

TERAPIE SOSTITUTIVE CONTINUE VS INTERMITTENTI NELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA: VERSO UN COMPROMESSO?

E. Fiaccadori, P. Greco

Dipartimento di Clinica Medica Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi, Parma

Riassunto

Le caratteristiche ideali delle metodiche di terapia sostitutiva della funzione renale (renal replacement therapies, o RRT) per i pazienti con insufficienza renale acuta (IRA) in terapia intensiva, sono rappresentate dalla possibilità di un adeguato controllo del bilancio dei fluidi, dell'equilibrio acido-base e dell'intossicazione uremica, dall'assenza di problemi di instabilità emodinamica, dal basso rischio emorragico legato all'uso di antiemostatici per il mantenimento della circolazione extracorporea, da costi ridotti, e da effetti positivi sulla sopravvivenza e sul recupero della funzione renale. Le modalità di RRT attualmente più utilizzate sono rappresentate da trattamenti intermittenti brevi (come ad esempio l'emodialisi di 3-4 ore, eseguita a ritmo giornaliero o a giorni alterni), e dalle terapie in continuo o CRRT (come ad esempio l'emofiltrazione venovenosa continua). Ciascuna di esse presenta vantaggi e svantaggi nel paziente critico, e non sono attualmente disponibili evidenze definitive a favore della superiorità dell'una o dell'altra metodica. Una maggior flessibilità nella scelta della RRT, ed una più attenta modulazione dell'utilizzo delle varie modalità di RRT disponibili, potrebbero contribuire ad un approccio più razionale al problema, consentendo al tempo stesso di superare la contrapposizione "continue vs intermittenti". Sotto questo punto di vista, le metodiche di trattamento intermittente prolungato di più recente introduzione, più spesso indicate in letteratura con l'acronimo "SLED" (sustained low-efficiency dialysis) potrebbero rappresentare un importante compromesso, ed anche un reale progresso, nel trattamento dell'IRA, in quanto sembrano presentare gran parte dei vantaggi delle modalità di RRT attualmente impiegate nella pratica clinica, senza dividerne necessariamente svantaggi e limitazioni.

Continuous vs intermittent renal replacement therapies in acute renal failure: toward an agreement?

Many studies have addressed the question of renal replacement therapy (RRT) modalities in patients with acute kidney injury (AKI) in the intensive care setting. There is no definite evidence of the superiority of one RRT modality over another. Despite major advances in both intermittent and continuous RRT delivery, no real mortality benefit, nor better renal function recovery, have been demonstrated so far with any of the RRT modalities. However, nephrologists and intensivists are periodically faced with the debate on the superiority – or lack thereof – of RRT techniques. The ideal RRT modality for patients with AKI in the ICU probably does not exist, and a more rational approach should be based on the judicious utilization of all the modalities currently available in the ICU, tailoring RRT on the basis of the changing needs of the patients along their clinical course. An important improvement in the approach to RRT in the critical care setting could be the so-called hybrid or prolonged intermittent RRT techniques (e.g., sustained low-efficiency dialysis or SLED), that seem to share most of the advantages of both classical (i.e., short-duration) intermittent and continuous modalities, without their shortcomings. (G Ital Nefrol 2009; 26: 26-9)

Conflict of interest: None

✉ 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

Parole chiave:

CRRT
Insufficienza renale acuta
SLED
Terapia sostitutiva della funzione renale

Key words:

CRRT,
Acute kidney injury,
SLED,
Renal replacement therapies

L'introduzione delle terapie sostitutive della funzione renale (*Renal Replacement Therapies* o RRT) nel trattamento dell'insufficienza renale acuta (IRA) risale ormai a più di 60 anni fa. Nel settembre del 1945 Kolff eseguiva infatti un trattamento depurativo sotto forma di emodialisi della durata di 8 ore in una paziente con sindrome uremica acuta oligurica e sepsi delle vie biliari.

