

# CONTRO LA CRRT: LE TERAPIE IBRIDE DIVENTERANNO LA TECNICA DOMINANTE NEI PROSSIMI ANNI

## C. Basile

Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA)

### Riassunto

Le metodiche di terapia sostitutiva della funzione renale (RRT) costituiscono la componente fondamentale della complessa strategia terapeutica dell'insufficienza renale acuta in area critica. Le modalità di RRT attualmente più utilizzate sono rappresentate da trattamenti intermittenti brevi (IHD), come ad esempio l'emodialisi di 3-4 ore, eseguita a ritmo giornaliero o a giorni alterni, o dalle terapie in continuo o CRRT. Ciascuna di esse presenta vantaggi e svantaggi nel paziente critico. Più recentemente, stanno acquistando popolarità i trattamenti cosiddetti "ibridi" o intermittenti prolungati, più spesso indicati in letteratura con l'acronimo "SLED" (sustained low-efficiency dialysis). Queste ultime metodiche sembrano presentare gran parte dei vantaggi delle modalità di RRT attualmente impiegate nella pratica clinica, senza dividerne necessariamente svantaggi e limitazioni.

### Against CRRT: hybrid treatments are gaining ground

Renal replacement therapies (RRT) are a key component of the therapeutic approach to acute kidney injury in the ICU. They are usually performed as intermittent hemodialysis (IHD) or continuous RRT (CRRT). Each of these therapies has its advantages and disadvantages. The so-called "hybrid" therapies have been gaining popularity in recent years. This kind of treatment, known as "sustained low-efficiency dialysis" or SLED, has most of the advantages of IHD and CRRT, without sharing their disadvantages and limitations. (*G Ital Nefrol* 2009; 26: 22-5)

Conflict of interest: None

✉ Dr. Carlo Basile  
Via C. Battisti, 192  
74100 Taranto  
e-mail: basile.miulli@libero.it

### Parole chiave:

Continuous renal replacement therapy,  
Emodialisi,  
Insufficienza renale acuta,  
Sopravvivenza,  
Sustained low-efficiency dialysis

### Key words:

Continuous renal replacement therapy,  
Hemodialysis,  
Acute kidney injury,  
Survival,  
Sustained low-efficiency dialysis

## LA SUSTAINED LOW-EFFICIENCY DIALYSIS (SLED)

Le metodiche di terapia sostitutiva della funzione renale (RRT) costituiscono la componente fondamentale della complessa strategia terapeutica dell'insufficienza renale acuta (AKI) in area critica (*Intensive Care Unit* o ICU). Le caratteristiche della RRT ideale per il paziente con AKI sono rappresentate dalla possibilità di adeguato controllo del bilancio dei fluidi, dell'equilibrio acido-base e dell'intossicazione uremica, dalla

bassa incidenza di episodi di instabilità emodinamica, dal ridotto rischio emorragico legato all'uso di antiemostatici per il mantenimento della circolazione extracorporea, e da costi contenuti in termini di utilizzazione delle risorse economiche e di personale sanitario. Le modalità di RRT attualmente più utilizzate sono rappresentate da trattamenti intermittenti brevi (IHD), come ad esempio l'emodialisi di 3-4 ore, eseguita a ritmo giornaliero o a giorni alterni, o dalle terapie in continuo (CRRT), come ad esempio

l'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) o l'emodiafiltrazione veno-venosa in continuo (CVVHDF). Ciascuna di esse presenta vantaggi e svantaggi nel paziente critico. Più recentemente, stanno acquistando crescente popolarità i trattamenti cosiddetti "ibridi" o intermittenti prolungati, più spesso indicati in letteratura con l'acronimo "SLED" (*sustained low-efficiency dialysis*).

Il titolo di un editoriale di Vanholder, "What is the renal replacement method of first choice for intensive care patients?" (1) ci porta

direttamente nel cuore della controversia: sono i trattamenti continui, cioè la CRRT, la migliore tecnica dialitica per il trattamento dell'AKI nel paziente ricoverato in ICU? La mia risposta è "probabilmente no", e ne darò ampia giustificazione.

Alcuni decenni fa fu introdotta la CRRT nel tentativo di sviluppare modalità di trattamento più consone alle specifiche esigenze del paziente con AKI in ICU. Le IHD allora, di appannaggio prevalentemente nefrologico, erano infatti eseguite con caratteristiche più adatte ai pazienti con insufficienza renale cronica che a pazienti fortemente catabolici e con elevata instabilità emodinamica come quelli con AKI in terapia intensiva. In tempi più recenti tuttavia questo dualismo è stato scosso dall'introduzione di trattamenti intermittenti prolungati o "ibridi", della durata di 8-12 ore, basati prevalentemente su meccanismi depurativi di tipo diffusivo, e che potevano essere eseguiti a ritmi giornalieri o a giorni alterni. La SLED si è evoluta quindi come un ibrido concettuale tra CRRT e IHD, con *targets* terapeutici che combinano le proprietà più interessanti delle due modalità di trattamento (2-4):

- una ridotta velocità di ultrafiltrazione nell'unità di tempo, allo scopo di limitare eventuali effetti negativi sulla stabilità emodinamica;
- una ridotta efficienza di rimozione dei soluti nell'unità di tempo allo scopo di minimizzare la sindrome da disequilibrio;
- una durata sostenuta del trattamento per massimizzare la dose di dialisi;
- l'intermittenza, allo scopo di favorire l'effettuazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche al di fuori della schedula dialitica, oltre che il fabbisogno complessivo di antiemostatici per il mantenimento del circuito extracorporeo.

