infatti, la durata del circuito è di solito utilizzata per valutare l'effetto di un anticoagulante, tuttavia in letteratura vi è forte eterogeneità per quanto riguarda i pazienti, la modalità di RRT, la dose di trattamento, la gestione dei circuiti, il *target* di durata (solitamente 24-48 ore), ed inoltre non vi è distinzione tra durata del circuito in termini di pura e semplice sopravvivenza meccanica, e di durata i termini di reale funzionamento ed efficienza del filtro. Infine per quanto riguarda le complicanze emorragiche, le incidenze riportate in letteratura appaiono dipendere fortemente dalle casistiche considerate e dai criteri di definizione applicati.

1) Eparina

Nella pratica clinica sono disponibili due tipi di eparina, quella non frazionata o *standard*, e quelle a basso peso molecolare (*low-molecular weight heparin* o LMWH, peso molecolare 3000-9000 Da), entrambe da tempo impiegate come anticoagulanti per la RRT nell'insufficienza renale acuta.

L'eparina non frazionata è una miscela di glicosaminoglicani polianionici con ampio range di peso molecolare (da 6000 a 30000 Da, in media 15000), che esercita il suo effetto anticoagulante aumentando l'azione di inibizione dell'antitrombina sulla trombina (di circa 1000 volte) e sul fattore Xa (29). I frammenti a più elevato peso molecolare hanno effetto prevalentemente sulla trombina, quelli a più basso peso sul fattore Xa. L'eparina *standard* rappresenta attualmente l'anticoagulante più diffusamente impiegato per la RRT nell'IRA, anche se in tale contesto clinico, come del resto in generale nel paziente critico, l'analisi del rapporto tra sicurezza ed efficacia è complicata dalla presenza di fattori interferenti. Infatti, nel paziente in terapia intensiva l'effetto dell'eparina può essere notevolmente

alterato per la presenza di ridotti livelli di antitrombina, per la formazione di legami aspecifici (proteine dell'infiammazione, membrane cellulari, endotelio, macrofagi, osteoblasti, piastrine e a loro componenti, come ad es. fattore piastrinico 4, trombospondina ecc.), per la presenza di instabilità emodinamica (29). Inoltre, le dosi di eparina utilizzate in letteratura differiscono notevolmente, e non sempre viene specificato se il monitoraggio del farmaco, attuato mediante aPTT o ACT, avvenga nel circuito o nel paziente; i *target* di aPTT o ACT differiscono notevolmente a seconda si privilegi la durata del circuito o la riduzione del rischio di complicanze emorragiche. Per tali motivi il range di durata dei circuiti riportato in letteratura, soprattutto per le RRT in continuo, è molto ampio, con medie che non sempre raggiungono le 24 ore (30). Anche se non sempre vi è corrispondenza tra dosi di eparina e durata del circuito o incidenza di complicanze emorragiche, soprattutto per l'uso di bassi dosaggi (< 5-10 UI/kg/ora), il mantenimento di valori di aPTT elevati nei pazienti (> 2 volte il valore basale) si associa ad incidenze elevate di episodi emorragici, mentre bassi valori comportano più frequente coagulazione dei circuiti (31). L'incidenza riportata di complicanze emorragiche in CRRT con eparina è compresa tra il 4 ed il 12% (6, 9, 25, 32), con mortalità attribuite a tale complicanza pari al 9-15% dei pazienti (25). L'indicazione attuale per la CRRT è all'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 (30). Per quanto riguarda le RRT intermittenti prolungate (*sustained low-efficiency dialysis* o SLED), l'impiego dell'eparina frazionata rappresenta attualmente lo *standard*; per trattamenti di durata programmata 8-10 ore sono documentate percentuali di trattamenti terminati in anticipo per coagulazione dei circuiti comprese tra il 17 ed il 20% (33, 34); le quantità di eparina necessarie per tali trattamenti risultano tuttavia essere sensibilmente inferiori rispetto a CRRT di pari efficienza.

L'eparina non frazionata è stata impiegata anche in protocolli che prevedevano l'anticoagulazione regionale, associando l'infusione dell'anticoagulante a livello prossimale nel circuito e l'infusione di solfato di protamina prima del rientro del sangue al paziente (35-37); per tale approccio sono documentati risultati accettabili in piccole casistiche di pazienti ad elevato rischio emorragico (30).

