

LINEE GUIDA ALLA PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLE SINDROMI DI DANNO RENALE ACUTO: VERSIONE ITALIANA DELLE KDIGO, INTEGRATA CON LE NUOVE EVIDENZE E I COMMENTARI INTERNAZIONALI

SEZIONE 5: Terapie sostitutive renali nell'AKI



PRESIDENTE DELLA COMMISSIONE: **Claudio Ronco** COORDINATORE DEL GRUPPO DI LAVORO: **Santo Morabito** MEMBRI DEI GRUPPI DI LAVORO: **Carlo Basile, Enrico Fiaccadori, Filippo Mariano, Giovanni Pertosa, Valentina Pistolesi, Zaccaria Ricci, Antonio Santoro, Gianluca Villa**

Corrispondenza a: Prof. Claudio Ronco; Dirigente e supervisore della U.O. di Nefrologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza; tel +39 0444 753650 fax +39 0444 753949 e-mail: claudio.ronco@ulssvicenza.it

Abstract

SEZIONE 1: [Introduzione e metodologia](#)
SEZIONE 2: [Definizione di AKI](#)
SEZIONE 3: [Prevenzione e Trattamento dell'AKI](#)
SEZIONE 4: [AKI da mezzo di contrasto](#)
SEZIONE 5: [Terapie sostitutive renali nell'AKI](#)

[Nomenclatura per le terapie di supporto durante danno renale acuto](#)

Parole chiave: aki

Capitolo 5.1: Timing della terapia sostitutiva renale nell'AKI

L'indicazione ed il timing di inizio della terapia sostitutiva renale (renal replacement therapy, RRT) sono due degli aspetti principali da affrontare, da parte dei nefrologi e degli intensivisti, nella maggior parte dei casi di danno renale acuto (acute kidney injury, AKI) grave. In recenti pubblicazioni, il timing di inizio della RRT è riportato come una delle priorità di ricerca nell'AKI [1] ([full text](#)). Tuttavia, questo aspetto non è stato incluso in specifici studi randomizzati e il timing ottimale di inizio della dialisi in corso di AKI rimane non definito. Nella pratica corrente, la decisione di avviare una RRT si basa spesso su aspetti clinici come il sovraccarico di volume e su parametri biochimici di squilibrio metabolico (iperazotemia, iperkaliemia, acidosi grave). Tuttavia, in assenza di questi fattori vi è generalmente una tendenza a ritardare il più possibile l'inizio della RRT, un approccio terapeutico che riflette quello adottato per i pazienti con CKD in stadio 5.

Dal punto di vista clinico si tende a posticipare la RRT quando ci si aspetta che il paziente possa recuperare spontaneamente la funzione renale, o a causa di perplessità legate ai potenziali rischi associati alla procedura RRT, tra cui l'ipotensione, le aritmie, la bioincompatibilità delle membrane, le complicanze legate all'accesso vascolare ed all'anticoagulazione. Vi è anche il timore che la RRT possa compromettere il recupero della funzione renale ed accelerare la progressione della CKD [2]. Non è ancora chiaro se questi rischi siano superiori ai potenziali benefici di un inizio precoce della RRT.

5.1.1: Iniziare la RRT in emergenza quando esiste un pericolo di vita legato ad alterazioni del bilancio idroelettrolitico e dell'equilibrio acido-base. (Senza grading)

5.1.2: Nella decisione di iniziare una RRT, considerare il contesto clinico complessivo, la presenza di condizioni che possono essere modificate con la RRT e il trend degli esami di laboratorio, piuttosto che un singolo valore soglia di BUN o creatinina. (Senza grading)

Razionale

Sebbene non esistano studi randomizzati che valutino le indicazioni alla dialisi in condizioni di emergenza, è ampiamente accettato che i pazienti con grave iperkaliemia, grave acidosi, edema polmonare e complicanze uremiche debbano essere dializzati in emergenza. In assenza di funzione renale residua, e quando le misure terapeutiche che promuovono lo shift intracellulare del potassio (ad esempio, correzione dell'acidosi con bicarbonato, infusione di glucosio e insulina, beta-2 agonisti) risultano inefficaci, l'eccesso di potassio può essere eliminato solo con la RRT. D'altra parte, quando la dialisi intermittente è utilizzata dopo questi interventi terapeutici, la rimozione extracorporea di potassio potrebbe essere inadeguata ed il rebound post-trattamento più pronunciato [3].

L'acidosi metabolica è un problema clinico frequente nei pazienti con AKI grave. Sebbene la discussione sull'indicazione a correggere l'acidosi metabolica nei pazienti critici esuli dallo scopo di queste linee guida, l'acidosi metabolica associata all'AKI può essere di solito corretta con somministrazione di bicarbonato e raramente richiede una dialisi urgente se non accompagnata da sovraccarico di volume o iperazotemia [4]. Non essendoci evidenze su quali siano i valori di pH e di bicarbonato per l'indicazione alla dialisi, non ci sono criteri standard per iniziare la RRT in caso di acidosi. Una varietà di veleni, l'overdose da farmaci e composti tossici (come i salicilati, il glicole etilenico, il metanolo e la metformina) possono contribuire alle alterazioni dell'equilibrio acido-base e allo stesso tempo essere causa di AKI. In queste circostanze, la RRT può anche facilitare la rimozione della sostanza in questione [5] (full text) [6] [7].

Un solo trial clinico randomizzato ha valutato l'effetto del timing di inizio della RRT sull'outcome. Bouman et al. [8] hanno randomizzato 106 pazienti critici con AKI in due gruppi: inizio precoce vs tardivo della RRT. Il gruppo a inizio precoce iniziava la RRT entro 12 ore dallo sviluppo di oliguria (<30 ml/h per 6 ore, in assenza di risposta a diuretici o al miglioramento del quadro emodinamico), o in presenza di ClCr<20 ml/min. Il gruppo a inizio tardivo iniziava la RRT quando erano soddisfatte le indicazioni classiche. Lo studio non ha trovato differenze in termini di mortalità in terapia intensiva o ospedaliera e nel recupero della funzione renale tra i sopravvissuti; tale studio era tuttavia troppo piccolo per consentire di trarre conclusioni definitive (Tabella supplementare 30).

I dati rimanenti provengono da studi osservazionali. L'associazione tra inizio precoce della dialisi e sopravvivenza venne per la prima volta suggerita da una serie di casi-controllo condotti negli anni '60 e '70 [9] [10] [11] [12]. In questi studi, i livelli di urea nel sangue o di BUN sono stati utilizzati per distinguere un inizio della dialisi precoce vs tardivo. Tuttavia, questi studi per lo più combinavano un inizio precoce con una dialisi più intensiva e un inizio tardivo con un trattamento dialitico meno intensivo. Studi più recenti hanno proseguito tale tendenza concentrandosi sul BUN come biomarcatore per l'inizio di una RRT. Studi osservazionali monocentrici limitati alle AKI post-trauma [13] e post bypass cardiopolmonare [14] [15] hanno suggerito un possibile vantaggio nell'inizio di una RRT a concentrazioni di BUN più basse. Uno studio osservazionale di coorte prospettico e multicentrico condotto dal

Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) ha analizzato l'inizio della dialisi, valutando il BUN in 243 pazienti provenienti da cinque centri diversi per distribuzione geografica ed etnica. Dopo normalizzazione dei dati per età, insufficienza epatica, sepsi, trombocitopenia e SCr, e stratificazione per centro e modalità iniziale di dialisi, l'inizio della RRT con BUN più elevato (>76 mg/dl [urea >27.1 mmol/l]) era associato ad un aumentato rischio di morte (RR 1.85; 95% CI 1.16-2.96) [16] (full text). In uno studio osservazionale prospettico multicentrico condotto in 54 unità di terapia intensiva in 23 paesi, il timing di inizio della RRT è stato identificato come "precoce" o "tardivo" in base al valore mediano di urea all'inizio della RRT (24.2 mmol/l [BUN 67.8 mg/dl]) e classificato anche temporalmente come "precoce" (meno di 2 giorni), "ritardato" (2-5 giorni), o "tardivo" (più di 5 giorni) in relazione alla data di ingresso in terapia intensiva. Il timing in relazione ai livelli di urea sierica non ha mostrato alcuna differenza significativa nella mortalità. Tuttavia, quando il timing era analizzato in relazione all'ingresso in terapia intensiva, una RRT tardiva era associata ad una maggiore mortalità, sia cruda (59%, 62.3% e 72.8% rispettivamente per il gruppo precoce, ritardata e tardiva; $P=0.001$) sia aggiustata per le covariate (OR 1.95; IC95% 1.30-2.92; $P=0.001$). Nel complesso, una RRT più tardiva era associata ad una più lunga durata della RRT e della degenza ospedaliera, e ad una maggiore dipendenza dalla dialisi [17]. Tuttavia, non è chiaro se l'AKI che si manifesta più tardivamente nel corso della degenza in UTI abbia la stessa fisiopatologia e prognosi di forme a sviluppo più precoce o già presenti all'ingresso. Lo studio più recente su questo argomento ha analizzato pazienti chirurgici con AKI in terapia intensiva, dimostrando che l'inizio tardivo della RRT (definito come RIFLE-I o -F) era un predittore indipendente di mortalità (HR 1.846; IC95% 1.07-3.18) [18] (full text).

Le tradizionali indicazioni per la RRT, sviluppate per pazienti con CKD avanzata, non sono necessariamente valide anche nel contesto dell'AKI. Per esempio, un sovraccarico massivo di volume risultante dalla rianimazione volemica può essere un'indicazione per la RRT anche in assenza di significativi incrementi dei valori di BUN o SCr. In questo caso, può essere più appropriato considerare l'intervento dialitico nel paziente di terapia intensiva (intensive care unit - ICU) come una forma di supporto piuttosto che di sostituzione renale. Infatti, alcune delle indicazioni tradizionali alla dialisi (come la pericardite uremica, la pleurite, l'encefalopatia o la coagulopatia) sarebbero da considerare come "complicanze" dell'AKI piuttosto che indicazioni alla RRT.

In aggiunta a queste considerazioni, la decisione di avviare una RRT dovrebbe dapprima identificare gli obiettivi della terapia, tenendo in considerazione il potenziale terapeutico della dialisi in generale, e delle sue diverse modalità in particolare. Il trattamento dell'AKI con la RRT ha i seguenti obiettivi: i) mantenere l'omeostasi idroelettrolitica, acido-base e dei soluti; ii) prevenire ulteriori insulti al rene; iii) consentire il recupero della funzione renale; iv) consentire di fornire altre misure di supporto (come gli antibiotici o la nutrizione) senza limitazioni o complicanze. Idealmente, tutti gli interventi terapeutici dovrebbero essere finalizzati al raggiungimento degli obiettivi sopra citati ed una valutazione sistematica di tutti questi fattori è la chiave per determinare il timing ottimale per l'inizio della terapia dialitica (Tabella 5.1).

C'è una crescente evidenza che il sovraccarico di liquidi nel paziente critico con AKI è associato a una prognosi avversa, soprattutto nel contesto pediatrico [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] (full text) [27] [28] (full text). Sebbene uno studio randomizzato in pazienti emodinamicamente stabili con sindrome da distress respiratorio acuto sembri suggerirlo, rimane da dimostrare che questa sia una relazione causale [26] (full text). Randomizzare i pazienti secondo l'inizio della RRT sulla base del bilancio idrico potrebbe permettere di fornire una risposta a questa domanda. Un'analisi secondaria di un trial randomizzato che confrontava IHD e CRRT ha mostrato che i pazienti sottoposti a RRT prevalentemente per

il controllo dei soluti presentavano migliori outcomes rispetto a quelli trattati prevalentemente per il sovraccarico di volume. I pazienti dializzati per il controllo sia dell'azotemia sia del sovraccarico di volume mostravano l'"outcome" peggiore [29] (full text). L'analisi di una coorte multicentrica in uno studio osservazionale ha dimostrato che il bilancio idrico medio giornaliero in pazienti con AKI era significativamente più positivo tra i pazienti deceduti [28] (full text). Dati ottenuti dal gruppo PICARD, che ha esaminato 396 pazienti in terapia intensiva con AKI che necessitavano di RRT, supportano ulteriormente questi risultati. I sopravvissuti avevano un minore accumulo di liquidi all'inizio della dialisi rispetto ai deceduti (8.8% vs 14.2% del peso corporeo basale; P=0.01 aggiustato per modalità di dialisi e punteggio di gravità). L'OR aggiustato relativo al decesso associato al sovraccarico di liquidi all'inizio

Tabella 1. Tabella 5.1 Potenziali applicazioni per la RRT.

Applicazioni	Commenti
<i>Terapia sostitutiva renale</i>	Questo è l'approccio tradizionale, prevalentemente basato sull'utilizzo della RRT quando la funzione renale residua è scarsa o nulla
<i>Indicazioni di emergenza</i>	Non ci sono studi per convalidare questi criteri
Iperkaliemia	La dialisi è efficace nella rimozione del potassio; tuttavia, richiede frequenti controlli dei suoi livelli ed un aggiustamento della concomitante terapia medica per prevenirne il rebound
Acidosi	L'acidosi metabolica da AKI è spesso aggravata dalla condizione di base. La correzione con la RRT in queste condizioni dipende dal processo patologico sottostante
Edema polmonare	La RRT è spesso utilizzata per prevenire la necessità di supporto ventilatorio; tuttavia, è altrettanto importante nel gestire l'edema polmonare nei pazienti ventilati
Complicanze uremiche (pericardite, emorragie, etc)	Nella pratica clinica attuale è raro che l'inizio della RRT nei pazienti con AKI sia ritardata fino alla comparsa di complicanze uremiche
<i>Indicazioni non di emergenza</i>	
Controllo dei soluti	Il BUN riflette fattori non direttamente connessi con la funzione renale, come l'entità del catabolismo e lo stato di idratazione La SCr è influenzata da età, razza, massa muscolare, catabolismo e dalle modificazioni del suo volume di distribuzione correlate alla somministrazione liberale o restrittiva di liquidi
Rimozione di liquidi	Il sovraccarico di liquidi è uno dei principali fattori determinanti il timing di inizio della RRT
Correzione dell'equilibrio acido-base	Non esistono criteri standard per l'avvio della dialisi
<i>Supporto renale</i>	Questo approccio si basa sull'utilizzo di tecniche di RRT come supporto alla funzione renale, per ottimizzare il bilancio idrico, e per controllare i livelli dei soluti
Controllo del volume	Il sovraccarico di liquidi sta emergendo come un importante fattore associato o in grado di contribuire ad una prognosi avversa nell'AKI. Studi recenti hanno dimostrato i potenziali benefici della rimozione extracorporea di liquidi nella CHF. La rimozione intraoperatoria di liquidi mediante ultrafiltrazione durante la circolazione extracorporea ha dimostrato di migliorare gli outcome in cardiocirurgia pediatrica.
Nutrizione	La restrizione di liquidi nell'AKI oligurica può portare a limitare il supporto nutrizionale e la RRT permette di migliorare l'apporto nutrizionale
Somministrazione dei farmaci	Il supporto RRT può facilitare la somministrazione di farmaci senza particolari riserve sulla concomitante somministrazione di liquidi
Controllo dei parametri acido-base ed elettrolitici	L'acidosi in corso di ipercapnia permissiva nei pazienti con danno polmonare può essere corretta con la RRT, senza indurre sovraccarico di liquidi e ipernatremia
Modulazione dei soluti	Le variazioni del carico di soluti dovrebbero essere previste e anticipate (ad esempio, in corso di sindrome da lisi tumorale). Anche se le evidenze attuali non sono chiare, studi sono attualmente in corso per valutare l'efficacia delle RRT nel modulare i livelli di citochine nella sepsi.

AKI, danno renale acuto; BUN, azoto ureico; CHF, insufficienza cardiaca congestizia; SCr, creatinina sierica; RRT, terapia sostitutiva renale.

