

# Terapie sostitutive renali intermittenti prolungate (SLED/EDD) nell'insufficienza renale acuta in terapia intensiva

E. Fiaccadori<sup>1</sup>, U. Maggiore<sup>1</sup>, C. Rotelli<sup>1</sup>, E. Parenti<sup>1</sup>, R. Giacosa<sup>1</sup>, E. Picetti<sup>2</sup>, E. Antonucci<sup>1</sup>, A. Cabassi<sup>1</sup>, A.F. Perego<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Terapia Intensiva, Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione Università degli Studi di Parma

<sup>2</sup> 1° Servizio Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Parma

<sup>3</sup> Nefrologia, Dialisi e Trapianto, A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

## Sustained low-efficiency dialysis in acute renal failure

*Renal replacement therapies (RRT) are a key component of the therapeutic approach to acute renal failure (ARF) in the intensive care unit (ICU), and they are usually performed as classic intermittent (intermittent hemodialysis) or continuous RRT (such as for example continuous venovenous hemofiltration, CVVH). No clear evidence exists on what the first-choice RRT option should be for ICU patients with ARF. Alternative strategies have been developed, under the form of intermittent prolonged RRT, with the aim of providing easy to perform, highly efficient, and less expensive RRT in the ICU. In this review we put forward the hypothesis that hybrid RRT, such as sustained low-efficiency dialysis (SLED), could offer a valuable alternative to the currently available strategies in the critically ill with ARF. (G Ital Nefrol 2006; 23 (suppl 36): S38-45)*

**KEY WORDS:** Acute renal failure, Critical illness, SLED

**PAROLE CHIAVE:** Insufficienza renale acuta, Terapia intensiva, Emodialisi intermittente prolungata

## Introduzione

Negli ultimi anni la terapia sostitutiva della funzione renale (*renal replacement therapy* o RRT) in ambito di terapia intensiva ha subito importanti cambiamenti, sia dal punto di vista concettuale che tecnico, ed il ventaglio delle modalità di RRT attualmente utilizzate nei pazienti con insufficienza renale acuta (IRA) si è notevolmente ampliato (1).

Tale evoluzione si è resa necessaria in parallelo alle importanti modificazioni epidemiologiche osservate nei pazienti con IRA ricoverati in terapia intensiva, che si caratterizzano per l'età sempre più avanzata, l'elevato numero di comorbidità acute e croniche, il ricorso a procedure invasive e ad interventi chirurgici estremamente complessi e, infine, l'elevata incidenza di sepsi, *shock* settico ed instabilità emodinamica (2). Non sorprende quindi che l'IRA nel paziente critico sia quasi costantemente parte integrante di quadri di sindrome da insufficienza multiorgano, più spesso nell'ambito della sepsi, e che anche per tale motivo la

mortalità sia rimasta particolarmente elevata (3).

Le metodiche di RRT rappresentano una componente di primo piano nella complessa strategia terapeutica della sindrome, e la sopravvivenza dei pazienti può essere significativamente migliorata con l'aumento della dose di trattamento, ottenibile attraverso l'impiego della emodialisi intermittente a ritmo giornaliero (4), oppure attraverso l'aumento dei volumi dei fluidi scambiati, nel caso delle RRT in continuo o CRRT (5). Allo stato attuale non vi sono evidenze importanti a favore della superiorità di una modalità rispetto alle altre (6), e nessuna delle metodiche attualmente disponibili risponde compiutamente a quelle che sono comunemente indicate come le caratteristiche ideali delle RRT per il paziente critico con IRA (Tab. I).

Per tali motivi, negli ultimi anni in alcuni centri si è optato per un tipo di approccio differente, definito "ibrido" in quanto basato su trattamenti che combinerebbero le caratteristiche clinicamente più importanti, oltre che più vantaggiose per il paziente, sia delle modalità intermittenti classi-

**TABELLA I - CARATTERISTICHE IDEALI DI UNA RRT**

- Adeguato controllo dei volumi
- Buona stabilità emodinamica
- Adeguata correzione degli squilibri acido-base
- Adeguata correzione dell'assetto elettrolitico
- Controllo tossine uremiche
- Basso rischio emorragico (antiemostatici per extracorporea)
- Limitata necessità di impiantistica (trattamento acqua)
- Limitata interferenza sulla logistica in terapia intensiva
- Sicurezza microbiologica
- Costi contenuti
- Ridotto carico di lavoro per il personale sanitario

