

A FAVORE DELLE CRRT: LE TERAPIE SOSTITUTIVE RENALI CONTINUE RIMARRANNO LE METODICHE PREVALENTI NELLE UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA

S. Morabito, V. Pistolesi, L. Cibelli, A. Pierucci

Nefrologia e Dialisi, Dipartimento Nefro-Urologia, Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Riassunto

Negli ultimi 10-15 anni, la disponibilità di apparecchiature dedicate alle CRRT ha facilitato la diffusione di queste metodiche nelle UTI. Allo stato attuale, non esiste una chiara evidenza su quale debba essere la terapia sostitutiva ottimale nel paziente critico con IRA e la scelta della metodica non può derivare da ipotetici vantaggi in termini di "outcomes" ma deve basarsi su criteri prevalentemente clinici. Nel paziente ipercatabolico, le CRRT e le SLED consentono di ottenere un controllo metabolico paragonabile ma alcuni studi non controllati hanno suggerito una migliore stabilità emodinamica in corso di CRRT, intesa come ridotta necessità di incrementare il dosaggio di inotropi e valori più elevati di pressione arteriosa media. Il rischio di complicanze emorragiche è tendenzialmente maggiore con le CRRT ma in particolari situazioni cliniche, caratterizzate da rischio emorragico elevato, il trattamento può essere eseguito senza anticoagulanti o utilizzando protocolli alternativi. Tra le diverse opzioni, l'anticoagulazione regionale con citrato sembra essere la più promettente e l'introduzione di protocolli semplificati potrebbe portare alla sua definitiva affermazione come metodica di scelta nel paziente ad alto rischio emorragico. La presenza di una discrepanza tra dose dialitica prescritta e dose somministrata è spesso riportata come svantaggio delle CRRT. A dimostrazione che questa caratteristica non è peculiare delle CRRT, in un recente studio, finalizzato alla valutazione dell'impatto prognostico della dose dialitica, il Kt/V desiderato è stato ottenuto solo nel 67-69% dei trattamenti IHD. Numerosi studi hanno messo a confronto i costi delle diverse terapie sostitutive. Dall'analisi dei dati emerge che le CRRT hanno costi più elevati delle IHD e delle SLED. Tuttavia, l'entità della spesa relativa alle SLED potrebbe variare considerevolmente in relazione al modello organizzativo della struttura ospedaliera ed alla necessità di dedicare a queste terapie personale infermieristico specializzato. Inoltre, i costi delle CRRT potrebbero essere almeno in parte giustificati da vantaggi logistici e organizzativi. Il conseguimento di ulteriori sviluppi nelle caratteristiche dei monitors per CRRT, nell'ottimizzazione dei protocolli di anticoagulazione e nelle possibilità di "personalizzazione" delle soluzioni di dialisi/reinfusione potrà contribuire a mantenere, anche nei prossimi anni, il ruolo prevalente di queste metodiche nel trattamento del paziente critico con IRA, soprattutto nelle fasi di maggiore instabilità emodinamica.

Continuous renal replacement therapies (CRRT) will remain the most widely adopted dialysis modality in the critically ill

In the last 10-15 years, user-friendly continuous renal replacement therapy (CRRT) machines have played a major role in increasing the popularity of these techniques in intensive care settings. At present it is not clear which modality of renal replacement therapy (RRT) is optimal for critically ill patients with acute kidney injury (AKI). The choice between different modalities should therefore not be based on unproven "outcome" advantages but on

✉ **Dr. Santo Morabito**
 U.O.S. Coordinamento Emodialisi
 Dipartimento Nefro-Urologia
 Policlinico Umberto I
 Università degli Studi "La Sapienza"
 Viale del Policlinico, 155
 00161 Roma
 e-mail: santo.morabito@uniroma1.it

Parole chiave:

Anticoagulazione,
 CRRT,
 Dose dialitica,
 IRA,
 SLED,
 UTI

Key words:

Anticoagulation,
 CRRT,
 Dialysis dose,
 AKI,
 SLED,
 ICU

evaluation of the clinical picture and logistical circumstances. In hypercatabolic patients, CRRT and sustained low-efficiency dialysis (SLED) have been shown to provide similar metabolic control, but uncontrolled studies suggested a better hemodynamic stability during CRRT, intended as a higher mean arterial pressure and/or less frequent need to increase inotropic or vasoactive drugs. The incidence of hemorrhagic complications is higher with CRRT; however, in particular conditions, such as in patients at high risk of bleeding, CRRT can be performed without anticoagulation or with the use of alternative anticoagulation protocols. Among the different modalities, regional anticoagulation with citrate appears to be the most promising, and the continuous development of simplified protocols for citrate CRRT might facilitate the more extensive use of this technique in the near future. The presence of a mismatch between prescribed and delivered dialysis dose is frequently reported as an important drawback of CRRT. However, data from a recent study designed to evaluate the prognostic impact of the intensity of renal support in critically ill patients with AKI showed that the target Kt/V was obtained in only 67-69% of intermittent hemodialysis (IHD) sessions. Data from several studies comparing the costs of different RRT modalities showed that CRRT is more expensive than IHD or SLED. However, the costs related to SLED can fluctuate within a wide range and in particular settings the higher costs of CRRT could be partially justified by logistical advantages. Further improvements in CRRT device characteristics, anticoagulation protocols, and adaptation of dialysis/replacement fluids to clinical needs will possibly contribute to maintaining, in the coming years, the key role of CRRT in the treatment of hemodynamically unstable critically ill patients requiring RRT. (G Ital Nefrol 2009; 26: 13-21)