(with the permission of *Kidney International*)

della dialisi era 2.07 (IC95% 1.27-3.37) [27]. Questi dati suggeriscono che il sovraccarico di liquidi dovrebbe essere ulteriormente valutato come parametro per guidare l'avvio della RRT (vedi anche Considerazioni nel paziente pediatrico).

Altri fattori che potrebbero influenzare la decisione di quando iniziare la RRT sono la gravità della patologia di base (che incide sulla probabilità di recupero della funzione renale), il grado di disfunzione di altri organi (che influenzano, ad esempio, la tolleranza al sovraccarico di liquidi), il carico di soluti atteso (come nella sindrome da lisi tumorale), e la necessità clinica di somministrazione di liquidi correlata alla nutrizione e ai farmaci (Tabella 5.1). Una diagnosi tempestiva ed un'accurata valutazione dei pazienti che alla fine richiederanno la RRT potrebbe consentire un inizio più precoce nei pazienti che lo necessitano e, allo stesso tempo, evitare complicanze in quelli che non lo necessitano. Recenti evidenze suggeriscono un ruolo potenziale dei biomarkers in questo campo. La "plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin" (NGAL) ha mostrato una ROC-AUC (area under receiver operating characteristic curve) di 0.82 nel predire la necessità di RRT [30].

Considerazioni nel paziente pediatrico

L'applicazione delle tecniche RRT nei bambini con AKI richiede specifiche considerazioni. Il range di età di questi pazienti si estende dal neonato prematuro ai 25 anni, con pesi corporei che possono variare da 1.5 a 200 kg. Inoltre, l'epidemiologia dell'AKI pediatrica è andata modificandosi nel tempo, dalla malattia renale primitiva negli anni '80 al danno renale secondario ad altra malattia sistemica o al relativo trattamento farmacologico (ad esempio, sepsi e farmaci nefrotossici) [31] [32]. Neonati con deficit congeniti del metabolismo che non rispondono alla terapia dietetica e farmacologica richiedono una rapida rimozione dialitica dell'ammonio per ridurre il rischio di morte e di disfunzione neurologica a lungo termine [33], e i bambini che vengono sottoposti a correzione chirurgica delle cardiopatie congenite sono spesso sottoposti a PD subito dopo il bypass cardiopolmonare per prevenire il sovraccarico di liquidi e/o minimizzare la risposta proinfiammatoria. Infine, i bambini sviluppano la disfunzione multiorgano molto rapidamente nel loro decorso in ICU, con un picco di massima disfunzione a 72 ore e con mortalità precoce entro 7 giorni dal ricovero in ICU [34] [35]. Pertanto, la questione del timing di inizio della dialisi in questa popolazione risulta particolarmente importante.

Entrambe le raccomandazioni in questa sezione delle linee guida sono applicabili a pazienti pediatrici. Una discussione dettagliata delle situazioni cliniche pediatriche specifiche va oltre lo scopo di queste linee guida e il lettore può fare riferimento ad altre review approfondite [36] [37].

Sebbene il collegamento fisiopatologico tra la percentuale di sovraccarico di volume e la mortalità non sia completamente chiaro [20] [21] [22] [23] [24] [25] [38], è importante sottolineare come il sovraccarico di volume si sia dimostrato un fattore significativamente associato alla mortalità nei bambini con AKI che necessitano di CRRT (Tabella 5.2) [20] [21] [22] [23] [24] [25]. Il più ampio trial finalizzato a studiare questa associazione è uno studio prospettico multicentrico che ha dimostrato come la percentuale di accumulo di liquidi all'inizio della CRRT fosse significativamente più bassa nei pazienti sopravvissuti rispetto ai non sopravvissuti (14.2±15.9% vs 25.4±32.9%; P<0.03), anche dopo aggiustamento per la gravità di malattia. Questo studio ha anche riscontrato una mortalità significativamente maggiore nei pazienti con sovraccarico di liquidi all'inizio della CRRT >20% (58%) rispetto ai pazienti con sovraccarico <20% (40%) [23]. Uno studio retrospettivo, condotto in pazienti pediatrici che hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali e sviluppato AKI, ha suggerito che la sopravvivenza possa essere migliorata da un uso aggressivo di diuretici e dall'inizio precoce della RRT. Tutti i sopravvissuti (n=11) si sono mantenuti con una per-

centuale di accumulo di liquidi <10% con i diuretici e la RRT. Tra i 15 deceduti, solo 6 (40%) avevano un sovraccarico di liquidi <10% al momento del decesso [38]. La più recente analisi su questo tema ha confermato un incremento della mortalità con l'aumento del sovraccarico di liquidi in 297 bambini trattati con RRT: 29.6% in presenza di sovraccarico <10%, 43.1% in presenza di sovraccarico 10-20%, 65.6% in presenza di sovraccarico >20% [25]. Tuttavia, non sono ancora disponibili forti evidenze che dimostrino l'impatto prognostico favorevole di un inizio più precoce della RRT finalizzato alla prevenzione del sovraccarico di liquidi.

Raccomandazioni di ricerca

- Determinare criteri riproducibili (come il sovraccarico idrico, i livelli dei biomarcatori, i punteggi di gravità) per guidare la decisione di iniziare una RRT nei pazienti adulti e pediatrici con AKI. Tali criteri potrebbero consentire inoltre l'identificazione dei pazienti che in ultima analisi richiederanno RRT e quindi ridurre l'incertezza sull'inizio della terapia.
- Determinare se l'inizio precoce vs tardivo della RRT, basato sui criteri sopra menzionati, risulti in un miglioramento degli outcome clinici (ad esempio, mortalità, evoluzione verso una CKD stadio 5) nei pazienti con AKI.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 30: Tabella riassuntiva di RCT che esaminano l'effetto di CVVH precoce vs tardiva nel trattamento dell'AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Tabella 2. Tabella 5.2 Il sovraccarico di liquidi e l'outcome nei bambini critici con AKI.

Autore	Coorte (N)	Risultato	P
Goldstein 2001 [22]	Monocentrico (22)	Sopravvissuti: FO 16%, Non sopravvissuti: FO 34%	0.03
Gillespie 2004 [21]	Monocentrico (77)	OR per decesso 3.02 per % FO >10%	0.002
Foland 2004 [20]	Monocentrico (113)	Pazienti con MODS (3 organi) Sopravvissuti: FO 9%, Non sopravvissuti: FO 16% OR per decesso 1.78 per ogni 10% di incremento FO	0.01
Goldstein 2005 [23]	Multicentrico (116)	Pazienti con MODS (2 o più organi) Sopravvissuti: FO 14%; Non sopravvissuti: FO 25% FO <20%: sopravvivenza 58% FO >20%: sopravvivenza 40%	0.002
Hayes 2009 [24]	Monocentrico (76)	Sopravvissuti: FO 7%; Non sopravvissuti: FO 22% OR per decesso 6.1 per FO >20%	0.001
Sutherland 2010 [25]	Multicentrico (297)	FO <10%: sopravvivenza 70% FO 10-20%: sopravvivenza 57% FO >20%: sopravvivenza 34% OR 1.03 (1.01-1.05) per punto% FO	0.001

AKI, danno renale acuto; FO, sovraccarico di liquidi; MODS, sindrome da disfunzione d'organo multipla; OR, odds ratio.

Ristampato da Goldstein SL. Advances in pediatric renal replacement therapy for acute kidney injury. Semin Dial 2011; 24: 187-191 with permission from John Wiley and Sons; accessed: <http://onlinelibrary.wiley.com/>

(with the permission of Kidney International)

Capitolo 5.2: Criteri per la sospensione della terapia sostitutiva renale nell'AKI

Sebbene molti pazienti con AKI abbiano un recupero della funzione renale tale da renderli indipendenti dalla RRT, la sospensione della terapia sostitutiva renale in corso di AKI ha ricevuto scarsa attenzione in letteratura. La decisione se o quando interrompere la RRT in un paziente con AKI deve basarsi sull'adeguatezza del recupero della funzione renale, sul miglioramento della condizione che ha richiesto il supporto renale o sulla sua futilità. È evidente che ciascuno di questi eventi è influenzato dall'indicazione iniziale ad avviare il trattamento RRT ed è soggetto a variabilità individuale. La strategia per sospendere la RRT richiede la considerazione di fattori aggiuntivi ed implica spesso il passaggio da una modalità di terapia sostitutiva ad un'altra.

5.2.1: Interrompere la RRT quando non più necessaria, o perché la funzione renale ha recuperato ad un livello tale da essere adeguata alle necessità del paziente, o perché la RRT non è più in linea con gli obiettivi terapeutici. (Senza grading)

Razionale

La maggior parte dei pazienti che necessitano di RRT recupereranno una funzione renale tale da non richiedere RRT a lungo termine [39] [40] [41]. La durata media della RRT in due ampi studi randomizzati recenti era di 12-13 giorni [42] (full text) [43] (full text). Pertanto, è richiesta una valutazione quotidiana della funzione renale e dell'adeguatezza della RRT in relazione agli obiettivi terapeutici. Più del 50% dei pazienti con AKI grave non mostreranno un miglioramento della funzione renale nonostante una terapia appropriata. La frequenza con la quale trattamenti di supporto vitale, in pazienti critici con insufficienza multiorgano, vengono sospesi è aumentato nell'ultima decade [44]. In aggiunta ai farmaci vasoattivi, alla ventilazione meccanica e alla nutrizione artificiale, la RRT è una delle terapie con maggiore probabilità di essere sospesa in corso di interruzione del supporto vitale. In generale, le decisioni di interruzione di trattamento si verificano nel 10% dei pazienti ricoverati in terapia intensiva, e sono responsabili di circa il 40% dei decessi. Un'analisi effettuata in 383 pazienti con AKI ha mostrato che la sospensione del supporto vitale era stata eseguita nel 72% dei decessi [45]. In un altro studio retrospettivo monocentrico che ha coinvolto 179 pazienti che necessitavano di RRT per AKI, la terapia era stata sospesa nel 21.2% [46]. Un'analisi post-hoc del BEST KIDNEY database ha mostrato che la CRRT era stata sospesa nel 13% dei pazienti, che rappresentavano il 29% di coloro che erano morti durante la CRRT e il 21% di tutti i decessi [47].

La valutazione della funzione renale durante RRT non è semplice e dipende dalla modalità di sostituzione renale utilizzata. In IHD, le fluttuazioni delle concentrazioni dei soluti impediscono di raggiungere uno stato stazionario escludendo così l'uso di misurazioni di clearance. La funzione renale residua può essere valutata solo durante il periodo interdialitico attraverso la valutazione del volume urinario, dell'escrezione urinaria della creatinina, e dei cambiamenti dei valori di SCr e/o BUN. Tuttavia, si deve tener conto che il trattamento intermittente sarà associato ad un rebound post-trattamento dei livelli dei soluti e che variazioni dei livelli di BUN e creatinina possono anche essere legate a fattori non renali, come la volemia e la velocità del catabolismo. Nella CRRT, una clearance continua dei soluti di 25-35 ml/min stabilizzerà i marcatori sierici dopo 48 ore. Questo permette misurazioni più affidabili della ClCr residua durante la CRRT.

Pochissimi ricercatori hanno esaminato i valori della ClCr residua come guida per la sospensione della CRRT. Un piccolo studio retrospettivo (pubblicato come abstract) ha dimostrato

che una ClCr (misurata sulle 24 ore) >15 ml/min era associata con successo alla sospensione della CRRT, definita come l'assenza di necessità di CRRT per almeno 14 giorni dopo la sospensione [48]. Ulteriori studi prospettici sono necessari per confermare questi risultati. Un ampio studio osservazionale prospettico ha mostrato che, in 529 pazienti che sono sopravvissuti dopo il periodo iniziale di CRRT, 313 hanno sospeso con successo la RRT, mentre 216 hanno avuto necessità di riprendere la CRRT entro 7 giorni dalla sospensione. La regressione logistica multivariata ha individuato l'output urinario come il più significativo fattore predittivo di interruzione del trattamento senza necessità di una successiva ripresa (OR 1.078 per 100 ml/die). Non sorprende che la capacità predittiva della diuresi sia influenzata negativamente dall'uso dei diuretici [47]. Un'altra analisi osservazionale retrospettiva ha mostrato che, su un totale di 304 pazienti con AKI postoperatoria sottoposti a RRT (IHD), il 31% poteva essere svezzato per più di 5 giorni e il 21% era stato svezzato con successo per almeno 30 giorni. Fattori indipendenti predittivi per la ripresa di RRT entro 30 giorni erano risultati la più lunga durata di RRT, un elevato Sequential Organ Failure Assessment score, l'oliguria, e l'età >65 anni [49]. In altre parole, la diuresi sembra essere un fattore predittivo molto importante per l'interruzione della RRT. Non è stato adeguatamente studiato se l'interruzione troppo precoce della RRT, con successiva necessità di ripresa, sia di per sé dannosa. Gli studi osservazionali sopra citati hanno trovato una più alta mortalità nei pazienti che hanno avuto bisogno di essere ritrattati con RRT (42.7% vs 28.5% [47] e 79.7% vs 40% [49]). Comunque, non è chiaro se il fallimento nello svezzamento sia semplicemente un indicatore di gravità della malattia o contribuisca di per sé all'outcome sfavorevole.

Il processo di sospensione della RRT può consistere in una semplice interruzione del trattamento, o includere variazioni di modalità, frequenza o durata. Per esempio, il passaggio da CRRT a IHD o la diminuzione di frequenza della IHD da giornaliera a non giornaliera rappresentano diversi metodi per valutare la capacità del rene di recuperare la propria funzione. Nessuna indicazione specifica può essere fornita per come gestire la transizione da RRT continua a intermittente. Evidenze da ampi studi osservazionali suggeriscono che esiste una grande variabilità nella pratica clinica [47].

5.2.2: Si suggerisce di non utilizzare i diuretici per accelerare il recupero della funzione renale o per ridurre la durata o la frequenza della RRT. (2B)

Razionale

Il ruolo dei diuretici nella prevenzione e nel trattamento dell'AKI è già stato discusso nel capitolo 3.4. Un solo RCT ha valutato il ruolo potenziale dei diuretici nella risoluzione dell'AKI in pazienti trattati con RRT. Al termine della sessione di CVVH, sono state raccolte le urine delle prime 4 ore per misurare la ClCr. Settantuno pazienti sono stati successivamente randomizzati a ricevere furosemide (0.5 mg/kg/h) o placebo in infusione continua, fino a raggiungere una ClCr di 30 ml/min. I liquidi persi con la diuresi sono stati rimpiazzati da infusioni e.v. L'end-point primario era il recupero della funzione renale (ClCr >30 ml/min o SCr stabile senza RRT) in terapia intensiva e in reparto. La CVVH è stata ripresa in base a criteri predefiniti. I pazienti trattati con furosemide (n=36) hanno avuto un aumento significativo del volume urinario ed una maggiore escrezione di sodio rispetto ai pazienti trattati con placebo (n=35). Tuttavia, non ci sono state differenze nella necessità di riprendere la CVVH o nel recupero della funzione renale durante la degenza in terapia intensiva o in ospedale [50]. Uno studio osservazionale che ha valutato l'interruzione della RRT non ha trovato alcuna differenza nell'utilizzo di diuretici tra i pazienti in cui l'IHD era stata interrotta con successo e tra quelli che l'avevano interrotta senza successo [49]. In sintesi, i diuretici possono migliorare l'output urinario dopo RRT, ma non sembrano avere alcun si-

gnificativo beneficio nel ridurre la necessità di RRT o promuovere il recupero della funzione renale dopo AKI.