**TABELLA II - CRITERI DI SCELTA DELLA RRT**

- Evidenze della letteratura
- Tipologia del paziente
- Condizioni cliniche attuali del paziente
- Adeguata conoscenza degli aspetti tecnici delle RRT
- Esperienza del personale medico nell'insufficienza renale acuta e nella RRT
- Esperienza del personale infermieristico nella RRT
- Valutazione vantaggi e svantaggi delle differenti metodiche nel singolo paziente
- Rischi di complicanze associate alla RRT stessa (ad es. rischio emorragico)
- Adeguata pianificazione degli aspetti gestionali
- Utilizzo risorse umane
- Economicità

che che di quelle continue. Scopo di questa rassegna è quindi quello di descrivere le caratteristiche operative e l'impiego clinico di tali modalità di RRT, partendo dall'analisi costi/benefici dei trattamenti attualmente più diffusi.

## Le RRT in terapia intensiva

Allo stato attuale, ed in particolare per quanto riguarda i pazienti con IRA in terapia intensiva, le metodiche di RRT più utilizzate sono rappresentate dalle CRRT e dai trattamenti intermittenti *standard*, come ad esempio l'emodialisi di 3-4 ore, eseguita a ritmo giornaliero o a giorni alterni (1). La scelta della RRT dovrebbe dipendere più correttamente da una analisi integrata di fattori clinici, logistici ed economici (Tab. II), ma invece risulta ancora in gran parte determinata da fattori di tipo non "evidence-based" o addirittura di tipo locale, come il convincimento personale degli operatori, il grado di collaborazione tra nefrologi ed intensivisti, la disponibilità di macchine, ed infine le caratteristiche logistiche, organizzative e gestionali del reparto di terapia intensiva in questione (7-9). Ciascuna modalità di RRT può presentare vantaggi e svantaggi, che andrebbero sempre valutati alla luce delle caratteristiche e delle esigenze, spesso variabili, del singolo paziente in terapia intensiva (Tab. III). Nel caso delle CRRT i vantaggi potrebbero derivare, almeno teoricamente, soprattutto in termini di stabilità emodinamica, capacità di rimozione di fluidi, efficienza del trattamento, correzione dell'acidosi, adeguatezza del supporto nutrizionale, rimozione di citochine, biocompatibilità, recupero della funzione renale, e mortalità (8). In realtà nel caso delle CRRT la corretta valutazione in termini di rapporto costi/benefici è resa particolarmente difficile dalla scarsità di dati derivanti da studi randomizzati e controllati, e dal fatto che le indicazioni disponibili provengono prevalentemente da studi osservazionali non sempre analizzati con sufficiente rigore scientifico. Dati recenti suggerirebbero, infatti, la mancanza di differenze significa-

tive tra CRRT ed intermittenti classiche per quanto riguarda la stabilità emodinamica (6, 10, 11), mentre l'efficienza delle continue, teoricamente superiore rispetto a quella delle intermittenti (12), risulterebbe essere ridotta in misura rilevante se rapportata alle 24 ore prescritte di trattamento, per il problema del *down-time* (cioè il tempo di interruzione o sospensione del trattamento, di solito legato a fattori tecnici, clinici o logistici). Infatti, la differenza tra tempo prescritto e tempo effettivo di trattamento (quindi in altre parole, di dosi di trattamento) può incidere in media per 5-8 ore per giorno in CRRT, con riduzioni rispetto alla dose prescritta variabili tra il 20 ed il 32% nelle 24 ore (13-16). I motivi più frequenti sono rappresentati dalle interruzioni per malfunzionamento del CVC e/o dalla coagulazione del circuito extracorporeo (17). Un altro aspetto importante delle RRT deriva dall'uso degli antiemostatici per il mantenimento del circuito extracorporeo. Mentre i trattamenti intermittenti classici possono essere eseguiti senza antiemostatici, la necessità di tali farmaci è ancora uno dei principali problemi nelle CRRT (18), anche alla luce dell'elevato rischio emorragico che caratterizza l'IRA (19, 20). L'incidenza di complicanze emorragiche associate all'uso di antiemostatici in corso di CRRT è compresa, infatti, tra il 6 ed il 40% nel caso dell'eparina *standard* o a basso peso molecolare (21-24), mentre sarebbe più bassa con l'uso di metodiche di anticoagulazione regionale, o con l'impiego di antiemostatici più selettivi (16, 25, 26). In un recente "survey" tra nefrologi e intensivisti complicanze emorragiche erano riferite dal 31% dei partecipanti nel caso della CRRT, e nel 17% nel caso dei trattamenti intermittenti (7). Non è da dimenticare infine che tale complicanza può condizionare anche un aumentato fabbisogno trasfusionale in CRRT (27). La maggiore stabilità emodinamica suggerita per le CRRT in base a studi osservazionali, non appare al momento confermata dagli studi randomizzati e controllati né dalle metanalisi disponibili (6, 10, 11), e potrebbe essere almeno in parte spiegata da altri fattori caratteristici di tali modalità di trattamento, come ad