Conflict of interest: None

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA E TERAPIE SOSTITUTIVE RENALI NELLE UTI

L'insufficienza renale acuta (IRA) ha una prevalenza fino al 20-30% nelle unità di terapia intensiva (UTI) ed è associata a morbilità e mortalità elevate, specie in pazienti che richiedono terapia sostitutiva (RRT) (1). L'incidenza di IRA è estremamente variabile a causa delle diverse definizioni finora adottate (2, 3). Nel 2002, riconoscendo la necessità di uniformare le definizioni, il gruppo ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) ha introdotto i criteri RIFLE per la definizione e la classificazione del danno renale acuto (4). Recentemente, il gruppo "Acute Kidney Injury Network" (AKIN), nato dalla collaborazione tra gruppo ADQI e alcune Società Scientifiche di Nefrologia ed area

critica, ha proposto il termine "Acute Kidney Injury" (AKI) che racchiude diversi livelli di gravità del danno renale acuto definiti secondo nuovi criteri AKIN; questi ultimi condividono, in gran parte, le definizioni adottate per la classificazione RIFLE (5).

Le terapie sostitutive renali (RRT) presso le UTI, pur rappresentando un'interessante opportunità di stretta collaborazione con gli intensivisti, pongono il nefrologo di fronte a problemi clinici, gestionali e logistici che possono trovare soluzioni molto diverse in relazione alla tipologia di struttura ospedaliera in cui si trova ad operare. La scelta della terapia sostitutiva renale in area critica deve basarsi in primo luogo sulle caratteristiche dei pazienti da trattare ma non può trascurare valutazioni di carattere logistico e gestionale finalizzate all'ottimizza-

zione della terapia sostitutiva di volta in volta adottata. La scelta, teoricamente possibile, tra emodialisi intermittente (IHD), terapie sostitutive renali continue (CRRT) e trattamenti intermittenti prolungati (SLED, EDD) è spesso condizionata da considerazioni di carattere organizzativo o da situazioni locali estranee al contesto clinico: disponibilità di personale infermieristico specializzato che può recarsi c/o le UTI per effettuare trattamenti IHD o SLED, dimensione e tipologia della struttura ospedaliera che può facilitare od ostacolare l'installazione e/o il trasporto delle apparecchiature di dialisi presso le UTI, disponibilità di una terapia sub-intensiva nefrologica, qualità dei rapporti di collaborazione tra nefrologi e rianimatori, adeguata formazione del personale medico e infermieristico per la gestione della CRRT in regime di

stretta collaborazione tra equipe nefrologica e intensivistica.

Negli ultimi 15 anni, la disponibilità di apparecchiature dedicate alla CRRT ha facilitato l'impiego e la diffusione di queste metodiche nelle UTI (6). In molti casi, l'assenza di strutture nefrologiche o la scarsa collaborazione tra nefrologo e rianimatore ha avuto come conseguenza la gestione autonoma delle RRT da parte degli intensivisti.

Allo stato attuale non esiste una chiara evidenza su quale debba essere il trattamento sostitutivo di prima scelta nei pazienti con IRA in area critica (7-12). Gli studi e le meta-analisi finora disponibili (7-12) hanno messo per lo più a confronto IHD vs CRRT e non sono stati sufficienti a dimostrare, basandosi sui principali *outcomes* (sopravvivenza, recupero della funzione renale), la superiorità di una metodica sull'altra. A tale proposito, va ricordato che il tipo di terapia sostitutiva e la dose dialitica rappresentano solo alcune delle numerose variabili che possono contribuire a determinare la prognosi in una popolazione di pazienti di per sé molto eterogenea per patologia di base, fattori di comorbidità, gravità di malattia, *timing* d'inizio della terapia sostitutiva (13). La non uniformità del *timing* d'inizio della terapia sostitutiva può rappresentare un limite per molti studi, compreso il recentissimo VA/NIH ARF Trial (14), e i pochi *trials* finalizzati a valutarne l'impatto prognostico sono osservazionali, retrospettivi o, se randomizzati, di scarsa potenza statistica (15-18).