Considerazioni nel paziente pediatrico

Le indicazioni cliniche che guidano l'interruzione della RRT nei bambini non differiscono dagli adulti, salvo in quei casi dove venga avviata una RRT per una specifica malattia pediatrica, come in caso di errori congeniti del metabolismo per trattare l'iperammoniemia [36] o subito dopo la correzione chirurgica delle cardiopatie congenite per mantenere l'euvolemia, e/o eventualmente mitigare la risposta proinfiammatoria post-bypass cardiopolmonare [37] [37].

La prognosi nei bambini che sopravvivono ad un episodio di AKI è significativamente migliore rispetto agli adulti, e molti di questi bambini hanno diversi decenni di aspettativa di vita. Askenazi ha dimostrato quasi l'80% di sopravvivenza a 3 e 5 anni per i bambini dimessi dopo un episodio di AKI in un centro terziario [51]; due terzi dei decessi si sono verificati entro 2 anni dalla dimissione, suggerendo la probabilità di una maggiore aspettativa di vita dopo tale periodo. Inoltre, non esistono dati per definire una durata massima della RRT; anche i dati dal "Prospective Pediatric CRRT Registry" mostrano il 35% di sopravvivenza in bambini trattati con CRRT per più di 28 giorni [52] (full text). Infine, poiché l'AKI pediatrica ora risulta più spesso un fenomeno secondario ad un'altra malattia sistemica o al suo trattamento [31] [32], la determinazione degli obiettivi generali della terapia per i bambini, come per gli adulti, deve prendere in considerazione gli standard locali, le volontà del paziente e della famiglia, nonché la probabilità di recupero della sottostante malattia che porta all'AKI e alla necessità di RRT.

Raccomandazioni di ricerca

- Determinare i parametri clinici (e.g., parametri di funzione renale, sovraccarico di liquidi, ipercatabolismo) in grado di predire la sospensione con successo della RRT nei pazienti con AKI.
- Determinare biomarcatori che possano indicare il recupero della funzione renale e se i loro livelli possano essere utilizzati per guidare la valutazione per la sospensione della RRT.
- Determinare predittori di outcome a lungo termine più affidabili (e.g., mortalità, qualità di vita) in pazienti con AKI (compresi i punteggi di gravità clinica, biomarcatori, "machine learning techniques" o combinazioni di questi) che - dopo convalida in grandi coorti - potrebbero essere un utile supporto nella decisione di sospendere il trattamento.

Capitolo 5.3: Anticoagulazione

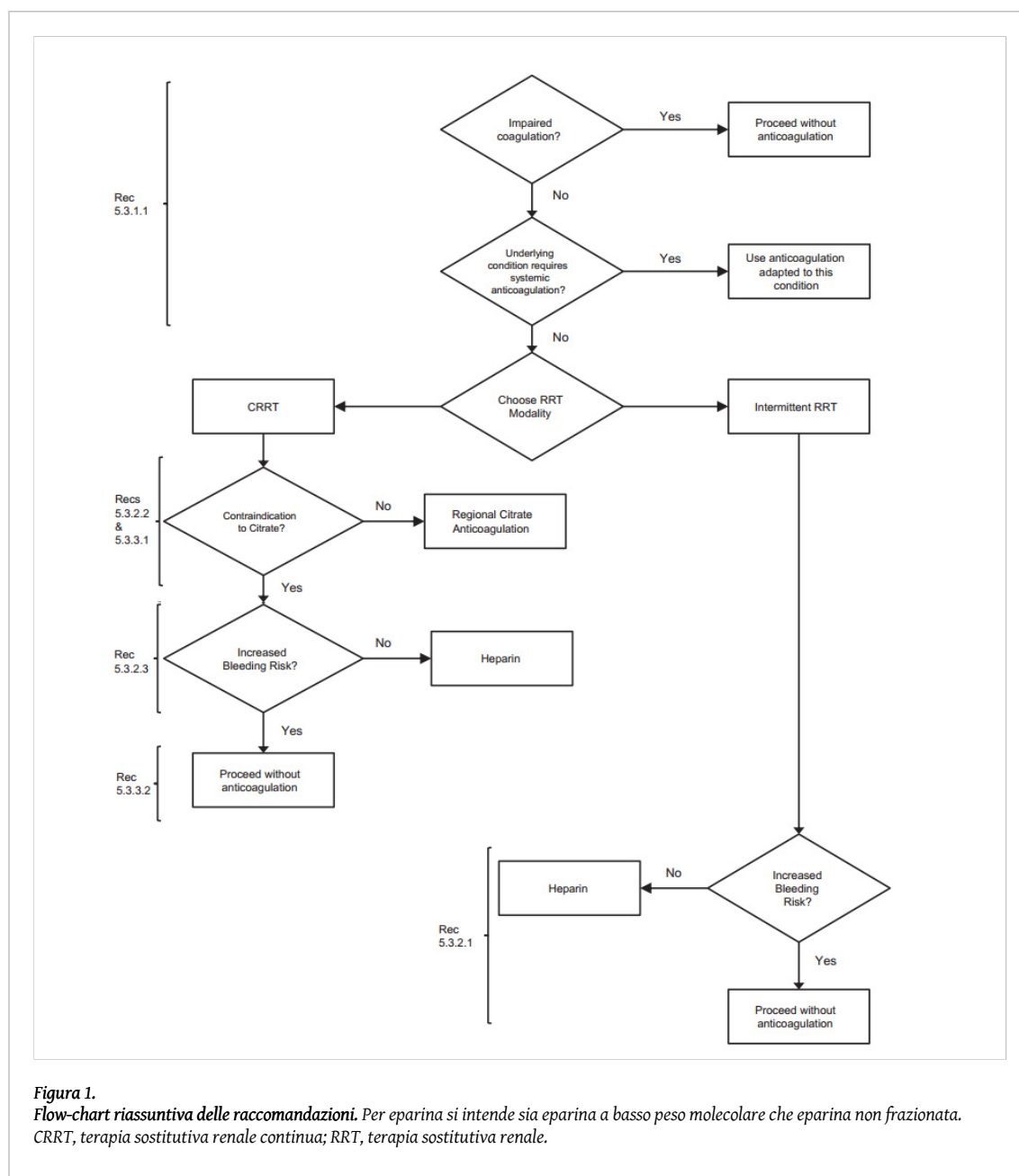
Nei pazienti con AKI che richiedono RRT il contatto del sangue con le superfici del circuito extracorporeo determina l'attivazione di entrambe le vie della coagulazione, intrinseca ed estrinseca, e l'attivazione delle piastrine [53]. La prevenzione della coagulazione del filtro richiede spesso una strategia di anticoagulazione che può rappresentare una particolare sfida nei pazienti con AKI. La necessità di anticoagulazione continua rappresenta un potenziale svantaggio della CRRT.

5.3.1: Nei pazienti con AKI che richiedono RRT, la decisione di utilizzare un trattamento di anticoagulazione dovrebbe essere basata sulla valutazione dei potenziali rischi e benefici dell'anticoagulazione nel singolo paziente (vedi Figura 5.1). (Senza grading)

5.3.1.1: Si raccomanda di utilizzare il trattamento anticoagulante per la RRT nell'AKI se il paziente non presenta un aumentato rischio di sanguinamento o alterazioni della coagulazione, e se non sta già ricevendo anticoagulazione sistemica. (1B)

Razionale

L'obiettivo dell'anticoagulazione nella RRT è di prevenire la coagulazione del filtro e/o la perdita di efficienza della membrana, permettendo così di eseguire una RRT adeguata ed evitando perdite ematiche da coagulazione del circuito. Tali benefici devono essere valutati a fronte del rischio emorragico e degli aspetti economici, come il carico di lavoro e i costi.



I pazienti con alterazioni della coagulazione (e.g., trombocitopenia, prolungamento del tempo di protrombina o di tromboplastina parziale attivata [aPTT]) secondarie alla patologia di base come l'insufficienza epatica o la coagulopatia da diluizione potrebbero non trarre benefici da un'anticoagulazione supplementare per la RRT. In due ampi studi recenti, il 50-60% dei pazienti che necessitavano di RRT per AKI sono stati trattati senza anticoagulazione [42] (full text) [43] (full text). Sebbene le performance del filtro non siano state valutate, un'adeguata durata del filtro per CRRT senza anticoagulazione è stata per lo più descritta in pazienti con coagulopatie [54] [55] [56] [57]. Tuttavia, non sono stati determinati specifici cut-off per la conta piastrinica, l'aPTT, l'INR, il fibrinogeno, o per altri fattori della coagulazione che indichino la possibilità di eseguire una RRT senza anticoagulante. D'altra parte, tempi di coagulazione prolungati possono anche indicare una coagulopatia da consumo basata sull'attivazione della coagulazione. In questi pazienti, la coagulazione del filtro è frequente ed è necessario utilizzare qualche forma di anticoagulazione [58].

Nei pazienti trattati con RRT senza anticoagulante, è necessario porre particolare attenzione alle strategie "non anticoagulanti" per prolungare la sopravvivenza del filtro. Queste includono il buon funzionamento dell'accesso vascolare, la riduzione della viscosità del sangue e della emoconcentrazione tramite boli di soluzione salina, l'uso della prediluizione, flussi ematici elevati, la scelta di trattamenti diffusivi, la riduzione del contatto aria-sangue nel pozzetto, e infine una pronta reattività agli allarmi [59] [60] (full text).

Molti pazienti con AKI necessitano di terapia anticoagulante sistemica per le loro patologie di base (e.g., valvole cardiache artificiali, sindrome coronarica acuta, fibrillazione atriale). È evidente che, nella maggior parte dei casi, questi pazienti non richiedono l'uso di ulteriore anticoagulazione per la RRT; tuttavia, ogni caso dovrebbe essere valutato singolarmente.

5.3.2: Per i pazienti senza un aumentato rischio di sanguinamento o alterazioni della coagulazione e che non ricevono già un'efficace anticoagulazione sistemica, si suggeriscono le seguenti opzioni:

5.3.2.1: Per l'anticoagulazione nella RRT intermittente, si raccomanda di utilizzare eparina non frazionata o a basso peso molecolare, piuttosto che altri anticoagulanti. (1C)

5.3.2.2: Per l'anticoagulazione in corso di CRRT, si suggerisce l'uso dell'anticoagulazione regionale con citrato piuttosto che l'eparina se non vi sono controindicazioni al citrato. (2B)

5.3.2.3: Per l'anticoagulazione in corso di CRRT in pazienti con controindicazioni al citrato, si suggerisce di utilizzare eparina non frazionata o a basso peso molecolare, piuttosto che altri anticoagulanti. (2C)

Razionale

L'eparina non frazionata rappresenta tuttora l'anticoagulante più diffusamente utilizzato. Molti centri europei, tuttavia, sono passati dall'utilizzo di eparina non frazionata a quella a basso peso molecolare come anticoagulante di routine durante IHD [61]. Vantaggi e svantaggi di ciascun tipo di eparina sono riassunti nella Tabella 5.3.

Una recente meta-analisi di 11 RCT ha confrontato l'eparina non frazionata con quella a basso peso molecolare nella IHD cronica e ha concluso che entrambe sono ugualmente

sicure in termini di complicanze emorragiche (RR 0.96; IC 95% 0.27-3.43), oltre che efficaci nel prevenire la coagulazione del circuito extracorporeo (RR 1.15; IC 95% 0.7-1.91) [62] (full text). Per la praticità di utilizzare un singolo bolo all'inizio dell'IHD, per la riduzione del rischio di trombocitopenia indotta da eparina (HIT), oltre che di effetti collaterali a lungo termine come alterazioni dell'assetto lipidico, osteoporosi, e ipoaldosteronismo, le linee guida europee suggeriscono, per la prevenzione della coagulazione del filtro, di utilizzare eparina a basso peso molecolare, piuttosto che eparina non frazionata nei pazienti in dialisi cronica [63] (full text). Numerosi centri europei hanno estrapolato tale raccomandazione anche per l'IHD in corso di AKI, anche se gli studi in questo senso sono scarsi. In pazienti con AKI, la dose di eparina da utilizzare in corso di IHD e l'obiettivo di aPTT dovrebbero essere individualizzati in base alla presenza o l'assenza di alterazioni della coagulazione e/o rischio di sanguinamento [64] [65]. Il monitoraggio dovrebbe includere anche la conta piastrinica, permettendo la diagnosi tempestiva di HIT [66]. Poiché l'eparina a basso peso molecolare è eliminata prevalentemente per via renale, i pazienti con danno renale sono a rischio di accumulo e di complicanze emorragiche, a seconda del grado di compromissione della funzione renale, della dose e del tipo di eparina a basso peso molecolare [67]. Le linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) per la terapia antitrombotica e trombolitica suggeriscono di utilizzare l'eparina non frazionata invece di quella a basso peso molecolare nei pazienti con insufficienza renale grave (ClCr <30 ml/min) che richiedono terapia anticoagulante, oppure una riduzione della dose di eparina a basso peso molecolare pari al 50% [68]. Le dosi di eparina a basso peso molecolare per l'IHD sono inferiori a quelle comunemente utilizzate per la terapia anticoagulante. Le dosi di eparina a basso peso molecolare, come previsto dalle schede tecniche, dovrebbero essere adattate al rischio di sanguinamento del singolo paziente. Una riduzione della dose può rendersi necessaria nei pazienti sottoposti a dialisi a ritmo giornaliero, per l'aumentato rischio di accumulo. Poiché numerosi pazienti con AKI richiedono profilassi per la trombosi venosa profonda, la pianificazione della somministrazione del farmaco a dose profilattica (o leggermente superiore)

Tabella 3. Tabella 5.3 Vantaggi e svantaggi dei differenti anticoagulanti nei pazienti con AKI.

Anticoagulante	Vantaggio	Svantaggio	Bibliografia
Eparina non frazionata	Ampia disponibilità Grande esperienza Breve emivita Antagonista disponibile Monitoraggio con test di routine (aPTT o ACT) Bassi costi	Ristretto indice terapeutico- rischio di sanguinamento Cinetica imprevedibile-necessità di monitoraggio HIT Resistenza all'eparina	[66, 68]
Eparina a basso peso molecolare	Cinetica più prevedibile - Dose adattabile sulla base del peso Risposta anticoagulante più affidabile - non è richiesto monitoraggio Una singola dose predialisi può essere sufficiente in IHD Riduzione del rischio di HIT	Rischio di accumulo in caso di insufficienza renale Il monitoraggio richiede esami non routinari (attività anti-fattore Xa) Le diverse molecole non sono intercambiabili Antagonismo incompleto da parte della protamina Nella maggior parte dei paesi sono più costose dell'eparina non frazionata	[68, 77-79]
Citrato	Anticoagulazione strettamente regionale - riduzione del rischio di sanguinamento	Rischio di sovradosaggio accidentale con conseguenze potenzialmente fatali Insufficiente metabolismo in pazienti con ridotta funzione epatica e in stati di shock con conseguente accumulo, acidosi metabolica e ipocalcemia Altre complicanze metaboliche (acidosi, alcalosi, ipernatremia, ipocalcemia, ipercalcemia) Aumento della complessità Richiede un rigoroso protocollo	[80]

aPTT, tempo di tromboplastina parziale; ACT, tempo di coagulazione attivata; HIT, trombocitopenia indotta da eparina; IHD, emodialisi intermittente.

(with the permission of *Kidney International*)

all'inizio della sessione di dialisi può essere utile ad un duplice scopo. La misurazione periodica dei livelli di fattore anti-Xa può essere utile in caso di uso prolungato.