In generale, la pratica corrente della SLED soddisfa gli obiettivi

sopraelencati: è in grado di raggiungere ultrafiltrazioni complessive soddisfacenti anche in pazienti ipotensi o fortemente dipendenti dai farmaci vasoattivi (3); la bassa velocità di rimozione dei soluti assicura un minimo disequilibrio intradialitico dell'urea, con sostanziale equivalenza tra i modelli cinetici dell'urea a singolo e a doppio pool (5); infine, la dose di dialisi somministrata è simile a quella della CRRT ma in un tempo di trattamento ridotto alla metà (3).

### VANTAGGI TEORICI DELLA CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY (CRRT)

La più efficace correzione dell'acidosi metabolica, la più rapida e completa ripresa della funzione renale, il più favorevole *outcome* clinico, un più adeguato supporto nutrizionale, la più efficiente rimozione di citochine sono tra i vantaggi ascritti all'utilizzo della CRRT. In realtà, tutti questi vantaggi allo stato attuale dei fatti (e dei dati disponibili) rimangono puramente teorici in quanto non corroborati da studi prospettici controllati (6).

Per quanto attiene in particolare alla presunta capacità delle membrane di dialisi usate nella CRRT di rimuovere e/o adsorbire citochine ed altri agenti che possono giocare un ruolo nello *status* infiammatorio dei pazienti settici in AKI, va sottolineato che l'interesse nella rimozione dei soluti a maggior peso molecolare nasce da studi recenti che hanno dimostrato una correlazione tra i livelli di varie citochine pro-infiammatorie e l'*outcome* dei pazienti criticamente gravi. È stato perciò ipotizzato che l'aumento della loro *clearance* possa essere di qualche beneficio clinico, e la maggior parte dei ricercatori ha tentato di raggiungere questo obiettivo con strategie dialitiche basate sull'aumento della convezione. Tuttavia, il *sieving coefficient* di questi mediatori è molto lontano

da 1, ed inoltre la rimozione di massa attraverso la convezione è probabilmente risibile in confronto alla loro *clearance* endogena ed alla produzione (7, 8). Inoltre, la natura non specifica della rimozione dei soluti in CRRT può portare alla simultanea rimozione anche delle citochine anti-infiammatorie. Ad oggi, i dati *in vivo* non sono stati in grado di dimostrare in maniera consistente una caduta sostenuta nel livello delle citochine circolanti, come risultato della rimozione extracorporea. Infine, appare ora chiaro che un meccanismo prevalentemente adsorbitivo è responsabile della rimozione delle citochine (circa 10 volte di più rispetto alla convezione) (9).

Tra i possibili argomenti più spesso indicati come elementi a favore della CRRT, due in particolare meritano di essere approfonditi: a) la maggiore stabilità emodinamica; b) la ridotta mortalità.

#### a) Maggiore stabilità emodinamica

Mentre molti studi retrospettivi hanno riportato una più bassa incidenza di ipotensione con la CRRT rispetto alla IHD, quattro studi prospettici randomizzati hanno dato risultati inconsistenti (10-13). Inoltre, la *review* sistematica della Cochrane, che ha identificato 15 studi con 1550 pazienti (6), rileva che non vi è nessuna differenza tra CRRT e IHD per quanto riguarda l'instabilità emodinamica, l'ipotensione arteriosa ed il bisogno di incrementare la terapia vasopressoria. L'unica differenza è che i pazienti in CRRT avevano una più elevata pressione arteriosa media durante il trattamento.

#### b) Ridotta mortalità

Mentre molti studi retrospettivi hanno riportato una migliore sopravvivenza con la CRRT rispetto alla IHD, cinque studi prospettici randomizzati (11, 13-16), 4 *reviews* sistematiche (6, 17-19) oltre che alcune meta-analisi (20, 21)

hanno dato risultati inconsistenti, Anche la *review* sistematica della *Cochrane* rileva come non vi sia nessuna differenza tra CRRT e IHD per quanto riguarda la mortalità sia ospedaliera che in terapia intensiva (6). Infine, vanno anche citati i risultati in controtendenza di uno studio multicentrico osservazionale che coinvolge 5 centri accademici negli USA, il PICARD (*Program to Improve Care in Acute Renal Disease*): le crude survival rates erano più basse nei pazienti trattati con la CRRT che in quelli trattati con la IHD (la sopravvivenza a 30 giorni era 45 vs 58%;  $P=0.006$ ) ed il rischio relativo di morte associato alla CRRT era 1.82 (22).