Sulla base di queste considerazioni, la scelta della terapia sostitutiva non può al momento derivare da ipotetici vantaggi in termini di *outcomes* ma deve basarsi su criteri prevalentemente clinici e in secondo luogo sulla valutazione dei fattori logistici e organizzativi già ricordati.

VANTAGGI DELLE TERAPIE SOSTITUTIVE RENALI CONTINUE (CRRT)

Nel proporre un confronto tra diverse modalità di emodialisi nelle UTI, va sottolineato che le metodiche CRRT sono state introdotte alla fine degli anni '70 e utilizzate in maniera più estesa nei primi anni '80 per la reale necessità clinica di porre rimedio all'inadeguatezza delle tecniche IHD allora disponibili (6). L'introduzione e il successivo sviluppo delle CRRT hanno consentito di ottenere un adeguato controllo metabolico e idroelettrolitico, a fronte di un'eccellente tollerabilità emodinamica (19). La definitiva affermazione e la diffusione su ampia scala delle CRRT (20) è stata resa possibile dall'evoluzione tecnologica e dalla semplificazione delle metodiche che si sono aggiunte ai vantaggi clinici (stabilità emodinamica, efficienza, mantenimento del controllo metabolico e dei volumi) e gestionali (aspetti logistici e organizzativi).

TERAPIE SOSTITUTIVE RENALI CONTINUE (CRRT) E STABILITÀ EMODINAMICA

L'ipotensione è una delle complicanze più comuni della IHD e può verificarsi nel 20-30% dei trattamenti in UTI (14). Nel paziente critico, di per sé instabile, questa complicanza va minimizzata al fine di prevenire un ulteriore danno ischemico. Alcuni studi, prospettici e retrospettivi, hanno suggerito una migliore stabilità emodinamica in corso di CRRT (21, 22). Anche se queste osservazioni non sono state validate da *trials* clinici randomizzati, una recente revisione della letteratura ha evidenziato che l'impiego delle CRRT sarebbe associato a una ridotta necessità di incrementare il dosaggio dei farmaci inotropi, anche se statisticamente non significativa, e a valori più ele-

vati di pressione arteriosa media (MAP) (12). Va sottolineato che molti studi controllati, inclusi nella meta-analisi, escludevano dalla randomizzazione i pazienti emodinamicamente instabili, rendendo più difficile la dimostrazione della superiorità della CRRT sulla IHD in termini di tollerabilità emodinamica (12). È opinione sempre più diffusa che le terapie ibride, se ben condotte, possono rappresentare anche per tollerabilità emodinamica una valida alternativa alle terapie continue (23). Tuttavia, Marshall ha segnalato che circa la metà dei pazienti che necessitavano supporto con inotropi richiedevano l'incremento del dosaggio dei farmaci vasoattivi durante SLED (24) o, in alcuni casi, l'aggiunta di un agente inotropo addizionale. In una percentuale di casi intorno al 17% (25/145) il trattamento era associato a uno o più episodi ipotensivi che avevano reso necessaria l'infusione di liquidi o la sospensione del trattamento (11/145) (24). Risultati analoghi sono stati riportati più recentemente da Berbec et al. (25). Inoltre, nel corso dello studio "VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network" (14) è stata segnalata un'incidenza di episodi ipotensivi intorno al 18-19% nei pazienti trattati con IHD sia nel gruppo a "trattamento intensivo" sia nel gruppo a "trattamento meno intensivo"; è da rilevare che tale percentuale si osservava nonostante la randomizzazione prevedesse l'esclusione dal trattamento IHD dei pazienti emodinamicamente più instabili (punteggio SOFA cardiovascolare ≥ 3). Gli Autori dello studio, pur riportando il confronto tra i due gruppi di trattamento (intensivo vs meno intensivo) riguardo alla percentuale globale di pazienti che aveva manifestato episodi ipotensivi tali da interrompere il trattamento (9.8% vs 8.7%), alla necessità di iniziare farmaci inotropi (14.4% vs 10%, $p=0.02$) o di altri interventi finalizzati al trattamento dell'ipotensione intradialitica (37.7% vs 30%)

(14), non hanno analizzato eventuali differenze tra SLED e CRRT riguardo l'incidenza di queste complicanze emodinamiche; sarà molto interessante, a questo proposito, conoscere i risultati di un'eventuale sottoanalisi dei dati.