Gli anticoagulanti alternativi utilizzabili per l'IHD includono gli inibitori delle proteasi come il nafamostat e gli inibitori dell'aggregazione piastrinica come la prostaciclina o suoi analoghi. Studi randomizzati che confrontino questi anticoagulanti/antiaggreganti con l'eparina in corso di IHD per AKI non sono disponibili, e il loro uso nella pratica clinica è limitato. Il nafamostat è un inibitore delle proteasi che viene utilizzato principalmente in Giappone e non è disponibile negli Stati Uniti o in Europa. Studi osservazionali su casistiche di ridotta numerosità in pazienti in dialisi cronica con un aumentato rischio di sanguinamento suggeriscono una ridotta incidenza di eventi emorragici [69] [70] [71]. Le perplessità sull'uso del nafamostat includono l'assenza di un antidoto, effetti collaterali come reazioni anafilattiche, iperkaliemia, e depressione midollare [72] [73] [74]. Il confronto tra prostaciclina ed eparina a basso peso molecolare in pazienti in dialisi cronica mostra una ridotta efficienza della prima [75]. Uno studio condotto in un numero limitato di pazienti ha documentato una minore incidenza di complicanze emorragiche per la prostaciclina rispetto a basse dosi di eparina, ma al prezzo di interruzioni lievemente anticipate dei trattamenti [76]. Ulteriori svantaggi erano rappresentati dall'ipotensione sistemica e dai costi elevati. Pertanto, l'uso routinario di anticoagulanti alternativi non può essere raccomandato nei pazienti con AKI. L'effetto anticoagulante del citrato si basa sulla formazione di un complesso con il calcio ionizzato, eliminando così una componente essenziale per l'attivazione della cascata coagulativa. Parte del citrato viene rimosso attraverso il circuito extracorporeo. Il citrato che raggiunge la circolazione sistemica viene rapidamente metabolizzato nel fegato, nel muscolo e nel rene liberando il calcio e producendo bicarbonato. L'effetto tampone del citrato di sodio è proporzionale al contenuto in ioni sodio: una mole di trisodio citrato produce lo stesso effetto tampone di 3 moli di bicarbonato di sodio; invece, le preparazioni di citrato contenenti acido citrico hanno un minore effetto tampone. Le perdite extracorporee di calcio devono essere compensate da un'infusione esogena. Ulteriori complicanze del citrato sono riassunte nella Tabella 5.3. [66] [68] [77] [78] [79] (full text) [80].

L'anticoagulazione regionale con citrato richiede l'applicazione di protocolli rigorosi, adattati alle caratteristiche del reparto ed ai flussi impostati. Il protocollo dovrebbe includere istruzioni su velocità di infusione di citrato e calcio, su composizione del dialisato e del liquido di reinfusione, e su un intensivo monitoraggio metabolico che includa equilibrio acido-base, sodio, e livelli di calcio totale e ionizzato.

Cinque studi randomizzati hanno confrontato il citrato con l'eparina durante la CRRT (Tabelle supplementari 31 e 32). Per motivi etici questi trials sono stati eseguiti in pazienti senza aumentato rischio di sanguinamento.

Nel primo trial di Monchi et al. è stato utilizzato un disegno crossover per confrontare l'anticoagulazione con eparina frazionata rispetto al citrato in 20 pazienti trattati con CVVH in post-diluizione. Sono stati esclusi i pazienti ad alto rischio di sanguinamento, cirrosi epatica, e sensibilizzazione all'eparina. Sono stati valutati complessivamente 49 filtri. Il citrato è stato titolato per ottenere un livello di calcio ionizzato post-filtro inferiore a 1.20 mg/dl (0.3 mmol/l). Il regime di eparina comprendeva un bolo da 2000 a 5000 UI, seguito da un'infusione continua di 500-2000 UI/h, per ottenere un aPTT di 60-80 secondi. Nonostante le dosi piuttosto elevate di eparina, il gruppo citrato ha presentato una durata del filtro più lunga e minore coagulazione spontanea del filtro. Nel gruppo citrato un minor numero di pazienti ha richiesto trasfusioni, e anche il numero di unità trasfuse era inferiore. Un paziente nel gruppo eparina ha presentato sanguinamento e un paziente nel gruppo citrato ha avuto alcalosi metabolica [81].

Il secondo studio ha randomizzato 30 pazienti con AKI sottoposti a emodiafiltrazione venovenosa continua in prediluizione (CVVHDF) a ricevere anticoagulazione con citrato o con eparina non frazionata. I pazienti con controindicazioni ad uno dei due anticoagulanti (principalmente alto rischio di sanguinamento/gravi coagulopatie o alterazioni metaboliche che potevano essere aggravate dal citrato) o che necessitavano di anticoagulazione sistemica per ragioni cliniche sono stati esclusi. L'eparina era titolata per ottenere un aPTT di 45-65 secondi. Il citrato era titolato per ottenere un calcio ionizzato post-filtro tra 1.0-1.40 mg/dl (0.25-0.35 mmol/l). Due pazienti in ciascun gruppo hanno avuto necessità di invertire la tipologia di anticoagulazione, per cui i loro filtri non sono stati inclusi nell'analisi. Lo studio è stato interrotto precocemente dopo 79 sessioni CRRT a causa di un evidente vantaggio legato all'utilizzo di citrato, con una sopravvivenza del filtro significativamente maggiore (124.5 h vs 38.3 h; $P < 0.001$). Inoltre, sono stati persi per coagulazione un numero significativamente minore di filtri anticoagulati con citrato (16.7% vs 53.5%). Anche l'incidenza di sanguinamento tendeva ad essere inferiore con citrato (RR 0.17, IC95% 0.03-1.04; $P = 0.06$), mentre il fabbisogno trasfusionale non era significativamente differente. Tre pazienti nel gruppo citrato hanno manifestato alcalosi metabolica e due hanno avuto ipocalcemia [82].

Il terzo studio ha randomizzato 48 pazienti con AKI, trattati con CVVH, a ricevere anticoagulazione con citrato o con eparina non frazionata. Sono stati esclusi i pazienti che richiedevano terapia anticoagulante sistemica per ragioni cliniche, ed i pazienti ad alto rischio di sanguinamento, o con grave coagulopatia, insufficienza circolatoria, insufficienza epatica, o ipocalcemia ($n = 12$). È stato analizzato un totale di 142 circuiti. L'eparina è stata somministrata sotto forma di un bolo di 3000-5000 UI seguito da un'infusione continua di 1500 UI/h regolata per ottenere un aPTT di 50-70 secondi. Il citrato (500 mmol/l) è stato titolato per ottenere un calcio ionizzato post-filtro tra 1.0-1.20 mg/dl (0.25-0.30 mmol/l). Né la sopravvivenza del circuito, né le cause di disconnessione del circuito di CVVH differivano significativamente tra i due gruppi. Tuttavia, il numero di sanguinamenti maggiori e la necessità di trasfusioni sono stati significativamente maggiori nel gruppo trattato con eparina. Due casi di alcalosi metabolica sono stati osservati nel gruppo eparina e due episodi di ipocalcemia nel gruppo citrato [83]. I risultati di due studi pubblicati dopo la data di cut-off per la nostra revisione di letteratura sono coerenti con la raccomandazione 5.3.2.2. [84] (full text) [85] (full text).

Un piccolo studio randomizzato cross-over ha comparato l'anticoagulazione con citrato rispetto ad eparina regionale in 10 pazienti sottoposti a CVVH. Entrambi i bracci di trattamento hanno presentato una vita relativamente breve del filtro (13 h per eparinizzazione regionale e 17 h per citrato) in assenza di differenze statisticamente significative. Non si è verificato alcun episodio di sanguinamento in nessuno dei 2 gruppi [86].

Nello studio randomizzato più ampio e più recente, 200 pazienti trattati con CVVH in post-diluizione sono stati randomizzati a ricevere come anticoagulazione citrato o eparina a basso peso molecolare, nadroparina. Ancora una volta, sono stati esclusi i pazienti con rischio di sanguinamento o cirrosi epatica. La nadroparina è stata somministrata in bolo di 2850 UI, seguito da 380 UI/h senza ulteriori controlli della coagulazione. Il citrato (500 mmol/l) è stato somministrato a un dose di 3 mmol per litro di flusso sangue, senza effettuare monitoraggio del calcio ionizzato post-filtro. Gli outcome primari erano rappresentati dalla sicurezza del trattamento, definita come l'assenza di eventi avversi che richiedessero l'interruzione dell'anticoagulante, e l'efficacia, definita come sopravvivenza del circuito. La sicurezza era significativamente migliore nel gruppo citrato poiché solo due pazienti in questo gruppo hanno richiesto una variazione del regime di anticoagulazione rispetto a 20 pazienti nel gruppo nadroparina ($P < 0.001$). Gli eventi avversi sono stati rappresentati da accumulo di citrato ($n = 1$) e coagulazione precoce a causa di violazioni del protocollo ($n = 1$) nel

gruppo citrato, e sanguinamento (n=16) o grave trombocitopenia (n=4) nel gruppo trattato con nadroparina. La sopravvivenza del circuito non differiva in modo significativo. Nel gruppo citrato è stata attuata una combinazione computerizzata delle soluzioni di reinfusione tamponate e non tamponate, e questo potrebbe spiegare perché l'alcalosi metabolica si è verificata più frequentemente nel gruppo nadroparina. Inaspettatamente, gli autori hanno anche riscontrato un maggiore recupero della funzione renale ed una sopravvivenza ospedaliera più elevata nel gruppo trattato con citrato. Tale risultato non era attribuibile a differenze nella gravità della malattia, nell'incidenza di sanguinamenti o nel fabbisogno trasfusionale, e richiede ulteriori studi [87].

In questi studi randomizzati le complicanze metaboliche sono state infrequenti. Negli studi osservazionali, la più frequente complicanza metabolica era rappresentata dall'alcalosi metabolica, che si è verificata fino al 50% dei pazienti [88] [89] [90]. In "surveys" o trials clinici su casistiche di elevata numerosità recentemente pubblicati, l'uso di anticoagulazione regionale con citrato è ancora limitato allo 0-20% dei pazienti/trattamenti [42] (full text) [43] (full text) [91].

Un'importante controindicazione all'utilizzo dell'anticoagulazione con citrato è rappresentata dalla grave compromissione della funzione epatica o da shock con ipoperfusione muscolare, entrambe condizioni a rischio di accumulo di citrato. Importanti riduzioni della clearance del citrato e livelli più bassi di calcio ionizzato sono stati riscontrati in pazienti con insufficienza epatica acuta o grave cirrosi epatica [92] [93] [94]. Questi pazienti sono stati esclusi in tutti gli studi clinici randomizzati. Nei pazienti a rischio è raccomandabile un monitoraggio particolarmente intensivo. Il rapporto tra calcio sistemico totale e calcio ionizzato sembra essere il migliore parametro per rilevare l'accumulo di citrato [95] [96], con un cut-off ottimale di 2.1 [97].

Un altro importante svantaggio dell'anticoagulazione con citrato che potrebbe influenzare la decisione di implementarlo nella pratica clinica routinaria, è la maggiore complessità della procedura, con rischio di complicanze metaboliche, e la necessità di rigorosi protocolli adattati alla pratica locale. Si raccomanda quindi l'uso di citrato come anticoagulante per la CRRT nei pazienti che non hanno shock o grave insufficienza epatica, ed in centri che hanno un protocollo ben definito per l'anticoagulazione con citrato.

L'eparina non frazionata rimane ancora l'anticoagulante più diffusamente utilizzato durante la CRRT [42] (full text) [43] (full text) [91] ed è per lo più somministrata come infusione pre-filtro, con grande variabilità nella dose prescritta. Nella definizione della dose di eparina si deve tener conto che il rapporto tra dose di eparina, aPTT, sopravvivenza del filtro e complicanze emorragiche è complesso [56] [98] [99] [100] [101] [102] (full text) [103] (full text), anche se è prassi comune misurare l'aPTT per ragioni di sicurezza e adattare il target al rischio di sanguinamento del paziente.

Solo due studi prospettici randomizzati di piccole dimensioni hanno confrontato l'anticoagulazione con eparina frazionata e a basso peso molecolare durante CRRT in pazienti con AKI e, quindi, non possono essere fatte raccomandazioni definitive. Il primo trial ha randomizzato 47 pazienti con AKI o sindrome da risposta infiammatoria sistemica sottoposti a CVVHDF al trattamento con eparina non frazionata, partendo con un bolo di 2000-5000 UI seguito da un'infusione di 10 UI/kg/h titolata ad un aPTT di 70-80 secondi, oppure al trattamento con dalteparina, somministrata come bolo di 20 UI/kg seguito da un'infusione di 10 UI/kg/h. La media di aPTT nel gruppo eparina era 79 secondi. Il livello medio di fattore anti-Xa, determinato in sei pazienti nel gruppo dalteparina, era 0.49 U/ml. Solo 37 degli 82 trattamenti presi in esame sono stati interrotti per coagulazione del filtro. Non è stata documentata alcuna differenza nella sopravvivenza del filtro (i filtri elet-

tivamente interrotti erano esclusi). La durata media del filtro era di 46.8 h nel gruppo dalteparina e 51.7 h nel gruppo eparina (NS). Tre pazienti in ciascun gruppo hanno presentato episodi di sanguinamento, senza alcuna differenza nella necessità di trasfusione tra i due gruppi. I costi giornalieri, compresi i test di coagulazione, erano superiori del 10% nel gruppo trattato con dalteparina [104].

Il secondo studio ha utilizzato un disegno crossover in 40 pazienti con normali parametri emocoagulativi trattati con CVVH in pre-diluizione. I pazienti trattati con eparina non frazionata hanno ricevuto un bolo di 30 UI/kg seguito da un'infusione continua di 7 UI/kg/h, titolata per ottenere un aPTT di 40-45 secondi. L'enoaparina è stata somministrata in bolo iniziale di 0.15 mg/kg seguita da un'infusione continua di 0.05 mg/kg/h, titolata per un livello di fattore anti-Xa di 0.25-0.30 U/ml. In 37 pazienti che hanno completato entrambi i bracci di trattamento, la vita del filtro era 21.7 h con eparina e 30.6 h con enoaparina (P=0.017). Una differenza simile è stata trovata nell'analisi "per-protocol". L'incidenza di sanguinamento è risultata modesta e non differiva tra i due anticoagulanti. La durata del filtro non aveva correlazione con l'aPTT o con il livello di fattore anti-Xa. I costi erano simili nei due gruppi [100]. Interessante notare che questi studi clinici non hanno trovato una correlazione tra livelli di inibitore del fattore Xa e la durata del filtro, mettendo in discussione il valore dell'inibitore del fattore Xa nel monitoraggio dell'efficacia [100] [105]. Tuttavia, se utilizzato per più di qualche giorno, tale monitoraggio potrebbe essere utile per rilevare l'accumulo. Anticoagulanti alternativi per la CRRT includono l'inibitore delle proteasi nafamostat e gli inibitori dell'aggregazione piastrinica, prostaciclina ed analoghi. Entrambi hanno una breve emivita e un basso PM, con il vantaggio teorico dell'eliminazione extracorporea e della riduzione dell'anticoagulazione sistemica. Il nafamostat non è disponibile negli Stati Uniti e in Europa; non esiste un antidoto specifico e presenta diversi effetti collaterali (agranulocitosi, iperkaliemia, reazioni anafilattiche) [72] [73] [74]. Gli studi che hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza del filtro durante CRRT con l'aggiunta di prostaglandine all'eparina rispetto all'eparina da sola sono scarsi e di limitata numerosità [106] [107] [108]. Tuttavia, le prostaglandine sembrano avere un'efficacia limitata se usate da sole, inducono ipotensione sistemica [109] [110] e sono costose. Il loro utilizzo durante CRRT non può quindi essere raccomandato.

5.3.3: Per i pazienti con aumentato rischio di sanguinamento che non effettuano terapia anticoagulante, si suggerisce quanto segue per effettuare l'anticoagulazione in corso di RRT:

5.3.3.1: Si suggerisce di utilizzare l'anticoagulazione regionale con citrato, piuttosto che non utilizzare alcuna terapia anticoagulante, in corso di CRRT nei pazienti che non presentano controindicazioni al citrato. (2C)

5.3.3.2: Si suggerisce di evitare l'eparinizzazione regionale in corso di CRRT nei pazienti con aumentato rischio di sanguinamento. (2C)

Razionale

Il rischio di sanguinamento è considerato elevato nei pazienti con sanguinamento recente (entro 7 giorni) o attivo, con traumi o interventi chirurgici recenti (in particolare trauma cranico e interventi di neurochirurgia), ictus recente, malformazioni arterovenose intracraniche o aneurismi, emorragie retiniche, ipertensione non controllata, o presenza di un catetere epidurale. In questi pazienti il beneficio della terapia anticoagulante non è maggiore del rischio di sanguinamento, per cui essi dovrebbero (almeno inizialmente) essere trattati

senza anticoagulazione o con una CRRT in anticoagulazione regionale con citrato.