**TABELLA III - VANTAGGI E SVANTAGGI COMUNEMENTE ATTRIBUITI ALLE DUE TIPOLOGIE DI TRATTAMENTO ATTUALMENTE PIÙ UTILIZZATE NELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA****VANTAGGI****RRT intermittenti classiche****(ad es. emodialisi intermittente 3-4 ore/die per 4-7 giorni/settimana)**

Minor durata del singolo trattamento

Minor interferenza sulla logistica di reparto

Ridotto rischio emorragico (RRT senza antiemostatici)

Maggiore efficienza in caso di iperpotassiemia

Produzione *on-line* liquido dialisi

Basso costo filtri, circuiti e liquido dialisi

**RRT continue****(ad es. CVVH, 35 mL/kg/h per 24 ore)**

Macchine più user-friendly, ridotta necessità di impiantistica

Gestione da parte del personale ICU

Rimozione graduale di soluti e fluidi

\*Maggiore efficienza rimozione fluidi

\*Maggiore stabilità emodinamica

\*Supporto nutrizionale più adeguato

**SVANTAGGI****RRT intermittenti classiche****(ad es. emodialisi intermittente)**

Maggiore sofisticazione delle macchine

Necessità di impiantistica specifica per il trattamento dell'acqua

Personale specializzato

\*Maggiore rischio di disequilibrio

Dose di RRT inadeguata in caso di basse frequenze di trattamento

(ad es. gg alterni)

Ipotensione per UF aggressive

**RRT continue****(ad es. emofiltrazione in continuo, o CVVH)**

Elevato fabbisogno di antiemostatici

Consumo piastrinico, aumentato fabbisogno trasfusionale

Costi elevati per filtri, circuiti e liquido di reinfusione sterile

Limitata mobilitazione dei pazienti per trattamenti e procedure diagnostiche

Dose di RRT inadeguata per *down-time*

Carico di lavoro personale terapia intensiva

\*non dimostrati in trial randomizzati e controllati

esempio il maggiore raffreddamento del paziente (28); d'altra parte, è anche vero come una maggiore utilizzazione dell'ipotermia, così come anche di altri accorgimenti rivolti ad aumentare la stabilità emodinamica (profilo del sodio, profilo dell'ultrafiltrazione, aumento dei livelli di calcio nel liquido di dialisi ecc.), sia in grado di ridurre in misura significativa l'incidenza di ipotensione anche nel caso di trattamenti intermittenti classici (29, 30). Tra gli altri vantaggi attribuiti alle CRRT, alcuni, come il migliore controllo dell'acidosi e dell'assetto idroelettrolitico, sono stati dimostrati unicamente sulla base di confronti tra intermittenti inadeguate e CRRT più efficienti (31), mentre per quanto riguarda la possibilità di apporti nutrizionali più adeguati non sono al momento disponibili dati in letteratura. Infine, non risulta dimostrata a tutt'oggi una superiorità

delle metodiche in continuo in riferimento ad "outcomes" importanti come il recupero della funzione renale e la mortalità (6, 10, 11, 14).