TERAPIE SOSTITUTIVE RENALI CONTINUE (CRRT): CONTROLLO METABOLICO

Uno studio di cinetica effettuato da Liao (19) ha messo a confronto le metodiche dialitiche intermittenti, ibride e continue dimostrando che la SLED e la CRRT consentivano di ottenere un controllo ottimale dell'azotemia anche in pazienti ipercatabolici e che la *clearance* dei piccoli soluti era nettamente superiore a quella ottenuta con la dialisi intermittente giornaliera. La CVVH consentiva di ottenere, rispetto alle metodiche IHD e SLED, una rimozione più efficace di soluti a elevato peso molecolare (beta2-microglobulina) grazie al trasporto convettivo attraverso membrane ad alto flusso (19). Baldwin et al. (26) hanno condotto uno studio pilota randomizzato che metteva a confronto, in pazienti critici con IRA, la CVVH e la EDDf (*extended daily dialfiltration*) ottenendo una *clearance* dei piccoli soluti e un controllo degli elettroliti equivalenti. Come atteso, il controllo dei piccoli soluti era più rapido con la EDDf. Il controllo dell'equilibrio acido-base era apparentemente meno efficace con il trattamento intermittente prolungato, anche se correttamente gli Autori lo attribuivano ad una impostazione eccessivamente conservativa dei parametri EDDf (flusso ematico, concentrazione bicarbonato) (26). Altri studi di confronto con la CRRT sembrano suggerire, al contrario, che l'impiego della SLED sia in grado di assicurare un più rapido controllo dell'acidosi metabolica (27). Berbece et al. (25), quantificando la dose dialitica attraverso la

clearance renale equivalente (EKR) (28), hanno riscontrato valori paragonabili tra CRRT (circa 25 mL/kg/die di effluente) e SLED (8 h, Qb 200, Qdi 350) ma hanno segnalato un certo grado di instabilità emodinamica in circa il 14% (23/165) delle sessioni SLED (25).

TERAPIE SOSTITUTIVE RENALI CONTINUE (CRRT) E FARMACI

L'IRA e la sindrome da insufficienza multiorgano più in generale, soprattutto nella sua componente epatica, possono influire sulla concentrazione plasmatica dei farmaci attraverso modificazioni farmacocinetiche. Le terapie sostitutive (CRRT, SLED, IHD) introducono un'ulteriore variabile attraverso il loro contributo alla *clearance* totale corporea (29, 30). Rispetto alle metodiche continue, l'impiego della SLED determina due fasi farmacocinetiche distinte, periodo intradialitico e periodo interdialitico, caratterizzate da velocità di eliminazione notevolmente diverse per alcuni farmaci (31, 32). La quantità di farmaco rimossa dalle terapie sostitutive è legata alle concentrazioni plasmatiche e l'inizio della IHD nella fase di distribuzione del farmaco (prima dell'equilibrio) si può associare a rimozione di una quantità di farmaco particolarmente elevata (33). L'intervallo tra dose somministrata e inizio trattamento, pertanto, può incidere significativamente sull'entità della rimozione che può essere limitata distanziando la somministrazione del farmaco dalla seduta di IHD o SLED. Tutti questi fattori possono rendere più difficoltoso l'aggiustamento posologico dovendo tener conto anche del rapporto tra schema di somministrazione dei farmaci e ritmo dialitico. Le CRRT, al contrario, sono caratterizzate, entro certi limiti, da una *clearance* quasi costante e l'aggiustamento posologico dei farmaci può basarsi su un approccio semplificato che tenga

conto della dose dialitica somministrata (30); vanno sempre tenuti in considerazione, tuttavia, i limiti legati alla non sovrapponibilità della *clearance* diffusiva e convettiva con l'aumentare del peso molecolare del farmaco (come ad esempio si verifica nel caso della vancomicina) (34-36).

TERAPIE SOSTITUTIVE RENALI CONTINUE (CRRT): ASPETTI ORGANIZZATIVI E LOGISTICI

Rispetto alla IHD e alla SLED, le metodiche CRRT possono essere eseguite anche in assenza di personale infermieristico specializzato. Un modello di collaborazione tra personale medico e infermieristico del centro dialisi e della terapia intensiva può consentire, dopo un congruo periodo di *training*, di effettuare le CRRT presso le UTI in ragionevole sicurezza e in maniera adeguata riservando all'infermiere di dialisi l'avvio del trattamento e affidando all'infermiere della UTI la gestione e il monitoraggio del sistema (25). Il livello d'intervento sui *monitors* CRRT da parte del personale infermieristico e medico delle UTI può comunque variare in relazione alle diverse realtà locali, al modello di assistenza infermieristica prescelto (autonomia dell'infermiere di UTI, supportato se necessario dall'infermiere di dialisi, o gestione unificata del trattamento CRRT) e al grado di collaborazione tra nefrologi e intensivisti. In ospedali di grandi dimensioni, spesso caratterizzati da un notevole decentramento delle diverse strutture di area critica rispetto al servizio dialisi, le CRRT consentono di praticare la terapia sostitutiva in un elevato numero di pazienti e nelle più svariate situazioni logistiche (37), spesso non compatibili con il trasporto e la dislocazione di apparecchiature ingombranti come i *monitors* tradizionali per IHD e SLED che necessitano, nella maggior parte dei casi, di un sistema di trattamento dell'acqua

fisso o portatile. Inoltre, anche in caso di disponibilità di una o più postazioni di dialisi c/o le UTI, il trattamento contemporaneo di più pazienti può richiedere, nel caso della SLED o della IHD, il distacco di più unità infermieristiche del centro dialisi con le relative conseguenze di carattere organizzativo.