Si suggerisce di eseguire una RRT senza anticoagulante nei pazienti con aumentato rischio di sanguinamento. Una possibile eccezione può essere fatta per i pazienti che non hanno controindicazioni per il citrato. In pazienti senza un aumento del rischio di sanguinamento sono stati eseguiti studi randomizzati che confrontano il citrato con l'eparina. Tuttavia, poiché il citrato determina un'anticoagulazione strettamente regionale, sembra ragionevole suggerire il suo utilizzo durante la CRRT anche nei pazienti con AKI con aumentato rischio di sanguinamento.

Un altro approccio per ottenere l'anticoagulazione regionale è l'eparinizzazione regionale che combina una dose di eparina pre-filtro, con l'obiettivo di un allungamento dell'aPTT nel circuito extracorporeo, e successiva neutralizzazione post-filtro con protamina, che mira a normalizzare l'aPTT sistemico. Questa procedura è stata descritta nell'emodialisi cronica e nella CRRT [54] [55] [108] [111] (full text) [112], ma non è stata studiata in modo approfondito. La procedura è poco maneggevole con difficoltà di titolazione poiché l'eparina ha un'emivita molto più lunga della protamina, con rischio di rebound. Inoltre, essa espone il paziente agli effetti collaterali sia dell'eparina (principalmente il rischio di HIT) che della protamina (principalmente anafilassi, disfunzione piastrinica, ipotensione e vasocostrizione polmonare con insufficienza ventricolare destra) [113] e pertanto non è raccomandata.

5.3.4: In un paziente con trombocitopenia indotta da eparina (HIT), l'eparina deve essere interrotta e si raccomanda di utilizzare inibitori diretti della trombina (come argatroban) o inibitori del fattore Xa (come danaparoid o fondaparinux) piuttosto che altri anticoagulanti o RRT senza anticoagulazione. (1A)

5.3.4.1: In un paziente con HIT che non presenti insufficienza epatica grave, si suggerisce di utilizzare durante la RRT l'argatroban piuttosto che altri inibitori della trombina o del fattore Xa. (2C)

Razionale

La HIT immunomediata è dovuta ad anticorpi diretti contro il complesso eparina-fattore piastrinico 4 e si verifica nell'1-3% dei pazienti esposti ad eparina. La sua principale complicanza clinica è lo sviluppo di trombocitopenia con o senza trombosi [66]. Nei pazienti con AKI sottoposti a CRRT la diagnosi deve pertanto essere sospettata anche in pazienti con ripetuti episodi di precoce coagulazione del filtro [114] (full text). La probabilità di avere HIT può essere prevista dal cosiddetto score delle 4T, che comprende il grado di trombocitopenia, i tempi di sviluppo di essa, la presenza di trombosi o di sintomi sistemici acuti, e la presenza di altre cause di trombocitopenia [115]. Se la HIT è probabile, tutte le eparine devono essere interrotte, comprese le eventuali soluzioni utilizzate per l'"heparin lock" del catetere per dialisi o di altri cateteri.

Per quanto riguarda la diagnosi e la gestione della HIT, il riferimento è rappresentato dalle recenti linee guida dell'ACCP [66] e dalle European Best Practice Guidelines per la dialisi cronica [63] (full text). Queste linee guida raccomandano l'uso di dosi terapeutiche di un anticoagulante alternativo non eparinico nei pazienti con forte sospetto di HIT. I candidati sono gli inibitori diretti della trombina lepirudina, argatroban o bivaliridin, o gli inibitori del fattore Xa antitrombina-dipendente, danaparoid o fondaparinux. Dati di farmacocinetica e linee guida per il dosaggio di questi anticoagulanti alternativi sono disponibili sia per l'IHD [64] [116] che per la CRRT [117].

L'argatroban è un inibitore diretto della trombina, viene eliminato dal fegato, ha un'emivita breve, e può essere monitorato con l'aPTT [118]. Un recente studio osservazionale sull'impiego dell'argatroban come anticoagulante durante la dialisi continua in 30 pazienti con AKI e HIT ha definito un'equazione per stabilire il dosaggio, sulla base di punteggi di gravità di malattia e dell'uso della clearance plasmatica del verde indocianina [119]. L'anticoagulazione regionale con citrato è stata utilizzata con dosi ridotte di argatroban o di altri anticoagulanti non eparinici nei casi in cui si sia verificato un sanguinamento. Tuttavia, non esistono pubblicazioni su questo tipo di trattamento.

Considerazioni nel paziente pediatrico

Protocolli standardizzati sia per l'eparina che per l'anticoagulazione regionale con citrato sono stati ben definiti nei pazienti pediatrici sottoposti a trattamento dialitico. Il "ppCRRT Registry Group" ha dimostrato che i protocolli con anticoagulazione basata su eparina e citrato hanno determinato una sopravvivenza sovrapponibile dei filtri in CRRT pediatrica, e l'utilizzo di entrambi gli anticoagulanti è chiaramente vantaggioso rispetto all'utilizzo degli schemi senza anticoagulante [120] (full text). Il principale vantaggio dell'anticoagulazione con citrato consiste nella prevenzione dell'anticoagulazione farmacologica sistemica, che può essere un problema in pazienti con insufficienza multiorgano e sepsi. Il calcio è un cofattore presente in entrambe le cascate, intrinseca ed estrinseca, della coagulazione. Il citrato agisce chelando il calcio libero, con inibizione della coagulazione sia nella via intrinseca che estrinseca. Il protocollo pediatrico con citrato più spesso studiato [120] (full text) [121] [122] utilizza come anticoagulante l'ACD-A (Anticoagulant Dextrose solution A, Baxter Healthcare, USA), che viene prescritto in base al flusso ematico nel circuito:

$$\text{Flusso ACD-A (ml/h)} = \text{Flusso sangue (ml/min} \cdot \text{min/h)} \cdot 1.5$$

L'ACD-A viene infuso tramite un rubinetto posto alla connessione tra catetere e circuito, raggiungendo in tal modo il circuito extracorporeo. Ipotizzando un flusso sangue prescritto di 200 ml/min, la velocità di somministrazione dell'ACD-A sarebbe di 300 ml/h. Il secondo aspetto del protocollo con citrato affronta la prevenzione dell'ipocalcemia sistemica indotta dal citrato fornendo al paziente un'infusione continua di cloruro di calcio (8 g di cloruro di calcio per litro di soluzione salina) tramite una linea centrale. La velocità di infusione di cloruro di calcio è proporzionale al flusso della pompa sangue:

$$\text{Cloruro di Calcio (ml/h)} = \text{Flusso di pompa sangue (ml/min} \cdot \text{min/h)} \cdot 0.6$$

Gli obiettivi dell'anticoagulazione regionale con citrato sono rappresentati dal mantenimento di valori di calcio ionizzato nel circuito tra 0.8 e 1.6 mg/dl (0.2 e 0.4 mmol/l) e di calcio ionizzato sistemico del paziente all'interno del normale intervallo fisiologico di 4.4-5.2 mg/dl (1.1-1.3 mmol/l). La concentrazione di calcio ionizzato nel circuito dipenderà quindi dalla regolazione della velocità di infusione del citrato, mentre la concentrazione sistemica di calcio ionizzato del paziente verrà regolata attraverso la modulazione dell'infusione di cloruro di calcio.

Raccomandazioni di ricerca

- Trials randomizzati dovrebbero confrontare l'eparina non frazionata con quella a basso peso molecolare durante l'IHD nei pazienti con AKI.
- Trials randomizzati dovrebbero confrontare l'eparina non frazionata con quella a basso peso molecolare durante la CRRT nei pazienti con AKI.
- Trials randomizzati dovrebbero confrontare il citrato con l'eparina non frazionata e con l'eparina a basso peso molecolare durante la CRRT nei pazienti con AKI.

- Studi futuri dovrebbero confrontare schemi di trattamento senza anticoagulante con i differenti protocolli anticoagulanti durante la CRRT.
- Outcomes di interesse per trials che testino differenti strategie di anticoagulazione con la RRT in corso di AKI sono gli end-point clinici, compreso il sanguinamento, il recupero della funzione renale, la mortalità, l'incidenza di HIT e surrogati come la sopravvivenza, l'efficienza del circuito di dialisi, le complicanze metaboliche e gli effetti sul sistema della coagulazione.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 31: profilo di evidenza di RCT che esaminano l'effetto del citrato vs eparina/nadroparina in CRRT per l'AKI.

Tabella supplementare 32: Tabella riassuntiva dei RCT che esaminano l'effetto del citrato vs eparina/nadroparina in CRRT per l'AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Capitolo 5.4: Accesso vascolare per la terapia sostitutiva renale nell'AKI

Un accesso vascolare funzionante è essenziale per un'adeguata RRT. I requisiti di base sono la garanzia di un flusso adeguato e costante con una bassa incidenza di complicanze. La maggior parte degli studi su cateteri tunnellizzati a permanenza per emodialisi sono stati condotti in pazienti in dialisi cronica. Per gli individui che necessitano di trattamento dialitico in acuto, le evidenze sui cateteri per dialisi sono limitate, ma vi è una letteratura più corposa sui cateteri venosi centrali (CVC) non da dialisi nei pazienti in terapia intensiva. Molte delle raccomandazioni per pazienti con AKI che necessitano di RRT sono basate, pertanto, su estrapolazioni di evidenze derivanti da cateteri tunnellizzati da dialisi oppure da CVC non tunnellizzati non da dialisi.

5.4.1: Si suggerisce di iniziare la RRT nei pazienti con AKI utilizzando un catetere per dialisi non tunnellizzato non cuffiato, piuttosto che un catetere tunnellizzato. (2D)

Razionale

Poiché la maggior parte delle infezioni da catetere ha un'origine cutanea, tunnellizzare il catetere sotto la cute con un sistema di ancoraggio sottocutaneo può ridurre il rischio di infezione. La tunnellizzazione aumenta anche la stabilità meccanica del catetere. D'altra parte, l'inserimento di un catetere tunnellizzato cuffiato (TCC) è una procedura complessa che richiede competenze specifiche (principalmente eseguita da chirurghi o radiologi interventisti), tempo e impegno (principalmente eseguita in sala operatoria o radiologia), per cui può potenzialmente ritardare l'inizio della RRT. La rimozione del TCC è inoltre tecnicamente più complessa.

Uno studio randomizzato ha confrontato l'uso iniziale di cateteri femorali tunnellizzati vs cateteri non tunnellizzati in 34 pazienti con AKI. In quattro pazienti (12%) il posizionamento del TCC non è andato a buon fine, per cui essi sono stati esclusi dall'analisi finale. Nei restanti 30 pazienti, in quelli con catetere tunnellizzato la procedura richiedeva maggior tempo ed era associata ad un maggior numero di ematomi femorali, ma anche a un minor numero di malfunzionamenti, di complicanze infettive e trombotiche e ad una sopravvivenza significativamente maggiore del catetere [123]. Le piccole dimensioni di questo studio

e l'assenza di un'analisi intention-to-treat precludono conclusioni definitive (Tabella Supplementare 33). Inoltre, l'utilizzo di cateteri tunnellizzati per iniziare il trattamento dialitico in acuto non è una pratica diffusa.

Sia le linee guida del "Centers for Disease Control" (CDC) per la prevenzione delle infezioni catetere-correlate che le linee guida KDOQI per l'accesso vascolare nei pazienti in emodialisi cronica raccomandano di utilizzare un catetere per dialisi cuffiato se è previsto un periodo abbastanza lungo (e.g., >1-3 settimane) di utilizzo dell'accesso vascolare temporaneo [124] [125]. In due recenti grandi studi randomizzati, la durata media della RRT in caso di AKI era di 12-13 giorni [42] (full text) [43] (full text). Questo probabilmente non giustifica il posizionamento già dall'inizio di un catetere tunnellizzato in tutti i pazienti con AKI che devono effettuare una RRT, mentre è giustificato l'utilizzo selezionato di cateteri tunnellizzati nei pazienti che richiedono una RRT prolungata.

Non può essere fatta nessuna raccomandazione per quanto riguarda la tempistica ottimale per sostituire un catetere non tunnellizzato non cuffiato con un accesso più permanente. Sembra ragionevole creare un accesso definitivo quando il recupero della funzione renale sia improbabile. La tempistica ottimale dovrebbe tener conto del maggior rischio di infezione con i cateteri non tunnellizzati, ma anche di questioni pratiche relative al posizionamento di un catetere tunnellizzato.

Nel corso degli anni sono state sviluppate diverse configurazioni del lume e della punta del catetere, senza nessun evidente vantaggio di uno rispetto all'altro. Il diametro esterno varia tra 11 e 14 French ed è ovvio che dimensioni maggiori riducano il rischio di un flusso ematico inadeguato. Al fine di fornire un adeguato flusso ematico e ridurre il rischio di ricircolo, la punta del catetere deve essere posizionata in una grande vena (vedi Raccomandazione 5.4.2). Ciò significa che la lunghezza ottimale è 12-15 cm per la vena giugulare interna destra, 15-20 cm per la vena giugulare interna sinistra, e 19-24 cm per la vena femorale [126] [127] [128].

Nella PD il catetere di Tenckhoff, un catetere morbido in silicone con una cuffia in poliestere, ha ridotto le complicanze precoci come la perforazione intestinale, l'emorragia massiva, o il *leakage*, ed è diventato lo standard. Ulteriori modifiche, tra cui l'utilizzo di cateteri a collo di cigno, a T scanalati, con la porzione intraperitoneale arricciata, con doppia cuffia, oppure l'inserimento dei cateteri attraverso il muscolo retto al posto della linea mediana, sono state apportate al fine di ridurre altre complicanze come la peritonite, l'infezione del tunnel o dell'exit site, l'estrusione della cuffia, l'ostruzione e le perdite di dialisato [129] [130]. Il posizionamento alla cieca è stato ampiamente sostituito dal posizionamento chirurgico o guidato da ecografia/fluoroscopia, dalla laparoscopia, o dalla peritoneoscopia [131] [132] [133]. La PD a flusso continuo impone la necessità di un efficiente catetere a doppio lume o di due cateteri separati con accessi il più possibile distanti [130]. Al di fuori dell'ambito pediatrico, non ci sono studi che abbiano esaminato in maniera specifica i cateteri peritoneali nel contesto dell'AKI.