### **Le metodiche intermittenti prolungate o ibride**

Le metodiche ibride o intermittenti prolungate sono indicate con vari acronimi, il più utilizzato dei quali è SLED (*sustained low-efficiency dialysis*) (Tab. IV), e sono state sviluppate inizialmente a partire dalle metodiche intermittenti classiche, allo scopo di adattare queste ultime alle necessità dei pazienti critici con IRA, soprattutto in termini di più graduale rimozione dei fluidi e dei soluti, e di

**TABELLA IV** - ACRONIMI UTILIZZATI PER INDICARE I TRATTAMENTI IBRIDI O INTERMITTENTI

SLED	<i>Sustained low-efficiency dialysis</i>
SLEDD	<i>Slow low efficient daily dialysis</i>
EDD	<i>Extended daily dialysis</i>
EDVV-HFD	<i>Extended daily venovenous hemodialysis</i>
SCD	<i>Slow continuous dialysis</i>
GSD	<i>Go-slow dialysis</i>
SLEDD-f	<i>Sustained low-efficiency daily diafiltration</i>

maggiore efficienza complessiva del trattamento (32, 33). La prima applicazione di tali metodiche nell'IRA può essere fatta risalire al 1945 da parte di Kolff, mentre le basi teoriche sono state espone in maniera più rigorosa a partire dalla fine degli anni '80 (34). Da un punto di vista generale tali metodiche sono basate prevalentemente sulla diffusione (dialisi) e prevedono l'utilizzazione di macchine per emodialisi convenzionale, con modificazioni di rilievo per quanto riguarda soprattutto la durata, il flusso ematico ed il flusso del liquido dialisi (34). In anni recenti sono state inoltre introdotte macchine dedicate ed è stata associata una componente convettiva (*sustained low efficiency daily diafiltration*, o SLEDD-f) (35).

### Caratteristiche operative

Tipicamente una SLED prevede trattamenti eseguiti almeno 5-6 volte la settimana o giornalmente, flusso ematico di 200 mL/min, flusso del liquido di dialisi di 100-300 mL/min, ed una durata di solito compresa tra 6 e 12 ore, ma che può arrivare anche alle 18 ore in alcune casistiche (32-42). Le macchine per la SLED dovrebbero consentire elevata flessibilità di trattamento, allo scopo anche di agevolare il passaggio ad altre modalità in base alle necessità del paziente (sia RRT intermittenti *standard* che continue), ed essere dotate di interfaccia "*user-friendly*", per consentire la gestione anche da parte di personale con limitata esperienza di RRT. A seconda delle situazioni locali, ed in particolare della presenza o meno di impianti per il trattamento dell'acqua (sistemi centralizzati o portatili), per la SLED possono essere utilizzate macchine per emodialisi *standard*, con lievi modifiche al *software* atte a consentire flus-

si di liquido di dialisi più bassi, oppure anche macchine concepite specificatamente per le CRRT. Alcune delle più recenti macchine per RRT *standard* presentano una opzione per le terapie ibride, con possibilità di eseguire tali trattamenti anche in emodiafiltrazione; in questo caso i trattamenti prevedono filtri ad alto flusso da 1.6 m<sup>2</sup> in polisulfone, liquido di dialisi in controcorrente a 200 mL/min, reinfusione in prediluizione a 100 mL/min, flusso sangue 250-350 mL/min, e durate dei trattamenti di 8 ore (35). Una variante specifica della SLED può essere eseguita utilizzando un sistema tipo contenitore singolo (*single-batch*) (38), basato sul singolo passaggio di dialisato su di una membrana ad alto flusso: a tale scopo, in un circuito chiuso, il liquido di dialisi viene aspirato dalla parte superiore di un contenitore chiuso, ed il dialisato di ritorno è drenato nella parte inferiore dello stesso contenitore, essendo assicurata la separazione tra il dialisato in ingresso e quello già utilizzato dalle differenze di temperatura e gravità all'interno del contenitore; una pressione lievemente positiva nel compartimento del liquido di dialisi provoca retrofiltrazione (*backfiltration*) al termine del filtro, consentendo di ottenere anche una *clearance* convettiva interna (38).

Nella SLED il liquido di dialisi può essere prodotto online, con evidente riduzione dei costi, oppure possono essere usate le soluzioni sterili del commercio; la composizione prevede di solito bicarbonato 32-35 mEq/L, potassio 4 mEq/L, Calcio 1.5-2.5 mEq/L; per quanto riguarda i filtri, per le casistiche di SLED in letteratura sono stati utilizzati, filtri con superficie 0.7-1.8 m<sup>2</sup>, generalmente in polisulfone, a bassi o alti flussi (37). Non sono da segnalare differenze di rilievo per quanto riguarda l'accesso vascolare.