Da allora la RRT ha visto una notevole espansione, con una iniziale applicazione clinica a partire dagli anni '60 nelle forme di IRA post-traumatica/chirurgica in ambito militare, e successivamente anche in altre tipologie di pazienti in ambito nefrologico e di terapia intensiva. Come si è verificato nel caso dell'insufficienza renale cronica, anche nell'IRA non vi è mai stata alcuna validazione formale degli effetti positivi della RRT sull'*outcome* più importante, la mortalità, almeno nei termini di quella che oggi sarebbe considerata una dovuta applicazione dei principi della moderna *Evidence-Based Medicine*. È tuttavia innegabile che tale forma di progresso terapeutico si sia associata ad effetti positivi sulla sopravvivenza raramente osservati in altri campi della medicina, e tali comunque da rendere assolutamente improponibile, oltre che non etica, l'implementazione di *trial* randomizzati e controllati (RCT) nella accezione moderna del termine.

Pur in assenza di RCT sull'argomento, nessuno oggi sarebbe disposto a discutere dell'opportunità della RRT nell'IRA. Al contrario, la querelle sulla scelta della modalità di applicazione della RRT è proseguita invece senza soste, e viene ciclicamente riproposta, generando equivoci, confusione e contrapposizioni artificiose, ma soprattutto apportando scarsi vantaggi ai pazienti.

La RRT ha sicuramente fatto passi da gigante negli ultimi sessanta anni, in termini tecnici e culturali, ed in parallelo anche dal punto di vista

dell'affidabilità e della sicurezza per i pazienti. A tali progressi non sembra corrispondere la percezione da parte del profano, ma anche dello specialista (nefrologo o intensivista che sia) di un impatto rilevante in termini di riduzione della mortalità della sindrome, che rimane elevata su valori nell'ordine del 50% (1). Tali dati devono essere in realtà considerati con un certo ottimismo, sia sulla base di analisi che tengano conto dell'aumento qualitativo e quantitativo delle comorbidità acute e croniche rispetto a quanto osservato fino a pochi anni prima, sia per recenti segnali di inversione di tendenza osservati riguardo alla mortalità (2). Resta comunque innegabile il dato dell'impatto negativo dell'IRA sulla prognosi dei pazienti, quale che sia il contesto clinico nel quale si osserva la sindrome (3). La persistenza di un elevato rischio di mortalità, morbilità e gli elevati costi sanitari dell'IRA, nonostante l'estesa applicazione della RRT, impongono la necessità di ulteriori miglioramenti di quest'ultima, per la quale rimangono aperte tuttavia importanti questioni riguardanti indicazioni, *timing*, dose e non ultima, la scelta della modalità di trattamento.

In realtà tali problemi sono strettamente legati, ma limitandosi al tema della scelta della modalità di RRT nell'IRA, ed escludendo la dialisi peritoneale che ha indicazioni e ambiti del tutto specifici in termini di logistica e risorse sanitarie (4), da un punto di vista puramente tecnico le tipologie di trattamento appaiono fondamentalmente riconducibili a due modalità - continue o CRRT, ed intermittenti - comprendendo tra queste ultime sia l'emodialisi/emodiafiltrazione intermittenti standard, ma anche le forme prolungate o "ibride", tipo la SLED (*sustained low-efficiency dialysis*) (5). Nella pratica clinica la prescrizione della RRT varia notevolmente nelle diverse realtà e nei diversi paesi, con percentuali di CRRT che vanno dal 35-40% negli USA (6) fino a quasi la

totalità dei trattamenti in Australia (7). In recenti *surveys* su pazienti ricoverati in terapie intensive negli USA e in Europa, l'80% dei centri utilizzava la CRRT, il 17% le RRT intermittenti e molto più raramente la dialisi peritoneale; frequente era anche l'utilizzazione di più metodiche anche nello stesso paziente, in differenti fasi del decorso clinico (8-10).

Come già discusso ampiamente dai due partecipanti alla controversia, l'influenza delle diverse tipologie di RRT sui principali *outcomes* dei pazienti con IRA rimane controverso, anche se i dati disponibili, seppur con notevoli limitazioni metodologiche, sembrano supportare la conclusione che la modalità di trattamento non influenzi in misura significativa la sopravvivenza o il recupero della funzione renale (11, 12). Anche recenti raccomandazioni di importanti società mediche (13) suggeriscono che CRRT e RRT intermittenti sarebbero equivalenti, con alcune limitazioni per quanto riguarda la stabilità emodinamica nel caso si utilizzino le intermittenti di minor durata (3-4 ore).