Le eparine frazionate o a basso peso molecolare derivano dalla depolimerizzazione enzimatica o chimica dell'eparina *standard*, ed esercitano una maggiore azione di inibizione del fattore Xa rispetto all'effetto sulla trombina (29); l'effetto relativo anti-fattore Xa/antitrombina è differente per le diverse LMWH disponibili, che devono tuttavia contenere almeno la sequenza pentasaccaridica responsabile dell'inattivazione del fattore Xa. Il peso

molecolare condiziona anche la possibilità di interazioni aspecifiche con proteine e cellule, che dipende in larga misura dalla lunghezza delle catene polisaccaridiche, e quindi in ultima analisi sia la farmacocinetica (biodisponibilità 100% anche per via sottocutanea, curve dose/risposta più prevedibile), che il rischio di trombocitopenia da eparina. La limitazione principale all'uso delle LMWH nei pazienti con insufficienza renale deriva dal fatto che la *clearance* è renale, e quindi l'emivita è prolungata in tali condizioni cliniche, e dalla mancanza di un reale antidoto (29). Non vi è significativa rimozione di LMWH in emodialisi o emofiltrazione (38, 39); le cariche negative sulla molecola e la presenza del farmaco sotto forma di complessi LMWH-antitrombina-fattore Xa (che non sono eliminati dalla RRT) contribuiscono a spiegare la bassa permeabilità delle LMWH, che in teoria potrebbero essere filtrate da membrane *high-flux*. Mentre sulla base dei dati disponibili in letteratura l'impiego delle LMWH nei pazienti con insufficienza renale cronica in RRT appare efficace per quanto riguarda la durata dei circuiti, e sicuro in termini di complicanze emorragiche (40), l'utilizzazione di tali anticoagulanti per la RRT nei pazienti con IRA non presenterebbe rilevanti vantaggi rispetto all'eparina *standard*, in quanto vengono riportate durate dei circuiti notevolmente variabili (in media 24 ore), con incidenza di complicanze emorragiche fino al 25% dei pazienti (30). Una ulteriore evoluzione delle LMWH è rappresentato dal *fondaparinux*, un metossi-derivato di sintesi del pentasaccaride naturale, con peso molecolare 1728 Da, che riduce direttamente la generazione di trombina con un meccanismo di inibizione selettiva del fattore Xa indipendente dall'antitrombina (30).

2) RRT senza antiemostatici

L'emodialisi senza l'impiego di antiemostatici è da tempo utilizzata nei pazienti con insufficienza renale cronica o acuta. In quest'ultimo caso, in casistiche di pazienti ad elevato rischio, vengono riportate percentuali di coagulazione dei circuiti variabili tra il 5 ed il 9% (30). I dati sulle RRT in continuo sono molto scarsi e pur documentando durate dei circuiti sovrapponibili a quanto riportato nel caso di RRT con antiemostatici, non sono probabilmente generalizzabili in quanto si riferiscono quasi esclusivamente a casistiche di scarsa numerosità ad elevatissimo rischio emorragico (41). Nel caso della SLED, il 24-35% dei trattamenti senza antiemostatici deve essere terminato in anticipo per coagulazione del circuito (33, 34). Per le RRT in continuo senza antiemostatici è stata infine utilizzata una varietà di accorgimenti allo scopo di prolungare la durata del circuito (prediluizione, flussi sangue più elevati, più frequenti lavaggi del circuito con fisiologica, *priming* del circuito con eparina, infusione di eparina in soluzioni più diluite, filtri a bassa superficie, utilizzazione di filtri con

differenti geometrie) ma di questi solamente la prediluizione si è dimostrata essere utile al fine di prolungare la durata del circuito (37, 42).