SVANTAGGI REALI E PRESUNTI DELLE TERAPIE SOSTITUTIVE RENALI CONTINUE (CRRT)

Dopo aver preso in esame i vantaggi reali e potenziali delle CRRT, è necessario esaminare gli svantaggi, reali o presunti, di queste metodiche. L'obiettivo della sezione pro CRRT di questa controversia non è quello di minimizzarne gli svantaggi ma di evidenziare le strategie e le misure finalizzate a limitarli. Negli ultimi anni, infatti, i progressi registrati nello sviluppo delle terapie sostitutive non si sono limitati al miglioramento delle tecniche intermittenti (biocompatibilità delle membrane) e ibride (introduzione e sviluppo delle diverse metodiche) ma hanno portato ad una maggiore possibilità di ottimizzazione delle CRRT (protocolli di anticoagulazione alternativi, *monitors* sempre più "user-friendly" con facilità di monitoraggio del circuito e dei parametri di trattamento).

ANTICOAGULAZIONE

Le complicanze emorragiche si associano a un significativo incremento della mortalità nei pazienti con IRA (OR 2.57) (38). Il rischio di complicanze emorragiche minori o maggiori varia notevolmente, dal 4 al 30%, in relazione alle diverse casistiche (39-44) e alla terapia sostitutiva impiegata ma, come atteso, è tendenzialmente più elevato con le CRRT il cui impiego si associa, specie con l'utilizzo di eparina (45), alla necessità di trasfondere

una maggiore quantità di sangue. In teoria, le metodiche CRRT necessitano di anticoagulazione 24 h su 24 ma in particolari situazioni cliniche, caratterizzate da rischio emorragico elevato, possono essere eseguite senza anticoagulante o utilizzando protocolli alternativi (43, 46, 47). La possibilità di gestire il trattamento CRRT senza eparina in pazienti con deficit della coagulazione (piastrinopenia, prolungamento aPTT) è stata più volte descritta in letteratura (10, 14, 46, 48). Tan et al. (48) hanno riportato, senza impiego di anticoagulanti, una durata media del circuito di circa 32 h in pazienti considerati ad alto rischio emorragico (piastrinopenia grave); nello stesso studio, in un gruppo di controllo non a rischio di sanguinamento la durata del circuito con basse dosi di eparina era intorno a 19 h. Nella nostra esperienza, il trattamento CRRT è stato effettuato senza eparina in circa il 26% di una casistica non selezionata di pazienti con IRA post-cardiochirurgica (44) ed è apparso facilmente praticabile (durata circuito >24 h) in circa l'85% dei pazienti con aPTT basale >45 s (46). Nei pazienti con aPTT basale <45 s è stato invece necessario ricorrere all'anticoagulazione regionale eparina-protamina con risultati soddisfacenti ma con il rischio di non poter assicurare in tutti i casi, e per tutta la durata del trattamento, l'assenza di anticoagulazione sistemica (46). È interessante osservare che nel *trial* multicentrico VA/NIH ARF *Trial* (14), solo il 20.3% dei pazienti in CRRT (CVVHDF) sono stati trattati con eparina mentre nel 54.6% è stata effettuata CVVHDF senza eparina e nel 25.1% con protocolli di anticoagulazione alternativi (20.4% citrato, 4.7% altre metodiche).

Tra le diverse metodiche emergenti, l'anticoagulazione regionale con citrato sembra essere la più promettente (47, 49, 50). L'uso del citrato consente di prolungare note-

volmente la durata del circuito (45, 51) rendendo pressoché nullo il rischio emorragico e abbattendo la necessità di emotrasfusioni da 1 U/die a 0.2 U/die (45). In uno degli studi più accurati, la coagulazione del circuito è riportata come causa d'interruzione del trattamento solo nel 16.7% dei circuiti CVVHDF con citrato a fronte del 53.5% dei circuiti CVVHDF con eparina (51). L'impiego del citrato era già stato proposto molti anni fa con le CRRT in modalità artero-venosa (52) ma nonostante gli evidenti vantaggi la metodica ha avuto una diffusione limitata ad alcuni Paesi a causa di una serie di fattori: complessità, perplessità legate al rischio di complicanze metaboliche, eterogeneità dei protocolli proposti, necessità di preparare soluzioni "ad hoc", rischio di accumulo di citrato in particolari situazioni cliniche. Nei prossimi anni, l'introduzione di protocolli semplificati (50) potrebbe portare alla definitiva affermazione dell'anticoagulazione regionale con citrato come metodica di scelta nel paziente ad alto rischio emorragico che necessita di CRRT.