5.4.2: Quando si sceglie una vena per il posizionamento di un catetere per dialisi in pazienti con AKI, considerare la seguente scala di preferenze (senza grading):

- Prima scelta: vena giugulare destra;
- Seconda scelta: vena femorale;
- Terza scelta: vena giugulare sinistra;
- Ultima scelta: vena succlavia, preferibilmente dal lato dominante

Razionale

Anche se generalmente è associata con la più bassa incidenza di complicanze infettive, le linee guida CDC così come le linee guida KDOQI raccomandano di evitare la vena succlavia come accesso vascolare per la RRT [124] [125], in quanto può portare a stenosi venosa centrale e compromettere il successivo accesso permanente. Questa raccomandazione è derivata principalmente da dati osservazionali in pazienti con ESRD che mostrano una maggiore incidenza di stenosi venosa centrale con cateteri per dialisi in succlavia piuttosto che in giugulare [134] [135]. D'altra parte, la stenosi venosa centrale è stata descritta anche dopo cateterismo giugulare [136] [137] (full text). Il contatto del catetere con la parete del vaso è considerato un evento primario per l'avvio di trombosi del catetere e stenosi. I cateteri in vena giugulare interna destra hanno un decorso rettilineo nella vena brachiocefalica destra e nella vena cava superiore e, quindi, hanno il minimo contatto con la parete del vaso. Un catetere inserito attraverso la vena succlavia o la vena giugulare sinistra ha una o più angolazioni e questo spiega il più alto rischio di contatto con la parete vasale e di trombosi/stenosi con i cateteri in succlavia rispetto ai cateteri giugulari [134] [135] e dei cateteri giugulari posizionati a sinistra rispetto a quelli posizionati a destra [138] [139] [140]. La vena succlavia dovrebbe pertanto essere considerata l'ultima scelta per l'inserimento di un catetere da dialisi in pazienti con AKI, soprattutto quando il rischio di un mancato recupero della funzione renale è consistente. Rimane poco chiaro se questa raccomandazione debba essere estesa anche alla vena giugulare sinistra. Nei pazienti in cui la vena succlavia rimane l'unica opzione disponibile, si dovrebbe preferire il lato dominante, al fine di risparmiare il lato non dominante per un eventuale futuro accesso definitivo.

Poiché si dovrebbe evitare la vena succlavia, le restanti opzioni sono le vene giugulari e femorali. Si ritiene che l'uso di cateteri femorali sia associato con il più alto rischio di infezione e l'indicazione ad evitare le linee femorali è presente in molte "central line bundles", interventi combinati che mirano a ridurre l'incidenza di batteriemie catetere-correlate [141]. Tale problematica è stata studiata in un trial randomizzato, multicentrico, valutato in cieco, a gruppi paralleli di 750 pazienti con AKI, in cui veniva confrontato il sito femorale con il sito giugulare per il primo inserimento di catetere per RRT. L'ecografia è stata raramente utilizzata, e questo probabilmente spiega il tasso leggermente superiore di fallimento da un lato e di cross-over nel gruppo giugulare. Anche la frequenza di comparsa di ematoma era più elevata nel gruppo giugulare. In entrambi i gruppi, il 20% dei cateteri erano impregnati di antisettico. La durata media di permanenza dei cateteri è stata di 6.2 giorni per il gruppo femorale e di 6.9 giorni per il giugulare. Le principali cause di rimozione del catetere erano il decesso o la presenza non più necessaria del catetere. L'incidenza di colonizzazione del catetere alla rimozione (end-point primario) non era significativamente differente tra il gruppo femorale e giugulare. Quando stratificati in base all'indice di massa corporea (BMI), quelli nel più basso terzile di BMI hanno avuto una maggiore incidenza di colonizzazione con il catetere giugulare, mentre quelli nel più alto terzile di BMI hanno avuto il più alto tasso di colonizzazione con i cateteri femorali. L'incidenza di batteriemia non differiva tra i due gruppi (2.3 per 1000 giorni di catetere per la giugulare e 1.5 per 1000 giorni di catetere per la femorale), ma lo studio non è stato disegnato per questo end-point. Queste considerazioni si applicano anche alle complicanze trombotiche (Tabella Supplementare 34) [142]. Il malfunzionamento è un altro problema che deve essere considerato nella scelta tra accesso vascolare giugulare e femorale. Studi osservazionali mostrano un maggior numero di malfunzionamenti ed una sopravvivenza più breve per i cateteri da dialisi femorali piuttosto che giugulari [143] [144] [145] e un maggior numero di malfunzionamenti con i cateteri giugulari sinistri rispetto ai destri [146]. È stato riportato come il ricircolo sia più frequente con i cateteri femorali rispetto ai cateteri per dialisi in succlavia o in giugulare, soprattutto con l'utilizzo di cateteri femorali più corti [126] [127]. Un'analisi secondaria dello studio mul-

ticentrico francese non ha dimostrato una differenza di disfunzione tra cateteri giugulari e femorali nell'analisi intention-to-treat. Tuttavia, un'analisi separata dei cateteri giugulari di destra e di sinistra ha mostrato la tendenza ad una maggiore disfunzione dei cateteri femorali rispetto ai giugulari destri, ma una disfunzione significativamente maggiore dei cateteri giugulari sinistri rispetto ai cateteri femorali [147].

Un altro punto da considerare è che ad ogni paziente che ha la possibilità di ricevere un trapianto renale non dovrebbe essere posizionato un catetere femorale per evitare la stenosi della vena iliaca, a cui viene anastomizzata la vena del rene trapiantato [125]. La presenza di un catetere femorale riduce anche la mobilizzazione del paziente, soprattutto quando la RRT è continua.

In sintesi, la vena giugulare destra sembra essere la scelta migliore per l'inserimento di un catetere da dialisi. I cateteri femorali sono preferiti ai cateteri in vena giugulare sinistra a causa del ridotto malfunzionamento, e la vena succlavia dovrebbe essere considerata solo un'opzione di riserva. È evidente che le caratteristiche individuali del paziente possono richiedere di modificare questo ordine di preferenze. L'inserimento del catetere deve essere eseguito aderendo strettamente alle strategie di controllo delle infezioni, comprese le massime precauzioni di barriera sterile (mascherina, camice, guanti e grandi teli sterili) e la disinfezione della cute con clorexidina al 2% [124] [148] [149].

5.4.3: Si raccomanda di utilizzare la guida ecografica per l'inserimento del catetere da dialisi. (1A)

Razionale

Per diversi decenni le tecniche che comportano l'utilizzo di punti di riferimento anatomici sono state il cardine tradizionale di accesso al sistema venoso centrale. Utilizzare la tecnica dei punti di riferimento "alla cieca" non è privo di morbilità e mortalità significative. Le complicanze del cateterismo venoso centrale comprendono la puntura arteriosa (0.5-6%), l'ematoma (0.1-4.4%), l'emotorace (0.4-0.6%), lo pneumotorace (0.1-3.1%), e fino al 10-20% dei tentativi di inserimento sono senza successo [150] [151] (full text). In considerazione delle loro grandi dimensioni, il rischio di complicanze per i cateteri da dialisi potrebbe essere ancora più alto. Due meta-analisi hanno affrontato il ruolo dell'ecografia bidimensionale real-time per l'incannulazione venosa centrale, concludendo che, rispetto alla metodica di riferimento, l'accesso venoso con guida ecografica aumenta la probabilità di successo e riduce il rischio di complicanze, la necessità di tentativi multipli di posizionamento del catetere ed il tempo richiesto per la procedura. Il vantaggio appare più pronunciato per la vena giugulare, mentre le evidenze sono scarse per la succlavia e per la vena femorale [152] [153]. Grandi studi randomizzati successivi hanno confermato la superiorità della guida ecografica [154] (full text) [155]. Trials che valutano il posizionamento di cateteri per dialisi in pazienti con ESRD, molti dei quali con disegno osservazionale, portano ad una conclusione simile [156] [157] (full text) [158] [159] (full text) [160] [161] (full text) [162]. Anche le linee guida KDOQI per l'accesso vascolare raccomandano l'inserimento eco-assistito dei cateteri venosi centrali [125].

5.4.4: Si raccomanda di eseguire una radiografia del torace subito dopo il posizionamento e prima del primo utilizzo di un catetere per dialisi in vena giugulare interna o succlavia. (1B)

Razionale

I cateteri da dialisi non cuffiati non tunnellizzati sono semirigidi. La loro punta non dovrebbe risiedere nelle cavità atriali a causa del rischio di perforazione e tamponamento cardiaco. D'altra parte, anche una posizione troppo alta nella vena brachiocefalica, soprattutto con cateteri in succlavia e a sinistra, dovrebbe essere evitata, perché permette un contatto stretto tra la punta del catetere e la parete del vaso, che può portare a disfunzione del catetere e trombosi del vaso [139] [163] [164]. La corretta posizione della punta di un catetere semirigido per dialisi è alla giunzione della vena cava superiore con l'atrio destro, permettendo così al catetere di funzionare in parallelo con l'asse lungo della vena cava superiore. I cateteri tunnellizzati sono solitamente più morbidi e possono essere posizionati nell'atrio destro, permettendo così un maggior flusso di sangue [163].

Per confermare la corretta posizione e valutare le potenziali complicanze, una radiografia del torace viene convenzionalmente eseguita dopo la procedura. Anche se l'uso di questa procedura è stata dibattuta dopo il posizionamento di un CVC senza complicanze, gli elevati flussi utilizzati durante la RRT e la somministrazione di anticoagulanti richiedono una conferma della corretta posizione del catetere prima di iniziare il trattamento dialitico [125]. Deve tuttavia essere ricordato che nessuno dei punti di riferimento radiografici (la carena, l'angolo tracheo-bronchiale di destra, etc) che vengono utilizzati per escludere la posizione intra-atriale della punta è affidabile al 100% [163] [164]. L'ecocardiografia potrebbe essere un altro strumento per confermare la corretta posizione del catetere [165].

5.4.5: Si suggerisce di non utilizzare antibiotici topici sul sito di inserzione di un catetere da dialisi non tunnellizzato in pazienti in terapia intensiva con AKI che richiedono RRT. (2C)

Razionale

L'incidenza di batteriemia catetere-correlata può essere ridotta mediante l'attuazione di programmi educazionali denominati "central-line bundles", che sottolineano l'importanza dell'igiene delle mani, di tutti i sistemi di barriera possibili da utilizzare al momento dell'inserzione, della disinfezione della cute con clorexidina, della scelta ottimale del sito di inserzione e della rivalutazione quotidiana della necessità di linee di infusione [141]. Per istruzioni dettagliate sulla gestione del catetere si rimanda alle linee guida pubblicate [124] [125] [148] [149]. Queste linee guida raccomandano anche di non utilizzare cateteri da dialisi per applicazioni diverse dalla RRT, tranne che in situazioni di emergenza [124].

Una recente meta-analisi di cinque RCT ha confermato che gli antibiotici topici (soprattutto la mupirocina) riducono il rischio di batteriemia, di infezioni dell'exit-site, della necessità di rimozione del catetere e dell'ospedalizzazione per infezione in pazienti con ESRD [166]. La maggior parte dei cateteri inclusi negli studi erano tunnellizzati. Tuttavia, le linee guida CDC, National Health Service e Infectious Diseases Society of America raccomandano fortemente di non utilizzare le pomate antibiotiche per la cura dei CVC per la loro capacità di promuovere le infezioni fungine e l'antibiotico resistenza [124] [148] [149]. Per i pazienti con AKI che sono trattati in terapia intensiva sembra ragionevole seguire quest'ultima raccomandazione. Non può essere data nessuna raccomandazione per i pazienti con AKI che vengono trattati al di fuori di una terapia intensiva.

5.4.6: Si suggerisce di non utilizzare il lock con antibiotici per la prevenzione delle infezioni catetere-correlate di cateteri per dialisi non tunnellizzati in pazienti con AKI che richiedono RRT. (2C)

Razionale

Quattro meta-analisi hanno valutato l'efficacia di diverse soluzioni antibiotiche per il lock del catetere in pazienti in dialisi cronica e hanno concluso che queste riducono significativamente le infezioni catetere-correlate. I limiti sono rappresentati dalla qualità complessivamente moderata dei trials e il breve follow-up che non consente di escludere lo sviluppo di resistenze [166] [167] [168] (full text) [169] (full text). Tuttavia, le linee guida CDC, National Health Service, e Infectious Diseases Society of America raccomandano fortemente di non utilizzare di routine le soluzioni antibiotiche per il lock dei CVC a causa della loro capacità di promuovere infezioni fungine, di sviluppare antibiotico resistenza e della loro tossicità sistemica [124] [148] [149]. Alcune eccezioni sono i cateteri a lungo termine cuffiati e tunnellizzati con una storia di ripetute infezioni catetere-correlate, nonostante la massima aderenza alla tecnica antisettica [124] [149], pazienti con limitate possibilità di accesso venoso e storia di infezioni catetere-correlate ricorrenti, o pazienti con elevato rischio di gravi sequele conseguenti a batteriemie catetere-correlate [148].

Considerazioni nel paziente pediatrico

La maggior parte delle linee guida per gli adulti sono applicabili anche ai bambini. La sopravvivenza funzionale del circuito di CRRT nei bambini è favorita da un maggior calibro dei cateteri, che deve essere adattato alle dimensioni del paziente (Tabella 5.4) [170]. Dati recenti del Prospective Pediatric CRRT Registry group mostrano che i cateteri in giugulare interna possono essere associati con una più lunga sopravvivenza funzionale del circuito CRRT, rispetto agli accessi in femorale e succlavia [171]. Inoltre, il Prospective Pediatric CRRT Registry group ha dimostrato una sopravvivenza del circuito estremamente scarsa con due cateteri a lume singolo 5 Fr; questi cateteri devono pertanto essere evitati. Un futuro accesso vascolare permanente sotto forma di fistola arterovenosa o protesi nei pazienti che sviluppano una CKD può essere compromesso se l'accesso vascolare in acuto viene posizionato in vena succlavia. I clinici devono quindi considerare le potenziali esigenze di accesso vascolare a lungo termine dei pazienti che potrebbero sviluppare CKD, soprattutto nei bambini che hanno dimostrato un'eccellente sopravvivenza a lungo termine con la CKD e l'ESRD [172] (full text).

L'analisi di un database pediatrico (1989-1999) ha dimostrato che i cateteri di Tenckhoff per PD posizionati chirurgicamente inducono meno complicanze rispetto ai cateteri più rigidi

Tabella 4. Tabella 5.4 Dimensioni del catetere e dei pazienti.

Dimensioni del paziente	Dimensioni del catetere	Sito di inserimento
Neonato	Doppio lume 7F	Arteria o vena femorale
3-6 kg	Doppio o triplo lume 7F	Vena giugulare, succlavia, o femorale
6-30 kg	Doppio lume 8F	Vena giugulare, succlavia, o femorale
>15 kg	Doppio lume 9F	Vena giugulare, succlavia, o femorale
>30 kg	Doppio lume 10F o triplo lume 12F	Vena giugulare, succlavia, o femorale

Ristampato da Bunchman TE, Brophy PD, Goldstein SL. Technical considerations for renal replacement therapy in children. Semin Nephrol 2008; 28: 488-492 [687], copyright 2008, with permission from Elsevier; accesso:(www.seminarsinnephrology.org/)

(with the permission of Kidney International)

posizionati per via percutanea [173]. Una più recente analisi retrospettiva con controlli storici segnala che, rispetto ai cateteri di Tenckhoff posizionati chirurgicamente, l'utilizzo di un catetere più flessibile per l'inserzione percutanea può permettere di ottenere una sopravvivenza del catetere e una percentuale di complicanze comparabili [174].

Raccomandazioni di ricerca

- Determinare se l'uso iniziale di un catetere tunnellizzato vs non tunnellizzato per la RRT in pazienti con AKI comporti dei benefici sulla funzione del catetere e sulle complicanze catetere-correlate, comprese le infezioni e il numero di procedure aggiuntive di accesso vascolare.
- Sviluppare migliori mezzi per predire la necessità di un accesso vascolare a lungo termine e di migliori metodi per selezionare la sede di accesso nei singoli pazienti bilanciando i diversi rischi e benefici.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 33: Tabella riassuntiva dei trials RCT che esaminano l'effetto del posizionamento dell'accesso vascolare con cateteri tunnellizzati rispetto ai cateteri non-tunnellizzati nei pazienti con AKI.

Tabella supplementare 34: Tabella riassuntiva dei trials RCT che esaminano l'effetto del posizionamento di cateteri in sede giugulare vs femorale nei pazienti con AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Capitolo 5.5 Membrane dialitiche per la terapia sostitutiva renale nell'AKI

I dializzatori semipermeabili a fibre cave sono usati come standard di terapia sia per la clearance dei soluti che per l'ultrafiltrazione nei trattamenti di dialisi intermittente (IHD) e continua (CRRT). La composizione delle membrane e le caratteristiche di clearance variano tra i diversi dializzatori disponibili in commercio. Poiché non esistono studi randomizzati tali da fornire raccomandazioni definitive a favore di un particolare tipo di dializzatore, le caratteristiche ed i potenziali effetti collaterali di ogni tipo di membrana richiedono di essere considerati.