3) Strategie antiemostatiche alternative per la RRT nell'IRA

Inibitori diretti della trombina

Gli inibitori diretti della trombina inibiscono direttamente la trombina libera e quelle legata al coagulo (43). Tre generazioni di tali farmaci sono state impiegate come trattamento anticoagulante nella RRT, più frequentemente quelli di 1^a generazione (irudina e bivalirudina) (44, 45), tuttavia, numerosi motivi hanno reso problematico il loro impiego con tale indicazione. L'emivita (normalmente nell'ordine di 60-180 minuti) può essere notevolmente prolungata in corso di IRA (fino a 50 ore), nel corso del trattamento possono svilupparsi anticorpi anti-irudina che ne riducono la *clearance*, gli esami di monitoraggio specifici non sono facilmente disponibili, e non esiste antidoto (30). In casistiche limitate di pazienti in CRRT non sono stati dimostrati importanti vantaggi rispetto all'eparina, a fronte di valori di incidenza di complicanze emorragiche che rimangono elevati (44, 45). L'esperienza con l'argatroban (2^a generazione, non disponibile in Europa) e con il dermatan solfato (3^o generazione) (46) è assai limitata.

Citrato

L'infusione di citrato in un circuito extracorporeo, attraverso la chelazione del calcio, cofattore essenziale a numerosi livelli della cascata coagulativa, è in grado di assicurare la decoagulazione del sangue per livelli di calcio ionizzato inferiori a 0.35 mmol/L (30, 47). Allo scopo di ottenere una 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). L'anticoagulazione con citrato è considerata una metodica regionale in quanto una quota rilevante di citrato è parzialmente depurato attraverso il filtro per diffusione e/o convezione durante la RRT, mentre il citrato rimanente, al ritorno nel paziente viene diluito nel torrente ematico dopo aggiunta di calcio (rimpiazzo di calcio infuso post-filtro prima del rientro del sangue al paziente), per essere infine metabolizzato come acido citrico nel ciclo di Krebs a livello del fegato (principalmente), rene e muscolo striato. In tal modo, ciascuna molecola di citrato può dare origine a tre molecole di bicarbonato, senza effetti sulla coagulazione sistemica. Un ulteriore vantaggio dall'uso del citrato deriverebbe dalle caratteristiche di maggiore biocompatibilità della metodica, per la quale esiste la dimostrazione di una minor attivazione delle piastrine e dei leucociti nell'extracorporea, rispetto all'impiego di eparina (48, 49). I problemi derivanti dall'utilizzazione

del citrato sono molteplici, e sono legati essenzialmente al tipo di soluzioni disponibili (ad esempio: soluzioni di citrato trisodico vs soluzioni del commercio), alla variabile e non sempre prevedibile rimozione dei complessi Ca-citrato da parte della RRT, e dal complesso metabolismo del citrato stesso, fortemente influenzato dalle alterazioni della cinetica dello ione derivanti dalla possibile presenza di insufficienza epatica e/o ipoperfusione epatica o muscolare (50). In letteratura sono stati pubblicati numerosi studi nei quali il citrato è stato utilizzato come anticoagulante per la circolazione extracorporea della RRT in pazienti con insufficienza renale acuta (18, 47, 51-66); il confronto tra le differenti metodiche, spesso applicate in singoli centri con grande esperienza di CRRT, risulta difficile, anche per la notevole eterogeneità legata all'uso di differenti soluzioni di citrato, modalità di RRT (diffusione, convezione, mista), pre vs post-diluizione, target di anticoagulazione e durata dei circuiti, monitoraggio delle complicanze, comorbidità acute e croniche, rischio emorragico dei pazienti ecc. Rispetto all'eparina non frazionata impiegata a dosaggi anticoagulanti nel circuito, la durata dell'extracorporea risulta essere sicuramente superiore con il citrato, con un trend verso una riduzione delle complicanze emorragiche.

Prostaglandine

L'attivazione delle piastrine da parte del circuito extracorporeo contribuisce in misura rilevante all'avvio della cascata emostatica durante RRT (21), e per tale motivo sono stati impiegati farmaci ad azione antiaggregante piastrinica per prolungare la durata dei circuiti nei pazienti con IRA e sottoposti a RRT, soprattutto se in continuo. Tra i farmaci più frequentemente usati sono le prostaglandine, ed in particolare quella E (PGE₂) e la prostaciclina (PGI₂), sotto forma di analoghi sintetici, impiegati sia isolatamente, come unico antiemostatico (16) che in associazione a LMWH (67), o ad eparina non frazionata (68-71).