### Aspetti clinici

I trattamenti intermittenti prolungati sono caratterizzati da una buona stabilità emodinamica (32, 37-40); infatti, a parità di volumi di ultrafiltrazione netta ottenuti, anche nei pazienti critici con IRA e sepsi e/o *shock* settico le RRT ibride risultano pienamente equivalenti alla CVVH, sia per quanto riguarda gli effetti su pressione arteriosa media, frequenza e portata cardiaca e resistenze periferiche, che per quanto concerne la necessità di supporto vasoattivo e/o di incremento di esso durante la RRT (39, 40). In media, i volumi di ultrafiltrazione netta ottenuti durante la SLED sono di circa 3 L per trattamento, e risultano sovrapponibili a quanto documentato nelle CRRT (32, 35, 41).

Anche nel caso delle RRT ibride il mantenimento del circuito extracorporeo è di fondamentale importanza, e sotto questo punto di vista l'impiego di antiemostatici rappresenta un problema centrale. È noto come allo stato attuale non esista un *gold standard* in fatto di strategia antiemostatica per le RRT, anche se vi è consenso generale sulla necessità di utilizzare anticoagulanti o antiaggreganti per assicurare RRT di durata adeguata, soprattutto nel caso dei trattamenti continui (18). I dati disponibili per la SLED

TABELLA V - COAGULAZIONE DEL CIRCUITO E COMPLICANZE EMORRAGICHE NELLA SLED

STRATEGIA ANTIEMOSTATICA	Coagulazione circuito (% dei trattamenti)	Complicanze emorragiche (% dei pazienti)
<b>EPARINA</b>		
Kumar VA et al. Am J Kidney Dis 2000; 36: 294-300	43/250 (17.2%)	nd
Lonnemann G et al. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1189-93		0/20 (0%)
Marshall MR et al. Am J Kidney Dis 2004; 19: 877-84	10/43 (23.2%)	nd
Kielstein JT et al. Am J Kidney Dis 2004; 43: 342-9	0/39 (0%)	nd
<b>NO ANTICOAGULANTE</b>		
Kumar VA et al. Am J Kidney Dis 2000; 36: 294-300	41/117 (35%)	nd
Marshall MR et al. Am J Kidney Dis 2004; 19: 877-84	6/13 (46.1%)	nd
<b>PROSTACICLINA</b>		
Fiaccadori E et al. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 605A	10/185 (4.9%)	2/35 (5.7%)

nd: dato non disponibile

sono ancora scarsi, e indicano percentuali di coagulazione dei circuiti variabili tra 0 e 17% con eparina non frazionata, e del 35-46% qualora non vengano utilizzati antiemostatici (Tab. V) (35, 38-40); nella SLED eseguita con prostaciclina infusa a basso dosaggio nella linea arteriosa del catetere venoso centrale, la percentuale di interruzioni dovute a coagulazione del circuito è circa del 5% (41). Complessivamente la percentuale di complicanze emorragiche nell'IRA in SLED è compresa tra 0 e 6% (Tab. V) (35, 38-41); a questo riguardo, è importante sottolineare che il fabbisogno complessivo di anticoagulante è notevolmente più ridotto in SLED rispetto alla CRRT (Tab. VI). Una variante della SLED che consentirebbe una eccellente durata del circuito prevede l'impiego di citrato al 4% infuso nella linea arteriosa del circuito extracorporeo, e di dializzato a bassa concentrazione di calcio (1 mmol/L) (42).

### Efficienza

Apparentemente, in base alle caratteristiche operative più frequentemente utilizzate per le RRT intermittenti, la rimozione dei fluidi e dei soluti in SLED risulta essere meno efficiente rispetto ai trattamenti intermittenti classici, se