L'interpretazione dei dati è tuttavia complicata da limiti intrinseci agli studi attualmente disponibili:

- a) negli studi di confronto tra continue ed intermittenti il *timing* di inizio della RRT e le indicazioni ad essa sono notevolmente disomogenei (14);
- b) modalità di RRT diverse per durata in realtà possono riflettere anche importanti differenze nella dose o intensità della terapia sostitutiva (15);
- c) la dose di RRT è un tema ancora molto discusso, in termini di quantificazione, rappresentatività del soluto utilizzato per calcolarla (ad es. l'urea), differenze legate alla presenza di sepsi ecc., ed anche *trials* recenti con adeguata numerosità dei pazienti hanno fornito risultati controversi (16);
- d) il termine dose come è inteso

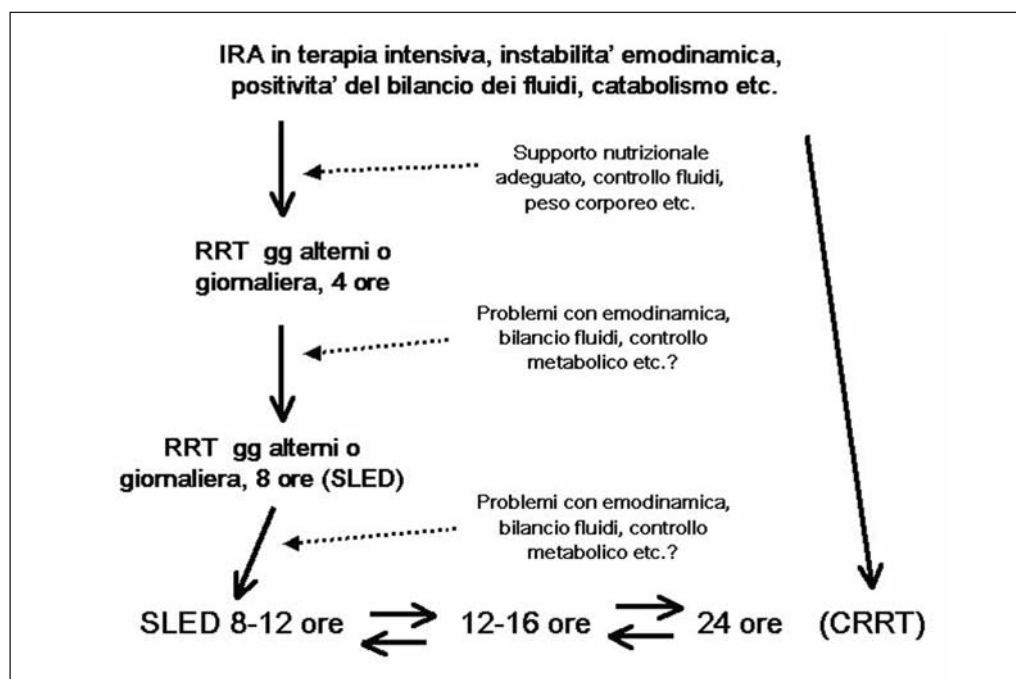


Fig. 1 - Modulazione della RRT nel paziente con IRA in terapia intensiva.

attualmente è da riferirsi prevalentemente al controllo metabolico, ed in particolare a molecole di piccole dimensioni. Non esprimerebbe invece altri elementi importanti ai fini dell'outcome dei pazienti con IRA, quali ad esempio il controllo del bilancio dei fluidi (17);

e) la prescrizione della dose di terapia sostitutiva, comunque venga attuata negli studi della letteratura, è piuttosto rigida e non tiene conto delle esigenze variabili del paziente.