### SVANTAGGI DELLA CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY (CRRT)

Per contrasto, esistono svantaggi reali della CRRT. Essi possono essere sintetizzati in quattro punti:

- 1) *Down-time*.
- 2) Problemi connessi alla anticoagulazione.
- 3) Immobilizzazione del paziente.
- 4) Costi economici.

Esaminiamo nel dettaglio questi topics:

#### DOWN-TIME

L'interruzione della CRRT per motivi legati al trattamento stesso (coagulazione del circuito extracor-

poreo, malfunzionamento del catetere centrale, ecc.) o necessità del paziente (ad esempio esecuzione di indagini diagnostiche, ecc.) può determinare un *down-time* anche di 6-8 ore al giorno, con effetti negativi della dose effettiva di trattamento somministrata (23).

### PROBLEMI CONNESSI ALLA ANTICOAGULAZIONE

La CRRT richiede nella maggior parte dei casi l'utilizzo in continuo di un farmaco antiemostatico, e nel caso dell'eparina il fabbisogno è notevolmente più elevato rispetto alla SLED (circa tre volte) (24). Ciò nonostante, i pazienti in CRRT avrebbero un rischio relativo di coagulazione del filtro pari a 8.50 (intervallo di confidenza al 95% 1.14 a 63.33) rispetto ai pazienti trattati con metodiche intermittenti (6).

### IMMOBILIZZAZIONE DEL PAZIENTE

Il paziente è immobilizzato in quanto costantemente connesso alla circolazione extracorporea, e la maggior parte delle procedure soprattutto diagnostiche richiede l'interruzione della RRT.

### COSTI

È dimostrato che la SLEDD e la IHD sono notevolmente più econo-

miche della CRRT (25-27). Due studi danno la misura della differenza: uno studio Canadese riporta un costo settimanale di 1.342 dollari Canadesi per la IHD e di 3.486-5.117 dollari per la CRRT (25). Un altro studio Canadese riporta un costo settimanale di 1.431 dollari Statunitensi per la SLEDD e di 3.089 dollari per la CRRT con citrato (26).

### CONCLUSIONI

Nel panorama delle RRT per il paziente con AKI in area critica, la SLED rappresenta probabilmente il miglior compromesso tra continue ed intermittenti, in quanto combinano i vantaggi delle une e delle altre senza averne i rispettivi svantaggi. Per tale motivo non sono sorprendenti le previsioni di due opinion leaders di livello mondiale, Golper e Marshall, che sembrano supportare autorevolmente questa opinione personale: "...*Although not yet supported by objective data, our opinion is that hybrid therapies will become the dominant acute renal replacement therapy over the next 5 to 10 years*" (28).

### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

### BIBLIOGRAFIA

1. 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 (Suppl. 17): S40-3.
2. Van Biesen W, Veys N, Vanholder R. Intermittent hemodialysis for renal replacement therapy in intensive care: new evidence for old truths. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 304-8.
3. 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.
4. Marshall MR, Ma T, Galler D, Rankin APN, Williams AB. Sustained low-efficiency daily dialfiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 877-84.

5. 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.
6. 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.
7. Sieberth HG, Kierdorf HP. Is cytokine removal by continuous hemofiltration feasible? *Kidney Int Suppl* 1999; (72): S79-83.
8. Lonnemann G, Linnenweber S, Burg M, Koch KM. Transfer of endogenous pyrogens across artificial membranes. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: S43-6.
9. De Vriese AS, Colardyn FA, Philippé JJ, Vanholder RC, De Sutter JH, Lameire NH. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 846-53.
10. Misset B, Timsit JF, Chevret S, Renaud B, Tamion F, Carlet J. A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 742-6.
11. 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.
12. John S, Griesbach D, Baumgärtel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 320-7.
13. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al; Hemodiafe Study Group. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 379-85.
14. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, 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. 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. Epub 2005 May 10.
16. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, et al for the 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.
17. 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.
18. 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.
19. Ghahramani N, Shadrou S, Hollenbeck C. A systematic review of continuous renal replacement therapy and intermittent haemodialysis in management of patients with acute renal failure. *Nephrology (Carlton)* 2008; 1. [Epub ahead of print].
20. 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.
21. 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.
22. Cho KC, Himmelfarb J, Paganini E, et al. Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3132-38. Epub 2006 Oct 4.
23. 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.
24. 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.
25. Alam M, Marshall M, Shaver M, et al. Cost comparison between sustained low efficiency hemodialysis (SLED) and continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) for ICU patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: A9.
26. Manns B, Doig CJ, Lee H, et al. Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical resource implications of renal recovery. *Crit Care Med* 2003; 31: 449-55.
27. Berbec 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.
28. Marshall MR, Golper TA. Sustained low efficiency or extended daily dialysis, Up to Date 16.3, 2008.