In sintesi, pur riconoscendo il maggior rischio emorragico associato all'impiego delle CRRT con protocolli di anticoagulazione convenzionali, è opportuno sottolineare la possibilità di ridurre significativamente le complicanze emorragiche attraverso lo sviluppo, la semplificazione e la conseguente maggior diffusione di metodiche di anticoagulazione alternative tra le quali è stato già sottolineato il possibile ruolo dell'anticoagulazione regionale con citrato. Non va trascurata, inoltre, la possibilità di minimizzare l'impiego di anticoagulanti attraverso un maggior apporto del nefrologo che per conoscenze tecniche può fornire un importante contributo all'ottimizzazione dei diversi fattori o parametri in grado di incidere sulla durata del circuito (scelta dell'accesso vascolare, flusso ematico, frazione di filtrazione, pre-dilui-

zione, diffusione vs convezione). La gestione del trattamento anticoagulante deve avere l'obiettivo di minimizzare il rischio per il paziente riducendo il più possibile l'impiego di eparina e tenendo presente che una durata del circuito vicina alle 24 h (53) può essere compatibile con una dose dialitica adeguata. La maggior parte dei *monitor* per CRRT consente di tenere sotto stretto controllo le modificazioni delle pressioni del circuito (delta-P) al fine di poter provvedere tempestivamente alla restituzione ematica e alla sostituzione dello stesso minimizzando perdite ematiche e periodi di "down time". È importante sottolineare, infine, che la scelta del protocollo di anticoagulazione in CRRT deve essere anzitutto determinata dalle caratteristiche del paziente, dall'esperienza del personale medico e infermieristico, dalla facilità d'impiego e di monitoraggio del trattamento; l'anticoagulazione sistemica dovrebbe essere sempre evitata in pazienti a rischio di sanguinamento (54). Per ciò che riguarda la SLED, va segnalato che il trattamento senza impiego di eparina può richiedere la sostituzione del circuito, per coagulazione anticipata, in una percentuale di trattamenti vicina al 30% (25). Anche per le metodiche ibride è stato proposto l'impiego di protocolli di anticoagulazione alternativi (55).

DISCREPANZA TRA DOSE DIALITICA PRESCRITTA E DOSE SOMMINISTRATA

La presenza di periodi di interruzione del trattamento (*down time*) (56) e di una discrepanza tra dose dialitica prescritta e dose dialitica somministrata (57), è spesso citata come svantaggio delle CRRT (23). Tuttavia, nello studio ATN sull'impatto prognostico dell'intensità della dose dialitica, nonostante l'elevata percentuale di pazienti in CRRT trattati senza eparina (54.6%), è riportata una percentua-

le media di dose somministrata pari all'89% di quella prescritta nel sottogruppo a "trattamento intensivo" e del 95% nel sottogruppo a "trattamento meno-intensivo" (14). Nello stesso studio, l'obiettivo di un $Kt/V \geq 1.2$ è stato ottenuto solo nel 67% (gruppo a trattamento intensivo) e nel 69.2% (gruppo meno intensivo) dei trattamenti IHD mentre i dati relativi alla SLED non erano riportati separatamente e il Kt/V globale (calcolato solo sui trattamenti IHD o SLED con dati disponibili) era di 1.32 ± 0.32 (14). A conferma che la discrepanza tra dose dialitica somministrata e dose dialitica prescritta non è una caratteristica peculiare delle CRRT, lo studio di confronto di Schiffi tra IHD quotidiana e IHD a giorni alterni riporta una dose dialitica somministrata pari a circa il 77-78% di quella prescritta (58).

COSTI

Numerosi studi effettuati negli ultimi anni hanno messo a confronto i costi delle CRRT con quelli relativi alle tecniche IHD (59). Dall'analisi dei dati emerge che le CRRT hanno costi medi più elevati delle IHD con percentuali di differenza di spesa variabili tra il 6.4 e il 69.1% (media 28.7%) (59). Il maggior costo della CRRT era generalmente attribuito ai materiali utilizzati, mentre la maggior parte della spesa relativa alla IHD consisteva nel tempo impiegato dal personale specializzato per la gestione del trattamento emodialitico (59).

Uno studio Italiano del 2003 (60) ha cercato di analizzare le singole voci di spesa mettendo a confronto CRRT ed emodiafiltrazione (HDF) intermittente nelle UTI includendo nell'analisi anche una stima del tempo dedicato alle singole metodiche dal nefrologo e dal personale infermieristico delle UTI. Il costo giornaliero è stato di 276.70 € per la CRRT (79% materiali, 21% risorse