5.5.1: Si suggerisce di usare dializzatori con una membrana biocompatibile sia per la IHD che per la CRRT in pazienti con AKI. (2C)

Razionale

I dializzatori a fibre cave semipermeabili rappresentano attualmente lo standard di terapia per i pazienti con AKI nei trattamenti IHD e CRRT. Tutte le membrane di dialisi inducono un certo grado di attivazione dei componenti ematici, fenomeno noto come bioincompatibilità [175]. Le membrane di dialisi di vecchia generazione, composte da cuprophan o cellulosa non modificata, erano più bioincompatibili e potevano potenzialmente causare una "reazione da membrana di dialisi", mediata da attivazione del complemento, rilascio di mediatori proinfiammatori, e stress ossidativo. Questa reazione si manifestava clinicamente con ipotensione acuta, vasodilatazione, leucopenia, ipossia e febbre [176] [177] (full text) [178] [179] [180] [181]. Più recentemente, sono state sviluppate membrane di cellulosa modificata (sostituzione dei gruppi idrossile) e membrane sintetiche composte da polia-

cronitrile, polisulfone o polimetilmetacrilato. Queste “membrane biocompatibili” (o membrane meno bioincompatibili) inducono una minor attivazione del complemento, minore rilascio di citochine, e riducono lo stress ossidativo [181] [182]. Studi recenti suggeriscono che l'attivazione piastrinica potrebbe anche essere coinvolta nel fenomeno della bioincompatibilità [182] [183] [184].

Un'altra caratteristica delle membrane che potrebbe avere importanza clinica è la permeabilità, che in linea generale divide le membrane in “membrane a basso flusso” (low flux) e “membrane ad alto flusso” (high flux); quest'ultime hanno pori più grandi e, pertanto, sono potenzialmente in grado di eliminare soluti a maggiore peso molecolare. È stato oggetto di molti studi clinici se la bioincompatibilità e la permeabilità delle membrane avessero rilevanza clinica in corso di AKI. Una recente meta-analisi di 10 studi randomizzati o “quasi-randomizzati” e controllati, condotta in 1100 pazienti, non ha permesso di stabilire alcun vantaggio nell'utilizzo di membrane biocompatibili o “high flux” [185]. Da notare come gli autori abbiano scelto di includere le membrane di cellulosa modificata nel gruppo delle membrane bioincompatibili, sebbene altri autori considerino queste membrane biocompatibili. Quando le membrane sintetiche sono state confrontate con il cuprophane, c'era una tendenza verso una riduzione della mortalità con l'impiego delle membrane sintetiche. Questa meta-analisi, inoltre, non ha valutato gli effetti di diverse composizioni di membrana sulle complicanze più immediate come l'ipotensione acuta o la febbre. Di conseguenza, si concorda con le conclusioni degli autori che l'uso sia di una membrana biocompatibile che di una membrana di acetato di cellulosa modificata possa essere appropriato.

Recenti osservazioni hanno messo in evidenza specifici effetti collaterali potenzialmente legati all'utilizzo di determinate membrane da dialisi. La sindrome da rilascio di bradichinina è stata osservata all'inizio delle CRRT con membrane AN-69 non modificate [186]. La sindrome da rilascio di bradichinina è caratterizzata da ipotensione acuta e congestione vascolare polmonare. La sindrome è di solito autolimitata ed è pH-dipendente, e quindi più evidente nei pazienti con grave acidosi. Inoltre, effettuare il priming del circuito con sacche di sangue da trasfusione (che ha un pH acido e contiene una grande quantità di citrato, in grado di indurre ipocalcemia) può indurre la sindrome da rilascio di bradichinina. È stato pubblicato come diversi provvedimenti sono in grado di prevenire o attenuare questa sindrome, compresa la HF a bilancio zero per normalizzare il pH ed il calcio del sangue di priming [187], o una manovra di bypass in cui, durante la manovra di connessione, il sangue di priming viene infuso al paziente invece che nel circuito, mentre la soluzione fisiologica utilizzata come priming viene scartata [188]. Infine, una tipologia di sindrome da rilascio di bradichinina è stata riportata nei pazienti in IHD con membrane AN-69 e trattati con ACE-I [189] [190] [191], farmaci che prevengono la conversione della bradichinina, e quindi prolungano la risposta ipotensiva indotta dal contatto del sangue a pH acido con la membrana AN-69. Tuttavia, altri autori hanno messo in dubbio questa possibile interazione [187] [188]. In ogni caso, i clinici dovrebbero tenere presente il potenziale rischio di sindrome da rilascio di bradichinina se una membrana AN-69 non modificata è impiegata per la RRT, specialmente nei pazienti con acidosi o in quelli trattati con ACE-I. La neutralizzazione dell'elettronegatività della membrana AN-69, attraverso il rivestimento con polietileneimina, riduce significativamente la generazione di bradichinina [192].

Rimane ancora molto controverso se le membrane di dialisi convenzionali siano in grado di influenzare gli outcome clinici in pazienti con sepsi attraverso la rimozione di mediatori dell'infiammazione. Finché non saranno disponibili ulteriori evidenze, l'utilizzo delle RRT per trattare la sepsi dovrebbe essere considerato sperimentale.

Raccomandazioni di ricerca

- Ricerche future dovrebbero valutare l'impatto della clearance delle medie molecole con le membrane high-flux e/o attraverso l'adsorbimento sull'outcome del paziente settico. Il gruppo di confronto dovrebbe comprendere pazienti con sepsi che non ricevono un trattamento extracorporeo (in assenza di AKI) o pazienti trattati con RRT convenzionale (in presenza di AKI).
- L'impatto potenziale della composizione della membrana del dializzatore (materiale, permeabilità, etc) sugli outcome dei pazienti con AKI non è ancora chiaro a causa delle dimensioni relativamente ridotte degli studi. Sarebbe utile condurre studi di maggiori dimensioni che confrontino diverse membrane e che pongano l'attenzione su outcome centrati sul paziente includendo la sopravvivenza, il recupero della funzione renale e l'utilizzo delle risorse.

Capitolo 5.6 Modalità di RRT in pazienti con AKI

Non vi è attualmente consenso sulla modalità ottimale di RRT da utilizzare nei pazienti con AKI. Nella pratica clinica corrente, la scelta iniziale della modalità di RRT si basa principalmente sulla disponibilità e l'esperienza con uno specifico trattamento e sullo stato emodinamico del paziente. Il passaggio da una CRRT ad una IHD è frequente e per lo più determinato dalle condizioni emodinamiche del paziente o da problemi di coagulazione. L'esperienza con la PD nei pazienti con AKI è limitata, fatta eccezione per l'ambito pediatrico e per realtà con risorse sanitarie limitate.

5.6.1: Nei pazienti con AKI utilizzare le RRT continue o intermittenti in maniera complementare. (Senza grading)

Razionale

Le modalità attuali di RRT nei pazienti con AKI includono la IHD, la CRRT e la DP. Una panoramica delle diverse modalità di RRT e le caratteristiche operative più frequentemente utilizzate sono illustrate nella Tabella 5.5.

Tabella 5. Tabella 5.5 Caratteristiche operative delle differenti modalità di RRT per l'AKI (dati riferiti ad un paziente di 70 kg).

	SCUF	CVVH	CVVHD	CVVHDF	PD	SLED	IHD
Flusso sangue (ml/min)	100-200	150-250	150-250	150-250	N/A	100-300	200-300
Meccanismo predominante per il trasporto dei soluti	convezione	convezione	diffusione	diffusione + convezione	diffusione	diffusione	diffusione
Ultrafiltrato (ml/h)	100-300	1500-2000	variabile	1000-1500	variabile	variabile	variabile
Flusso dialisato (ml/h)	0	0	1500-2000	1000-1500	1-2 l per scambio	100-300 ml/min	300-500 ml/min
Volume effluente (l/d)	2-8	36-48	36-48	36-72	24-48	N/A	N/A
Soluzione di reinfusione per bilancio zero (ml/h)	0	1500-2000	0	1000-1500	0	0	0
Clearance Urea (ml/min)	1-5	25-33	25-33	25-33	variabile	80-90	variabile

CVVH, emofiltrazione venovenosa continua; CVVHD, emodialisi venovenosa continua; CVVHDF, emodiafiltrazione venovenosa continua; IHD, emodialisi intermittente; N/A, non applicabile; DP, dialisi peritoneale; SCUF, ultrafiltrazione lenta continua; SLED, dialisi lenta a bassa efficienza.

(with the permission of Kidney International)

Dopo l'introduzione della CRRT nella pratica clinica nei primi anni '80, il suo utilizzo nei pazienti critici con AKI è andato costantemente aumentando [193] [194] [195]. I vantaggi teorici della CRRT rispetto all'IHD sono: la rimozione più lenta di liquidi, con conseguente maggiore stabilità emodinamica e miglior controllo del bilancio idrico; il controllo più lento della concentrazione dei soluti, che consente di evitare ampie fluttuazioni e shift di liquidi (minor rischio di indurre o peggiorare l'edema cerebrale); la grande flessibilità (possibilità di adattare in qualsiasi momento il trattamento alle necessità del paziente); la possibilità di eseguire il trattamento con macchine relativamente semplici e *user-friendly*, permettendo agli infermieri di terapia intensiva di monitorare il trattamento. Gli svantaggi includono la necessità di immobilizzazione, l'uso in continuo di anticoagulanti, il rischio di ipotermia e, in alcuni contesti, costi più elevati. I principali vantaggi della IHD sulla CRRT sono invece la rimozione veloce delle tossine e il periodo di trattamento limitato, che consente di utilizzare i periodi di intervallo tra i trattamenti per interventi diagnostici e terapeutici. L'IHD può pertanto essere il trattamento di scelta per quei pazienti in cui sia richiesta la rimozione immediata di piccoli soluti, come in caso di iperkaliemia grave, alcuni casi di avvelenamento ed in corso di sindrome da lisi tumorale. Trattamenti ibridi, come la SLED, possono condividere alcuni dei vantaggi di entrambe le metodiche senza presentarne i relativi svantaggi (Tabella 5.6).

Diversi studi randomizzati hanno confrontato la CRRT e l'IHD in pazienti con AKI. La meta-analisi più completa è stata effettuata dalla Cochrane Collaboration, analizzando 15 RCT per un totale di 1550 pazienti con AKI. Tale analisi ha concluso che nei pazienti critici con AKI trattati con CRRT o IHD i risultati erano simili per mortalità ospedaliera (RR 1.01, IC95% 0.92-1.12; n=1245), mortalità in ICU (RR 1.06, IC95% 0.90-1.26; n=515), tempi di degenza ospedaliera (deviazione media -6.1; IC95% da -26.45 a -14.25; n=25), e recupero della funzione

Tabella 6. Tabella 5.6 Vantaggi teorici e svantaggi di CRRT, IHD, SLED e PD.

Modalità	Quadro clinico del paziente con AKI	Vantaggi	Svantaggi
IHD	Emodinamicamente stabile	Rimozione rapida di tossine e sostanze a basso peso molecolare Permette l'interruzione per eseguire procedure diagnostiche e terapeutiche Ridotta esposizione alla terapia anticoagulante Costi inferiori rispetto alla CRRT	Ipotensione in caso di rapida rimozione dei liquidi Sindrome da disequilibrio con il rischio di edema cerebrale Tecnicamente più complessa con necessità di competenze specifiche
CRRT	Emodinamicamente instabile Pazienti ad aumentato rischio di ipertensione endocranica	Rimozione continua di tossine Stabilità emodinamica Facile controllo del bilancio idrico Nessun aumento della pressione endocranica indotto dal trattamento Monitors <i>user-friendly</i>	Più lenta clearance delle tossine Necessità di anticoagulazione prolungata Immobilizzazione del paziente Ipotermia Aumento dei costi
SLED	Emodinamicamente instabile	Rimozione lenta di volumi e soluti Stabilità emodinamica Permette l'interruzione per eseguire procedure diagnostiche e terapeutiche Ridotta esposizione alla terapia anticoagulante	Più lenta clearance delle tossine Tecnicamente più complessa con necessità di competenze specifiche
DP	Emodinamicamente instabile Coagulopatia Difficoltà di accesso Pazienti ad aumentato rischio di ipertensione endocranica Contesti con scarse risorse sanitarie	Tecnicamente semplice Stabilità emodinamica No anticoagulante Non richiede accesso vascolare Costo inferiore Rimozione graduale delle tossine	Clearance inadeguata nei pazienti ipercatabolici Perdita di proteine Scarso controllo della rimozione di liquidi Rischio di peritonite Iperglicemia Richiede cavità peritoneale intatta Riduce il movimento diaframmatico, con potenziali problemi respiratori

CRRT, terapia sostitutiva renale continua; IHD, emodialisi intermittente; PD, dialisi peritoneale; SLED, dialisi lenta a bassa efficienza.

(with the permission of *Kidney International*)

renale (assenza di necessità di dialisi alla dimissione) nei sopravvissuti (RR 0.99, IC95% 0.92-1.07; n=161) [196]. Risultati analoghi sono stati riportati da altre meta-analisi [197] [198]. I singoli studi hanno utilizzato definizioni differenti di AKI ed erano sottodimensionati. La maggior parte degli studi ha escluso i pazienti con ipotensione o ha massimizzato gli sforzi per migliorare la tolleranza emodinamica all'IHD. L'elevata frequenza di crossover tra le modalità di trattamento complica ulteriormente l'analisi dei risultati. Inoltre, in alcuni dei trials, i pazienti in IHD sono stati trattati con membrane a scarsa biocompatibilità e la dose di trattamento non era standardizzata. Un successivo RCT, non incluso nelle meta-analisi della Cochrane, ha documentato *outcomes* analoghi [199] (full text). Due studi recenti, limitati a singole regioni geografiche, hanno evidenziato costi ridotti con l'IHD rispetto alla CRRT [200] [201]. Tuttavia, l'analisi degli aspetti economici eseguita in uno studio osservazionale multicentrico multinazionale ha documentato una notevole eterogeneità nei costi della IHD e della CRRT, e ha concluso che la terapia potrebbe essere più o meno costosa a seconda delle pratiche locali, specialmente riguardo l'impiego di personale [202] (full text).

Alcuni grandi studi osservazionali, che includevano tutti i pazienti sottoposti a RRT, indicano nella CRRT un predittore indipendente di recupero renale tra i pazienti sopravvissuti ad un episodio di AKI [203] [204] [205]. Tali evidenze, tuttavia, non sono sufficienti a chiarire del tutto l'impatto della scelta della terapia su questo specifico outcome. Saranno necessari ulteriori studi prospettici opportunamente disegnati per affrontare questo problema.

In conclusione, nessuna RRT può essere considerata ideale per tutti i pazienti con AKI. I clinici dovrebbero essere consapevoli dei pro e contro delle diverse metodiche RRT, adeguando il trattamento alle necessità, potenzialmente in evoluzione, dei singoli pazienti. Oltre alle caratteristiche del singolo paziente, l'esperienza specifica e le risorse disponibili possono essere importanti nel determinare la scelta finale.