In casistiche limitate che si riferiscono a trattamenti in continuo, la prostaciclina si è dimostrata altrettanto efficace (CVVHD) o superiore (CAVH e CAVHD) rispetto all'eparina, ma con minore incidenza di complicanze emorragiche (21). In una casistica di 51 pazienti sottoposti a CVVH (per un totale di 4040 ore di trattamento) con prostaciclina a basso dosaggio (4 ng/kg/min), la durata media del circuito è stata pari a 19,4 ore (mediana 15 ore), con una incidenza di complicanze emorragiche maggiori pari a 1 episodio/1000 ore di trattamento (16).

Anche se l'effetto vasodilatatore delle prostaglandine potrebbe limitarne l'utilizzazione nei pazienti critici, la somministrazione di tali farmaci direttamente nel circuito dell'extracorporea a basso dosaggio non determina differenze di rilievo negli indici emodinamici rispetto all'uso dell'eparina, indipendentemente dal tipo di trattamento utilizzato (emofiltrazione intermittente, CAVH, CAVHD) (21). Poiché gli effetti emodinamici delle pro-

staglandine sono dose-dipendenti, è stato ipotizzato che l'infusione diretta della prostaciclina nel circuito extracorporeo, a parità di effetto anticoagulante a livello del filtro e delle linee, possa comportare una riduzione della quantità di farmaco che raggiunge il paziente: una certa quota verrebbe, infatti, a legarsi alle proteine plasmatiche che aderiscono all'emofiltro, mentre una quantità pari a circa il 40% della dose somministrata verrebbe persa con l'ultrafiltrato-dializzato (16). La prostaciclina infine è stata impiegata anche nella SLED, con buoni risultati (90% dei trattamenti terminati con la durata prescritta, incidenza di complicanze emorragiche pari al 5%) (72).

Conclusioni

L'utilizzazione delle RRT in terapia intensiva rende necessario l'impiego di farmaci ad azione antiemostatica, allo scopo di assicurare l'adeguato funzionamento del circuito extracorporeo. L'anticoagulante più frequentemente in uso al momento è ancora l'eparina non frazionata, anche se nel paziente ad elevato rischio emorragico sono state proposte opzioni alternative, mirate in particolare alla possibilità di ottenere una anticoagulazione regionale, cioè limitata al circuito. In questa rassegna sono state descritte le principali strategie antiemostatiche per la RRT nei pazienti con IRA; ciascuna di esse presenta vantaggi rispetto all'eparina, ma anche limiti importanti; a questo riguardo saranno necessari ulteriori studi, in particolare di tipo randomizzato e controllato, allo scopo di confrontare sicurezza ed efficacia delle differenti strategie attualmente disponibili.

Riassunto

Il paziente critico con insufficienza renale acuta (IRA) è spesso caratterizzato da elevato rischio emorragico, secondario alla presenza di complesse alterazioni delle piastrine e della coagulazione, all'effetto dell'uremia stessa, ed alle possibili conseguenze delle comorbidità acute e croniche sulla bilancia emostatica. In tale contesto clinico le emorragie, sia spontanee (più spesso a carico del tratto gastroenterico superiore), che associate ad interventi chirurgici o manovre invasive, possono rappresentare una complicanza frequente. Le terapie sostitutive della funzione renale (*renal replacement therapies* o RRT) prevedono solitamente l'uso di farmaci ad azione anticoagulante, allo scopo di prevenire la coagulazione del circuito, mantenere l'efficienza del filtro, ed impedire la perdita di sangue da coagulazione del sistema. L'anticoagulante più utilizzato attualmente è ancora l'eparina non frazionata, anche se nel paziente ad elevato rischio emorragico sono state proposte differenti opzioni che consentirebbero di eseguire le RRT con anticoagula-

zione regionale e/o con basse dosi di anticoagulante. In questa rassegna, alla luce dei presupposti fisiologici e fisiopatologici sull'emostasi normale e nel paziente critico con IRA, saranno illustrate le principali strategie antiemostatiche per la RRT nel paziente con IRA, discutendone i possibili vantaggi ed anche i limiti osservati nella pratica clinica.