È da sottolineare inoltre il fatto che le IHD si sono notevolmente evolute negli anni, passando da trattamenti con caratteristiche operative più consone a quelle dei pazienti con insufficienza renale cronica a modalità di RRT del tutto differenti, notevolmente più flessibili e mirate anche alle esigenze dei pazienti con IRA in terapia intensiva:

a) sono state introdotte caratteristiche operative che già si erano rivelate efficaci nel paziente

cronico in termini di miglioramento della stabilità emodinamica (ad esempio la corretta gestione della temperatura, la profilatura del sodio e dell'ultrafiltrazione, ecc.) (18);

b) i trattamenti intermittenti moderni, in particolare quelli ormai noti sotto il termine di RRT ibride o intermittenti prolungate tipo SLED/EDD, hanno fatto tesoro degli insegnamenti derivanti dall'utilizzazione della CRRT, arrivando a durate nell'ordine di 8-12 ore per trattamento, che consentono una rimozione meno traumatica dell'eccesso di fluidi (19);

c) i trattamenti ibridi possono prevedere l'utilizzo sia della diffusione che della convezione (19-21).

In realtà le due tipologie di RRT non possono più essere considerate mutuamente esclusive ed anzi, spesso nella pratica clinica possono essere integrate nello stesso paziente, permettendo una ottimale modulazione del trattamento depurativo (Fig. 1). Non è infatti infrequente

che venga utilizzato tutto il ventaglio di RRT in tempi diversi del variabile decorso clinico dello stesso paziente, anche in base alla logistica di reparto ed alla organizzazione della gestione delle RRT. Ne deriva che la randomizzazione tra continue ed intermittenti operata ai fini di uno studio potrebbe essere scarsamente aderente alla pratica clinica attuale, e quindi rendere poco generalizzabile uno studio in tal senso. Tale antagonismo dovrebbe quindi essere superato, anche alla luce dell'introduzione nella pratica clinica delle modalità cosiddette ibride, che potrebbero rappresentare un efficace compromesso tra continue e intermittenti, avendo i vantaggi delle une e delle altre senza i rispettivi problemi. In conclusione, la RRT perfetta probabilmente non esiste (22), ma anche la SLED consente una buona stabilità emodinamica nel paziente critico (19), un adeguato controllo dei fluidi (21), un ridotto fabbisogno di anticoagulanti (21), un supporto nutrizionale adeguato (23), ed un controllo metabolico soddisfacente

(24), a costi inferiori a quelli di una CRRT (24). È quindi ragionevole ipotizzare che una maggior flessibilità nella scelta della RRT, ed una più attenta modulazione dell'utilizzo delle varie modalità di RRT disponibili, soprattutto nel paziente

con IRA in terapia intensiva, possano concorrere ad un approccio più razionale al problema. Ciò consentirebbe finalmente di superare una controversia che forse è destinata a perdere di significato (25).

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Cerdá C, Lameire N, Eggers P, et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 881-6.
- Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 4: 1143-50.
- Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RL. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-94.
- Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC, Barretti P, Balbi AL. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2008; (108): S87-93.
- Davenport A, Bouman C, Kirpalani A, et al. Delivery of renal replacement therapy in acute kidney injury: what are the key issues? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 869-75.
- Overberger P, Pesacreta M, Palevsky PM; VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Management of renal replacement therapy in acute kidney injury: a survey of practitioner prescribing practices. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 623-30.
- Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 2001; 29: 1910-5.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. 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.
- 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.
- Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1563-70.
- 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.
- 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.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
- Gibney N, Hoste E, Burdman EA, et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 876-80.
- Ricci Z, Ronco C. Dose and efficiency of renal replacement therapy: continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis versus slow extended daily dialysis. *Crit Care Med* 2008; 36 (4 Suppl.): S229-37.
- 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.
- Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12: R74.
- Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 197-202.
- 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.
- Marshall MR, Ma T, Galler D, Rankin AP, Williams AB. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEED-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 877-84.
- 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.
- Oudemans-van Straaten HM. Primum non nocere, safety of continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 635-7.
- Fiaccadori E, Parenti E, Maggiore U. Nutritional support in acute kidney injury. *J Nephrol* 2008; 21: 645-56.
- Berbeco 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.
- 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.