umane) e di 247.83 € per il trattamento HDF (44% materiali, 56% risorse umane) con una differenza di circa il 12% (60). Un lavoro relativamente recente di Berbece et al. (25) ha analizzato le differenze di costi tra SLED (un infermiere per 2 trattamenti) e CRRT riportando una spesa giornaliera più elevata per la CRRT (372.45 vs 238.5 \$ Canadesi). Tuttavia, nei casi in cui l'unità infermieristica del centro dialisi era impiegata per un singolo trattamento SLED, i costi settimanali di quest'ultima si avvicinavano a quelli della CRRT con eparina (2.450 vs 2607 \$) (25). Pertanto, pur risultando evidente un maggior costo delle CRRT, l'entità della spesa relativa ai trattamenti SLED può variare considerevolmente in relazione al modello organizzativo della struttura in cui si opera. Inoltre, i costi delle metodiche continue potrebbero essere almeno in parte giustificati dal contributo delle CRRT alla soluzione di problemi logistici e organizzativi, rappresentati in molti casi dalla difficoltà o dall'impossibilità di dedicare unità di personale infermieristico del centro dialisi ai trattamenti IHD o SLED presso le UTI. In prospettiva, va infine considerato che l'ampia diffusione di queste metodiche potrebbe contribuire a una riduzione dei costi dei materiali di consumo che rappresentano, a differenza della SLED, la parte predominante della spesa complessiva.

ALTRI SVANTAGGI

Altri potenziali svantaggi della CRRT (immobilizzazione, rischio di ipotermia, ipofosfatemia, eccessiva rimozione di sostanze utili) possono essere superati personalizzando il più possibile la prescrizione della terapia sostitutiva in relazione all'evoluzione clinica e alle necessità del paziente e adottando tutte le misure necessarie a ottimizzare il trattamento (uso del

riscaldatore), l'apporto nutrizionale (supplementazione di fosfati e oligoelementi) e l'aggiustamento posologico dei farmaci (monitoraggio dei livelli ematici).

CONSIDERAZIONI FINALI

In attesa di *trials* randomizzati che per caratteristiche, scopi e difficoltà correlate alla molteplicità dei fattori in gioco, difficilmente potranno fornire risposte o indicazioni definitive sul *timing* e sulla scelta della modalità di terapia sostitutiva, è necessario prendere atto che ognuna delle tecniche disponibili (IHD, SLED, CRRT) presenta dei vantaggi specifici che devono essere

conosciuti e sfruttati dal nefrologo per fornire, in stretta collaborazione con l'intensivista, il miglior trattamento possibile nelle diverse fasi del decorso clinico del paziente di area critica. Oltre che dallo scenario clinico, la scelta della "migliore" modalità di trattamento deve essere dettata dal grado di esperienza del singolo centro con le diverse metodiche (61). Indipendentemente dalla convinzione su quale sia la metodica migliore, è opportuno acquisire le conoscenze per utilizzare in maniera ottimale ogni singola tecnica investendo risorse nella formazione del personale, nel *training* e nella standardizzazione dei protocolli (62).

L'evoluzione delle tecniche CRRT,

registrata negli ultimi anni, non è ancora giunta a termine, e il conseguimento di ulteriori sviluppi nelle caratteristiche dei *monitors*, nell'ottimizzazione dei protocolli di anticoagulazione e nelle possibilità di "personalizzazione" delle soluzioni di dialisi/reinfusione potrà contribuire a mantenere il ruolo prevalente di queste metodiche nella terapia sostitutiva del paziente critico con IRA, soprattutto nelle fasi di maggiore instabilità emodinamica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Uchino S, Bellomo R. Indications for initiation, cessation, and withdrawal of renal replacement therapy. In: Murray PT, Brady HR, Hall JB, ed. *Intensive care in nephrology*. London, UK: Taylor & Francis; 2006: 137-45.
2. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM; Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004; 66: 1613-21.
3. Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: S16-24.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-12. Epub 2004 May 24.
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
6. Ronco C, Bellomo R. Dialysis in intensive care unit patients with acute kidney injury: continuous therapy is superior. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 597-600. Epub 2007 Mar 14.
7. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 875-85.
8. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 29-37. Epub 2001 Dec 4.
9. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36: 610-7.
10. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008; 299: 793-805.
11. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, Devriendt J; SHARF investigators. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 512-8. Epub 2008 Oct 14.
12. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD003773.
13. Mehta RL. Acute renal failure in the intensive care unit: which outcomes should we measure? *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (Suppl. 3): S74-80.
14. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20. Epub 2008 May 20.
15. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 915-9. Epub 2006 Jul 6.
16. Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied

- early vs. late. *Intensive Care Med* 1999; 25: 805-13.
17. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1027-31.
 18. 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.
 19. Liao Z, Zhang W, Hardy PA, et al. Kinetic comparison of different acute dialysis therapies. *Artif Organs* 2003; 27: 802-7.
 20. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-8.
 21. Paganini EP, O'Hara P, Nakamoto S. Slow continuous ultrafiltration in hemodialysis resistant oliguric acute renal failure patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30: 173-8.
 22. Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med* 1993; 21: 328-38.
 23. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Sustained low-efficiency dialysis in acute renal failure. *G Ital Nefrol* 2006; 23 (Suppl. 36): S38-45.
 24. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DK. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001; 60: 777-85.
 25. Berbece AN, Richardson RM. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int* 2006; 70: 963-8. Epub 2006 Jul 19.
 26. Baldwin I, Naka T, Koch B, Fealy N, Belomo R. A pilot randomised controlled comparison of continuous veno-venous haemofiltration and extended daily dialysis with filtration: effect on small solutes and acid-base balance. *Intensive Care Med* 2007; 33: 830-5. Epub 2007 Mar 24.
 27. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 342-9.
 28. Casino FG, Marshall MR. Simple and accurate quantification of dialysis in acute renal failure patients during either urea non-steady state or treatment with irregular or continuous schedules. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1454-66. Epub 2004 Mar 19.
 29. Bugge JF. Influence of renal replacement therapy on pharmacokinetics in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 175-87.
 30. Morabito S, Guzzo I, Vitaliano E, et al. Pharmacokinetic principles and drug-dosing adjustments during continuous renal replacement therapies (CRRT). *G Ital Nefrol* 2006; 23 (Suppl. 36): S127-38.
 31. Kielstein JT, Czock D, Schöpke T, et al. Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin in intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 51-6.
 32. Czock D, Hüsfig-Linde C, Langhoff A, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin and levofloxacin in intensive care unit patients who have acute renal failure and undergo extended daily dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1263-8. Epub 2006 Sep 27.
 33. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Does haemodialysis significantly affect serum linezolid concentrations in critically ill patients with renal failure? A pilot investigation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1402-6. Epub 2006 Feb 27.
 34. Vos MC, Vincent HH. Continuous arteriovenous hemodiafiltration: predicting the clearance of drugs. *Contrib Nephrol* 1991; 93: 143-5.
 35. Böhler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drugs and dosage. *Kidney Int Suppl* 1999; (72): S24-8.
 36. Joy MS, Matzke GR, Frye RF, Palevsky PM. Determinants of vancomycin clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 1019-27.
 37. Canepari G, Inguaggiato P, Gigliola G, Bainotti S, Formica M. Continuous renal replacement therapies (CRRT). *G Ital Nefrol* 2006; 23 (Suppl. 36): S30-7.
 38. 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.
 39. Ward DM, Mehta RL. Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int Suppl* 1993; 41: S237-44.
 40. 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 randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
 41. 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. Epub 2005 Apr 26.
 42. Fiaccadori E, Maggiore U, Parenti E, et al. Sustained low-efficiency dialysis (SLED) with prostacyclin in critically ill patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 529-37. Epub 2006 Oct 28.
 43. Fiaccadori E, Rotelli C, Parenti E, et al. Antithrombotic strategies or renal replacement therapies in acute renal failure. *G Ital Nefrol* 2006; 23 (Suppl. 36): S120-6.
 44. Guzzo I, Morabito S, Solazzo A, et al. Anticoagulation modalities in continuous renal replacement therapies (CRRT). *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 109A.
 45. 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. Epub 2003 Nov 5.
 46. 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.
 47. Mariano F, Triolo G. Anticoagulation of extracorporeal circuit in critically ill patients. *G Ital Nefrol* 2007; 24 (1): 34-42.
 48. Tan HK, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1652-7.
 49. Palsson R, Niles JL. Regional citrate anticoagulation in continuous veno-venous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney Int* 1999; 55: 1991-7.
 50. Tolwani AJ, Prendergast MB, Speer RR, Stofan BS, Wille KM. A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 79-87. Epub 2005 Nov 23.
 51. 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.
52. 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.
 53. Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, Muzi L, Pistoiesi V, Pierucci A. Acute renal failure following cardiac surgery. *G Ital Nefrol* 2006; 23 (Suppl. 36): S52-60.
 54. Davenport A, Mehta S. The Acute Dialysis Quality Initiative—part VI: access and anticoagulation in CRRT. *Adv Ren Replace Ther* 2002; 9: 273-81.
 55. Clark JA, Schulman G, Golper TA. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation during 8-hour sustained low-efficiency dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 736-42. Epub 2008 Feb 13.
 56. 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 venovenous haemofiltration. *Intensive Care Med* 2003; 29: 575-8. Epub 2003 Feb 8.
 57. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 70: 1312-7. Epub 2006 Jul 19.
 58. Schiffli H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-10.
 59. Castellino S, Santoro D. Valutazione dei costi nelle terapie sostitutive renali in area critica. *G Ital Nefrol* 2006; 23 (Suppl. 36): S139-42.
 60. Vitale C, Bagnis C, Marangella M, et al. Cost analysis of blood purification in intensive care units: continuous versus intermittent hemodiafiltration. *J Nephrol* 2003; 16: 572-9.
 61. Van Biesen W, Lameire N, Vanholder R. 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. *Crit Care Med* 2008; 36: 649-50.
 62. Mehta RL. Comparing dialysis modalities for critically ill patients: are we barking up the wrong tree? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 413-4. Epub 2007 Apr 11.