Indirizzo degli Autori:
Prof. Enrico Fiaccadori
Dipartimento di Clinica Medica,
Nefrologia e Scienze della Prevenzione
Università degli Studi di Parma
Via Gramsci, 14
43100 Parma
e-mail: enrico.fiaccadori@unipr.it

Bibliografia

- Davenport A, Mehta S. The Acute Dialysis Quality Initiative. VI. Access and anticoagulation in CRRT. *Adv Ren Replace Ther* 2002; 9: 273-81.
- Druml W. Acute renal failure is not a "cute" renal failure. *Int Care Med* 2004; 30: 1886-90.
- Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci* 1998; 316: 94-104.
- Ward DM, Mehta RL. Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int* 1993; 41 (suppl): S237-44.
- Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli CF, Tortorella G, Borghetti A. Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 581-93.
- Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
- Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-10.
- Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30: 2205-11.
- Fiaccadori E, Maggiore U, Clima B, Melfa L, Rotelli C, Borghetti A. Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 59: 1510-9.
- 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.
- Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 690-6.
- Cutts MW, Thomas AN, Kishen R. Transfusion requirements during continuous veno-venous haemofiltration: the importance of filter life. *Intensive Care Med* 2000; 26:1694-7.
- Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 2003; 29: 575-8.
- Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al. Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60: 1154-63.
- Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005; 67: 2361-7.
- Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole anti-haemostatic agent. *Intensive Care Med* 2002; 28: 586-93.
- Schetz M. Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Contrib Nephrol* 2001; 132: 283-303.
- 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.
- Aird WC. Sepsis and coagulation. *Crit Care Clin* 2005; 21: 417-31.
- Zeerleder S, Hack CE, Wuillemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest* 2005; 128: 2864-75.
- 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: 20-7.
- Kappelmayer J, Bernabei A, Edmunds LH Jr, Edgington TS, Colman RW. Tissue factor is expressed on monocytes during simulated extracorporeal circulation. *Circ Res* 1993; 72: 1075-81.
- Stefanidis I, Frank D, Maurin N. Hemostasis activation markers in acute renal failure. *Ren Fail* 1998; 20: 147-55.
- Cardigan RA, McGloin H, Mackie IJ, Machin SJ, Singer M. Activation of the tissue factor pathway occurs during continuous venovenous hemofiltration. *Kidney Int* 1999; 55: 1568-74.
- Martin PY, Chevrolet JC, Suter P, Favre H. Anticoagulation in patients treated by continuous venovenous hemofiltration: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 806-12.
- Salmon J, Cardigan R, Mackie I, Cohen SL, Machin S, Singer M. Continuous venovenous haemofiltration using polyacrylonitrile filters does not activate contact system and intrinsic coagulation pathways. *Intensive Care Med* 1997; 23: 38-43.
- Holt AW, Bierer P, Bersten AD, Bury LK, Vedig AE. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients: monitoring circuit function. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24: 423-9.
- Boldt J, Menges T, Wollbrück M, Sonneborn S, Hempelmann G. Continuous hemofiltration and platelet function in critically ill patients. *Crit Care Med* 1994; 22: 1155-60.
- Hetzel GR, Sucker C. The heparins: all a nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2036-42.
- Oudemans-van Straaten H, 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.
- Van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chan PC. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 145-50.
- Leslie GD, Jacobs IG, Clarke GM. Proximally delivered dilute heparin does not improve circuit life in continuous venovenous haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1261-4.

33. Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 294-300.
34. 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.
35. Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, Muzi L, Luciani R, Pierucci A. Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. *J Nephrol* 2003; 16: 566-71.
36. Biancofiore G, Esposito M, Bindi L, et al. Regional filter heparinization for continuous veno-venous hemofiltration in liver transplant recipients. *Minerva Anestesiol* 2003; 69: 527-38.
37. 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.
38. Ljungberg B, Jacobson SH, Lins LE, Pejler G. Effective anticoagulation by a low molecular weight heparin (Fragmin) in hemodialysis with a highly permeable polysulfone membrane. *Clin Nephrol* 1992; 38: 97-100.
39. Klingel R, Schwarting A, Lotz J, Eckert M, Hohmann V, Hafner G. Safety and efficacy of single bolus anticoagulation with enoxaparin for chronic hemodialysis. Results of an open-label post-certification study. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27: 211-7.
40. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3192-206.
41. Tan HK, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1652-7.
42. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract* 2003; 94: c94-8.
43. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353: 1028-40.
44. Vargas Hein O, von Heymann C, Lipps M, et al. Hirudin versus heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2001; 27: 673-9.
45. Wester JPJ, ten Cate J, Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JJ, Zandstra DF. Lepirudin anticoagulation in critically ill patients with (suspected) heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (Suppl 1): P1907.
46. Bermond F, Fenocchio CM, Cantaluppi V, Guarena C, Pacitti A. Anticoagulation with dermatan sulphate for renal replacement therapy in intensive care units (abstract). *Blood Purif* 2005; 23: 167.
47. Palsson R, Laliberte KA, Niles JL. Choice of replacement solution and anticoagulant in continuous venovenous hemofiltration. *Clin Nephrol* 2006; 65: 34-42.
48. 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.
49. Hofbauer R, Moser D, Frass M, et al. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1578-83.
50. 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.
51. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119 (Suppl): S64-94.
52. Greaves M. Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standardization Committee Communications: on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2002; 87: 163-4.
53. Baker BA, Adelman MD, Smith PA, Osborn JC. Inability of the activated partial thromboplastin time to predict heparin levels. Time to reassess guidelines for heparin assays. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2475-9.
54. 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.
55. Gabutti L, Marone C, Colucci G, Duchini F, Schonholzer C. Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1419-25.
56. Thoenen M, Schmid ER, Binswanger U, Schuepbach R, Aerne D, Schmidlin D. Regional citrate anticoagulation using a citrate-based substitution solution for continuous venovenous hemofiltration in cardiac surgery patients. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 108-14.
57. Hofmann RM, Maloney C, Ward DM, Becker BN. A novel method for regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration (CVVHF). *Ren Fail* 2002; 24: 325-35.
58. Tobe SW, Aujla P, Walele AA et al. A novel regional citrate anticoagulation protocol for CRRT using only commercially available solutions. *J Crit Care* 2003; 18: 121-9.
59. Mitchell A, Daul AE, Beiderlinden M, et al. A new system for regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis (CVVHD). *Clin Nephrol* 2003; 59: 106-14.
60. Swartz R, Pasko D, O'Toole J, Starmann B. Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. *Clin Nephrol* 2004; 61: 134-43.
61. Morgera S, Scholle C, Voss G, et al. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clin Pract* 2004; 97: c131-6.
62. Ridel C, Mercadal L, Bene B, Hamani A, Deray G, Petitclerc T. Regional citrate anticoagulation during hemodialysis: a simplified procedure using Duocart biofiltration. *Blood Purif* 2005; 23: 473-80.
63. Palsson R, Niles JL. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999 55: 1991-7.
64. Bihorac A, Ross EA. Continuous venovenous hemofiltration with citrate-based replacement fluid: efficacy, safety, and impact on nutrition. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 908-18.
65. Morgera S, Scholle C, Melzer C, et al. A simple, safe and effective citrate anticoagulation protocol for the genius dialysis system in acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 2004; 98: c35-40.
66. Egi M, Naka T, Bellomo R, et al. A comparison of two citrate anticoagulation regimens for continuous veno-venous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 1211-8.
67. Journois D, Safran D, Castelain MH, Chanu D, Drevillon C, Barrier G. Comparison of the antithrombotic effects of heparin, enoxaparin and prostacycline in continuous hemofiltration. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990; 9: 331-7.
68. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Comparison of the use of standard heparin and prostacyclin anticoagulation in spontaneous and pump-driven extracorporeal circuits in patients with combined acute and hepatic failure. *Nephron* 1994; 66: 431-7.
69. Langenecker SA, Felfernig M, Werba A, Mueller CM, Chiari A, Zimpfer M. Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1994; 22: 1774-81.
70. Kozek-Langenecker SA, Kettner SC, Oismueller C, Gonano C, Speiser W, Zimpfer M. Anticoagulation with prostaglandin E1 and unfractionated heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1998; 26: 1208-12.
71. Kozek-Langenecker SA, Spiss CK, Gamsjager T, Domenig C, Zimpfer M. Anticoagulation with prostaglandins and unfractionated heparin during continuous venovenous haemofiltration: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 96-101.
72. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C et al. Sustained low-efficiency dialysis (SLED) with prostacyclin in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 604A.