rapportata all'unità di tempo, pur restando comunque notevolmente superiore rispetto ad una CRRT *standard* di 35-40 mL/min (33). In realtà, quantificando i trattamenti sulla base di parametri che tengano conto anche della durata del singolo trattamento e la frequenza dei trattamenti, la SLED e la SLEDD-f sono in grado di fornire dosi di RRT superiori all'emodialisi intermittente giornaliera, ed anche una *clearance* dei piccoli soluti maggiore rispetto a quella consentita dalla CVVH (33, 37). Tale efficienza, ottenuta con RRT di 8-10 ore al giorno, risulta essere particolarmente vantaggiosa in terapia intensiva, in quanto ciò non solo consente di avere un "down-time" giornaliero programmato senza effetti negativi sulla dose di trattamento, ma anche di evitare interferenze sulle procedure e gli esami eventualmente previsti per il paziente, che può essere agevolmente spostato dalla terapia intensiva in caso di necessità; infine, la possibilità di eseguire il trattamento nelle ore notturne permette una più adeguata distribuzione del carico di lavoro in terapia intensiva. Contrariamente a quanto si verifica nelle CRRT, nel caso delle RRT intermittenti prolungate le differenze tra tempo di trattamento prescritto e tempo effettivo sono minime, e nel caso dei trattamenti interrotti solitamente ciò si verifica dopo che almeno il 50-70% della

TABELLA VI - FABBISOGNO DI EPARINA NELLE RRT INTERMITTENTI E CONFRONTO CON LE CRRT (OVE DISPONIBILE).

AUTORE	Modalità RRT e durata prevista	Fabbisogno eparina SLED (UI/h)	Fabbisogno eparina CRRT (UI/h)	Fabbisogno eparina SLED (UI/trattamento)	Fabbisogno eparina CRRT (UI/24h)
Kumar VA et al. Am J Kidney Dis 2000; 36: 294-300	SLED 8 ore vs CVVH	657	1252	4000 (0 - 5800)	21000 (8825 - 31275)
Marshall MR et al. Kidney Int 2001; 60: 777-85	SLED 8-12 ore	481 ± 290 (100 - 1400)		5000	
Marshall MR et al. Am J Kidney Dis 2004; 19: 877-84	SLEDD-f 8 ore	776 ± 309 (100 - 1500)		nd	nd
Kielstein JT et al. Am J Kidney Dis 2004; 43: 342-9	SLED 8 ore vs CVVH			8761 ± 1179	17149 ± 3034

dose prescritta di dialisi è stata somministrata (32, 39-41). Complessivamente, la SLED fornisce una dose di trattamento elevata con minimo disequilibrio, e può essere adeguatamente quantificata con l'impiego di differenti parametri ( $Kt/V$ , SRI o EKR) sulla base di un modello mono-compartimentale (33). Anche il controllo dell'assetto idroelettrolitico è eccellente in SLED, e i dati di confronto disponibili con la CRRT suggeriscono un più rapido controllo dell'acidosi metabolica (40).

### Uso della SLED nelle intossicazioni

L'uso della SLED per le intossicazioni sta entrando nella pratica clinica, con indicazioni che comprendono sia quelle classiche dell'emodialisi intermittente, sia alcune della emoperfusione (intossicazioni da acido valproico, tallio, carbamazepina, acido acetilsalicilico ecc); i vantaggi legati all'impiego della SLED in tale contesto clinico sarebbero rappresentati dalla possibilità di utilizzare macchine *standard* per emodialisi, oltre che da una minor incidenza di complicanze rispetto all'emoperfusione classica (43-45).

### Monitoraggio dei pazienti e complicanze

Dal punto di vista qualitativo e dei parametri considerati, le necessità di monitoraggio di una RRT intermittente prolungata non differiscono sostanzialmente rispetto ad altre RRT eseguite in terapia intensiva; tuttavia, nel caso di trattamenti di 8-10 ore, il carico di lavoro infermieristico è tuttavia ridotto di circa il 60-70%. Tra gli aspetti specifici da tenere in considerazione allo scopo di prevenire eventuali complicanze sono da segnalare quelli legati all'apporto nutrizionale, ed alla possibile interferenza sulla farmacocinetica di alcune classi di farmaci, soprattutto antibiotici. La rimozione di albumina è trascurabile nel caso delle terapie ibride, mentre la perdita di aminoacidi sarebbe compresa

tra 6.2 e 15.7 g per trattamento (46, 47); di conseguenza, in tali pazienti l'apporto proteico prescritto dovrebbe essere incrementato di circa 0.2 g/kg/die. Non sono disponibili dati sulla rimozione di vitamine ed oligoelementi, ma appare ragionevole applicare le stesse raccomandazioni valide per la CRRT (48). La rimozione di fosforo può essere estremamente efficiente in corso di SLED (32), per cui si rende spesso necessaria una supplementazione. Farmaci a peso molecolare relativamente basso e/o con basso legame farmaco-proteico (ad es. meropenem o linezolid), o farmaci che rientrano nella categoria delle medie molecole (ad es. vancomicina), sono rimossi con elevata efficienza in corso di SLED, per cui sarebbe opportuno monitorarne i livelli quando disponibile il dosaggio ematico, oppure dovrebbero esserne aggiustate le dosi ed i tempi di somministrazione in base alle evidenze disponibili (49, 50).

### Costi

I costi delle RRT intermittenti prolungate sono inferiori a quelli delle CRRT, indipendentemente dal sistema di rimborso e dalla struttura del servizio sanitario nazionale considerato (51, 52), mentre non vi sarebbero differenze di rilievo rispetto alle intermittenti classiche. Pur con importanti disomogeneità derivanti da differenze logistiche, gestionali e di contesto clinico, la riduzione dei costi sarebbe nell'ordine del 50% rispetto alla CRRT (36), mentre in caso di produzione on-line del fluido di dialisi il risparmio può arrivare a 6-8 volte rispetto ad una CVVH *standard* (51, 52).

### Outcome

Non esistono attualmente dati che dimostrino in maniera incontrovertibile la superiorità di una metodica di RRT sulle altre nell'IRA per quanto riguarda "outcomes" importanti, come ad esempio la mortalità o il recupero della fun-

zione renale (6). Dati preliminari suggeriscono come la sopravvivenza dei pazienti trattati con SLED non sia significativamente differente da quella dei pazienti trattati con CVVH; in uno studio monocentrico di confronto con controlli storici in Nuova Zelanda, il passaggio da un programma di RRT basato solamente sulla CVVH ad un programma basato esclusivamente su SLEDD-f non ha infatti comportato differenze significative nella sopravvivenza dei pazienti (53). Dati più definitivi dovrebbero provenire in un futuro prossimo da *trial* randomizzati e controllati attualmente in corso, come ad esempio l'ARF *Network Trial* ed il CRRT vs SLEDD – *Stuivenberg Hospital ARF Trial*.

## Conclusioni

Le metodiche di RRT rappresentano la componente fondamentale della complessa strategia terapeutica in corso di IRA. Mentre le RRT attualmente più utilizzate in terapia intensiva possono presentare vantaggi e svantaggi nel paziente critico, e non sono disponibili chiare evidenze a favore della superiorità dell'una o dell'altra metodica, i trattamenti intermittenti prolungati o "ibridi" tipo SLED, che sembrano rispondere in pieno alle caratteristiche della RRT ideale per il paziente con IRA, potrebbero rappresentare un importante progresso in questo campo. Sotto questo punto di vista saranno necessari ulteriori studi di confronto con le metodiche attualmente più utilizzate.

## Riassunto

Le metodiche di terapia sostitutiva della funzione renale (*renal replacement therapies* o RRT) costituiscono la componente fondamentale della complessa strategia terapeutica dell'insufficienza renale acuta (IRA). Le caratteristiche

della RRT ideale per il paziente con IRA sono rappresentate dalla possibilità di 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, e da costi ridotti in termini di utilizzazione delle risorse economiche e di personale sanitario. 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 o CVVH). 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. In questa rassegna, dopo una analisi delle principali caratteristiche delle RRT per il paziente in terapia intensiva, verranno descritti i trattamenti cosiddetti "ibridi" o intermittenti prolungati, più spesso indicati in letteratura con l'acronimo "SLED" (*sustained low-efficiency dialysis*). Tali metodiche potrebbero rappresentare un importante 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.

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

- O'Reilly P, Tolwani A. Renal replacement therapy III: IHD, CRRT, SLED. *Crit Care Clin* 2005; 21: 367-78.
- 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.
- Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005; 118: 827-32.
- Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-10.
- 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.
- 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.
- 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.
- Vanholder R, Van Biesen W, Lameire N. What is the renal replacement method of first choice for intensive care patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: S40-3.
- 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.
- Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 1000-7.
- Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure.

- Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1630-7.
12. Clark WR, Mueller BA, Alaka KJ, Macias WL. A comparison of metabolic control by continuous and intermittent therapies in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1413-20.
  13. 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.
  14. 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.
  15. Venkataraman R, Kellum JA, Palevsky P. Dosing patterns for continuous renal replacement therapy at a large academic medical center in the United States. *J Crit Care* 2002; 17: 246-50.
  16. 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.
  17. 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.
  18. Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, Palevsky P, Ronco C. ADQI Workgroup. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62: 1855-63.
  19. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli CF, Tortorella G, Borghetti A. Prevalence and clinical outcome associated with pre-existing malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 581-93.
  20. 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.
  21. 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.
  22. Van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, Stolk B, Feuth JD, Chang PC. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 145-50.
  23. Ward DM, Mehta RL. Extracorporeal management of acute renal failure patients at high risk of bleeding. *Kidney Int* 1993; 41: S237-44.
  24. 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.
  25. Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, Muzzi 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. Rokyta R Jr, Matejovic M, Krouzecky A, Opatrny K Jr, Ruzicka J, Novak I. Effects of continuous venovenous haemofiltration-induced cooling on global haemodynamics, splanchnic oxygen and energy balance in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 623-30.
  29. 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.
  30. Schortgen F. Hypotension during intermittent hemodialysis: new insights into an old problem. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1645-9.
  31. Uchino S, Bellomo R, Ronco C. Intermittent versus continuous renal replacement therapy in the ICU: impact on electrolyte and acid-base balance. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1037-43.
  32. 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.
  33. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DK. Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 556-70.
  34. Fliser D, Kielstein JT. Technology insight: treatment of renal failure in the intensive care unit with extended dialysis. *Nature Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 32-9.
  35. Marshall MR, Ma T, Galler D, Rankin AP, Williams AB. Sustained low-efficiency daily dialysis (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 877-84.
  36. Schlaefer C, Amerling R, Manns M, Levin NW. High clearance continuous renal replacement therapy with a modified dialysis machine. *Kidney Int* 1999; 72: S20-3.
  37. Marshall MR, Golper TA. Sustained low efficiency or extended daily dialysis. *UpToDate* 2006, online version 13.3.
  38. Lonnemann G, Floege J, Kliem V, Brunkhorst R, Koch KM. Extended daily veno-venous high flux haemodialysis in patients with acute renal failure and multiple organ dysfunction syndrome using a single path batch dialysis system. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1189-93.
  39. 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.
  40. 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.
  41. 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: 605A.
  42. 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.
  43. Kielstein JT, Schwarz A, Arnavaz A, Sehlberg O, Emrich HM, Fliser D. High-flux hemodialysis - an effective alternative to hemoperfusion in the treatment of carbamazepine intoxication. *Clin Nephrol* 2002; 57: 484-6.
  44. Kielstein JT, Woywodt A, Schumann G, Haller H, Fliser D. Efficacy of high-flux hemodialysis in the treatment of valproic acid intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 873-6.
  45. Kielstein JT, Linnenweber S, Schoepke T, Fliser D. One for all - a multi-use dialysis system for effective treatment of severe thallium intoxication. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27: 197-9.
  46. Kihara M, Ikeda Y, Fujita H, et al. Amino acid losses and nitrogen balance during slow diurnal hemodialysis in critically ill patients with renal failure. *Intensive Care Med* 1997; 23:110-3.
  47. Marshall M, Shaver M, Alam M, Chatoth D. Amino acid losses during sustained low efficiency dialysis (SLED). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 312A.
  48. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Nutrizione artificiale nell'insufficienza renale acuta. *G It Nefrol* 2006, in press.
  49. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32: 2437-42.
  50. Kielstein JT, Czock D, Schopke 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.
  51. Alam M, Marshall M, Shaver M, Chatoth D. Cost comparison between sustained low efficiency hemodialysis (SLED) and continuous venovenous hemofiltration (CVVH) for ICU patients with ARF (Abstract). *Am J Kidney Dis* 2000; 35: A9.
  52. Ma T, Walker R, Eggleton K, Marshall M. Cost comparison between sustained low efficiency daily dialysis/diafiltration (SLEDD) and continuous renal replacement therapy for ICU patients with ARF (Abstract). *Nephrology* 2002; 7: A54.
  53. Marshall MR, Ma TM, Williams AB, Alan PN. Patient outcome associated with a facility level switch from continuous renal replacement therapy (CRRT) to sustained low-efficiency daily dialysis (SLEDDf) in the intensive care unit (ICU). *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 443A.