5.6.2: Si suggerisce di utilizzare la CRRT, piuttosto che la RRT intermittente standard, in tutti i pazienti emodinamicamente instabili. (2B)

Razionale

Molti clinici preferiscono la CRRT nei pazienti critici con AKI e grave instabilità emodinamica, a causa di una migliore tolleranza emodinamica dovuta alla più lenta rimozione di volume ed all'assenza di shift di liquidi indotti dalla rimozione rapida dei soluti. La meta-analisi Cochrane non ha potuto dimostrare differenze significative nel numero di pazienti con instabilità emodinamica (comunque definita con criteri non ottimali) (RR 0.48, CI 95% 0.10-2.28; n=205) o con ipotensione (variamente definita) (RR 0.92; IC95% 0.72-1.16; n=514). D'altra parte, la pressione arteriosa media alla fine del trattamento era significativamente superiore con la CRRT rispetto all'IHD (differenza media 5.35, IC95% 1.41-9.29; n=112), e il numero di pazienti che avevano richiesto un incremento della terapia con vasopressori era significativamente più basso con la CRRT rispetto all'IHD (RR 0.49, IC95% 0.27-0.87; n=149) [196]. In generale, il numero di pazienti inclusi in questi studi sulla tolleranza emodinamica delle metodiche di RRT rimane limitato, e nessuno dei trials disponibili ne ha esaminato l'effetto nel sottogruppo specifico di pazienti con shock.

La SLED è stata proposta come alternativa ad altre forme di RRT ed è utilizzata in molti centri nel mondo per ragioni logistiche. Una recente review [206] ha riassunto i risultati ottenuti con la SLED in diversi studi, analizzando in dettaglio gli aspetti tecnici legati a questa metodica di RRT. Tuttavia, non è stato condotto alcun trial randomizzato che confronti l'IHD con la SLED. Inoltre, l'esperienza clinica sulla SLED è molto più limitata rispetto alla CRRT, e sono pochi gli studi randomizzati che hanno confrontato le due metodiche. Un piccolo

trial condotto in 39 pazienti con AKI non ha evidenziato alcuna differenza emodinamica o una minore necessità di terapia anticoagulante con la SLED rispetto alla CRRT [207]. Uno studio australiano (di dimensioni ancor più ridotte) ha mostrato un controllo dell'urea, della creatinina e degli elettroliti simile nei due gruppi, ma un migliore controllo dell'acidosi ed una minore incidenza di ipotensione durante le prime ore di trattamento nel gruppo CRRT [208] [209]. Una recente analisi retrospettiva ha esaminato i dati di mortalità di tre unità di terapia intensiva generale di diversi Paesi che avevano modificato l'approccio dialitico di prima scelta da CRRT a SLED. Tale variazione non si è associata a modificazioni nella mortalità [210] (full text). Inoltre, Fieghen et al. [211] (full text) hanno esaminato la tollerabilità emodinamica della SLED e della CRRT in pazienti critici con AKI. Questo studio ha anche confrontato la fattibilità della SLED comparandola con quella della CRRT e dell'IHD. Coorti di pazienti critici con AKI relativamente piccole hanno incluso, in quattro ICU, 30 pazienti sottoposti a CRRT, 13 a SLED, e 34 a IHD. Episodi di instabilità emodinamica si sono verificati durante 22 trattamenti con SLED (56.4%) ed in 43 trattamenti con CRRT (50%) (P=0.51). In un'analisi multivariata che teneva conto del raggruppamento di più sessioni nello stesso paziente, l'OR per instabilità emodinamica con metodica SLED era 1.20 (IC95% 0.58-2.47) rispetto alla CRRT. Interruzioni significative dei trattamenti RRT si sono verificate rispettivamente in 16 (16.3%), 30 (34.9%) e 11 (28.2%) delle sessioni IHD, CRRT e SLED. Questo studio ha concluso che, in pazienti critici con AKI, la SLED è tecnicamente attuabile e fornisce un controllo emodinamico paragonabile alla CRRT.

In conclusione, in presenza di instabilità emodinamica nei pazienti con AKI, la CRRT è preferibile alle metodiche standard di IHD. Anche la SLED può essere utilizzata in pazienti emodinamicamente instabili con AKI in contesti nei quali le altre forme di CRRT non siano disponibili, ma i dati comparativi su efficacia e sicurezza sono limitati. Una volta raggiunta la stabilità emodinamica, il trattamento può essere sostituito da una IHD standard.

5.6.3: Si suggerisce di utilizzare la CRRT, piuttosto che una RRT intermittente, per i pazienti con AKI e danno cerebrale acuto, o in presenza di altre cause di aumento della pressione endocranica o di edema cerebrale generalizzato. (2B)

Razionale

In un paziente con danno cerebrale acuto, l'IHD può peggiorare lo stato neurologico attraverso una compromissione della pressione di perfusione cerebrale. Tale evento può essere il risultato sia di una riduzione della pressione arteriosa media (ipotensione indotta dalla dialisi) sia di un aumento dell'edema cerebrale e della pressione endocranica (disequilibrio indotto dalla dialisi), e può compromettere il potenziale recupero neurologico. Un disequilibrio indotto dalla dialisi è in genere il risultato di una rapida rimozione di soluti, con conseguente shift di liquidi nel compartimento intracellulare. Sia l'ipotensione che il disequilibrio possono essere prevenuti dalla lenta e progressiva rimozione di liquidi e soluti che si verifica in corso di CRRT [212]. Piccoli studi osservazionali e case report in pazienti con monitoraggio della pressione intracranica segnalano infatti un'aumentata pressione endocranica in corso di IHD [213] (full text) [214]. Utilizzando una metodica CT per misurare la densità cerebrale, Ronco et al. [215] hanno dimostrato un aumento del contenuto idrico cerebrale dopo IHD, non osservato dopo CRRT.

Protocolli per ridurre l'instabilità emodinamica in corso di RRT intermittente

L'ipotensione intradialitica è un grave problema durante la RRT in pazienti con AKI, in grado di limitare l'efficacia della metodica e di indurre un incremento della morbilità.

Sorprendentemente, solo un numero limitato di studi valutano questo problema clinico molto rilevante. Paganini et al. [216] hanno condotto un trial randomizzato controllato crossover in un piccolo campione di pazienti con AKI (n=10). In particolare, è stato valutato l'andamento delle RRT effettuate con due diversi protocolli: un protocollo che prevedeva un valore fisso di sodio nel dialisato (140 mEq) e di velocità di ultrafiltrazione vs un protocollo che prevedeva un valore variabile sia di sodio nel dialisato (160-140 mEq) sia di velocità di ultrafiltrazione (50% nel primo terzo del trattamento e 50% negli ultimi due terzi del trattamento). Il protocollo con sodio e ultrafiltrazione variabili ha permesso di ottenere una migliore stabilità emodinamica, una riduzione della necessità di interventi terapeutici e indotto minori variazioni del volume ematico relativo, nonostante una velocità di ultrafiltrazione più elevata.

Schortgen et al. [217] hanno valutato gli effetti dell'attuazione di linee guida specifiche volte all'incremento della tolleranza emodinamica in corso di IHD. L'algoritmo clinico includeva un priming del circuito di dialisi con soluzione fisiologica isotonica, impostando la concentrazione di sodio del dialisato a 145 mEq/l, interrompendo la terapia con vasodilatatori e impostando la temperatura del dialisato ad un valore inferiore ai 37°C. Un totale di 289 sessioni di RRT sono state eseguite in 76 pazienti e confrontate con una serie di controlli storici di 248 sessioni in 45 pazienti. La tolleranza emodinamica è risultata migliore nei pazienti trattati con il nuovo protocollo, con una riduzione degli episodi ipotensivi in corso di RRT ed una minore necessità di interventi terapeutici. L'adozione di queste linee guida non ha influenzato la mortalità in terapia intensiva sebbene, diversamente dai controlli storici, nei pazienti trattati secondo le linee guida il tasso di mortalità fosse inferiore a quello atteso per la gravità di malattia. Inoltre, la durata della degenza in ICU è risultata minore per i sopravvissuti del gruppo trattato secondo protocollo, rispetto alla serie storica di pazienti.

Dialisi peritoneale

Nei paesi industrializzati, l'utilizzo di metodiche di CRRT ha portato ad un sostanziale declino nell'esperienza e nell'impiego della PD per il trattamento dell'AKI. L'utilizzo della PD in pazienti con AKI è principalmente confinata alla pediatria ed in regioni con limitate risorse sanitarie, a causa della sua facilità d'uso, ai bassi costi ed ai minimi requisiti in materia di infrastrutture. Ulteriori vantaggi comprendono la non necessità di accesso vascolare e di anticoagulazione, l'assenza di sindrome da disequilibrio ed una tolleranza emodinamica relativamente buona rispetto all'IHD. Gli svantaggi sono una minore efficacia complessiva (specialmente in pazienti con ipoperfusione splancnica o trattati con vasopressori), il rischio di perdite proteiche, l'imprevedibilità della rimozione di soluti e liquidi, la necessità di una cavità peritoneale integra, il rischio di peritonite, lo spostamento diaframmatico con possibile compromissione ventilatoria, e l'instabilità dei livelli di glicemia. I recenti sviluppi tecnici della PD (utilizzo di cateteri flessibili e cuffiati, cyclor automatico, flusso continuo) hanno aumentato il suo potenziale come accettabile alternativa alle altre forme di RRT nei pazienti con AKI [218] (full text) [219] [220], ma gli studi di confronto diretto in termini di efficacia sono ancora estremamente limitati. Precedenti report sull'utilizzo della PD in pazienti con AKI sono principalmente di natura osservazionale. Solo due trial randomizzati, relativamente recenti, hanno confrontato la PD con altre modalità di RRT in corso di AKI. Phu ha randomizzato 70 pazienti settici con AKI al trattamento con PD o emofiltrazione venovenosa continua (CVVH) riscontrando una migliore sopravvivenza nel gruppo CVVH. Tuttavia, il trattamento PD utilizzato non sembrava conforme agli standard attuali, utilizzando ancora cateteri rigidi, scambi manuali con scarico aperto e soluzioni tampone contenenti acetato [221] (full text). Il secondo trial ha invece confrontato la IHD giornaliera con la PD ad alti volumi (con cateteri Tenckhoff e cyclor automatico) e non ha mostrato alcuna differenza nella sopravvivenza o nel recupero della funzione renale. La durata della RRT è

risultata significativamente più breve nel gruppo di pazienti trattati con PD (Tabella Supplementare 35) [222] (full text). Tuttavia, questo trial non è stato pubblicato in una rivista peer-reviewed ed il processo di randomizzazione non è risultato del tutto chiaro. Attualmente, le indicazioni per la PD in pazienti con AKI possono includere una diatesi emorragica, l'instabilità emodinamica e la difficoltà ad ottenere un accesso vascolare adeguato. Il catabolismo elevato, la grave insufficienza respiratoria, l'ileo paralitico, l'ipertensione intra-addominale, la chirurgia addominale recente e le comunicazioni peritoneo-pleuriche transdiaphragmatiche rappresentano le controindicazioni all'utilizzo della DP.

Considerazioni nel paziente pediatrico

La scelta delle modalità di RRT nella popolazione pediatrica con AKI è per lo più guidata dagli stessi principi utilizzati nei pazienti adulti. Tuttavia, poiché l'AKI grave è relativamente rara nei bambini rispetto agli adulti, verificandosi in meno dell'1% dei ricoveri in ospedale [223] (full text) e solo nel 4.5% dei ricoveri in terapia intensiva [224], le competenze locali e la ridotta disponibilità di risorse possono avere un impatto maggiore sulla scelta della modalità di RRT nei pazienti pediatrici. Come indicato di seguito, ciascuna modalità di RRT in acuto può essere correttamente somministrata a qualunque paziente pediatrico, indipendentemente dalla superficie corporea. Pertanto, con rare eccezioni guidate da indicazioni o controindicazioni cliniche, nessuna forma di RRT in acuto può essere attualmente raccomandata rispetto ad un'altra. Ciascun programma di RRT dovrebbe valutare quale modalità sia più adeguata e più facilmente applicabile in quella particolare situazione.

L'utilizzo di metodiche di RRT come l'IHD, la DP, o la CRRT è ormai un pilastro del trattamento del bambino con grave danno renale acuto. Le dimensioni molto variabili dei pazienti pediatrici richiedono tuttavia diverse considerazioni tecniche nella selezione delle metodiche da utilizzare. Considerate le loro piccole dimensioni ed il volume ematico relativamente esiguo, la PD potrebbe essere l'opzione tecnicamente meno impegnativa per i neonati ed i bambini molto piccoli. Tuttavia, i progressi tecnologici volti a fornire un'accurata ultrafiltrazione, con controllo volumetrico integrato nelle attrezzature della IHD e della CRRT, le linee monouso, i circuiti ed i dializzatori di dimensione appropriata per l'utilizzo nell'intera gamma di peso corporeo dei pazienti pediatrici, hanno reso l'impiego dell'IHD e della CRRT più sicuro e applicabile nei bambini di tutte le età e superficie corporea [52] (full text) [225] [226] [227].

La transizione dall'utilizzo di apparecchiature adattate alla CRRT alla produzione di macchine ad alto flusso, con controllo volumetrico che consente flussi di ultrafiltrazione accurati, ha altresì condotto a variazioni nella modalità prevalente di RRT pediatrica negli Stati Uniti. L'accuratezza del flusso di ultrafiltrazione e del flusso ematico sono fondamentali per la RRT pediatrica, poiché il volume del circuito extracorporeo potrebbe comprendere più del 15% del volume ematico totale di un piccolo paziente; inoltre, piccole imprecisioni nella velocità effettiva di ultrafiltrazione potrebbero rappresentare una significativa percentuale della sua acqua corporea totale. Sondaggi tra i nefrologi pediatri americani dimostrano un aumento dell'utilizzo della CRRT rispetto alla PD come modalità preferita per il trattamento dell'AKI pediatrica. Nel 1995, il 45% ed il 18% dei centri pediatrici identificavano rispettivamente la PD e la CRRT come più comune modalità iniziale di RRT utilizzata per il trattamento dell'ARF. Nel 1999, il 31% ed il 36% dei centri coinvolti identificavano rispettivamente la PD e la CRRT come loro modalità iniziale primaria per il trattamento dell'ARF [228].

Negli anni '90, i tassi di sopravvivenza stratificati per la modalità di RRT erano migliori per i bambini trattati con IHD (73-89%) rispetto a quelli trattati con PD (49-64%) o CRRT (34-42%) [228] [229]. Tuttavia, questa analisi non era aggiustata per la gravità della malattia di base.

I dati più recenti dimostrano invece una migliore sopravvivenza nei bambini trattati con CRRT [20] [21] [23] [52] (full text), con tassi di sopravvivenza che vanno dal 50 al 70% per i bambini con disfunzione multiorgano. Sebbene non esista alcun RCT volto alla valutazione dell'impatto delle modalità di CRRT sulla sopravvivenza, in uno studio prospettico di coorte, le modalità convettive sono state associate con un aumento della sopravvivenza nei bambini con trapianto di cellule staminali (59% vs 27%, $P < 0.05$) [230].

Raccomandazioni di ricerca

- RCT di adeguata numerosità dovrebbero confrontare la SLED con altre forme di RRT nei pazienti con AKI. Questi studi dovrebbero essere standardizzati per dose di trattamento, soluzioni tampone, membrane, anticoagulanti utilizzati e timing di inizio del trattamento.
- Gli effetti delle diverse modalità di RRT sulla necessità a lungo termine di dialisi cronica, oltre che sulla mortalità, dovrebbero essere valutati in studi prospettici randomizzati.

Materiale supplementare

Tabella Supplementare 35: Tabella che riassume gli RCT che esaminano l'effetto delle modalità dialitiche (continue vs intermittenti) nell'AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Capitolo 5.7: Soluzioni tampone per la terapia sostitutiva renale in pazienti con AKI

Uno degli obiettivi della CRRT è di mantenere un equilibrio acido-base normale o quanto più prossimo ai valori fisiologici, evitando così gli effetti negativi dell'acidosi sulla performance cardiovascolare e sulla risposta ormonale. Le opzioni per la correzione dell'acidosi metabolica includono l'uso di soluzioni di reinfusione o di dialisato contenenti acetato, lattato e bicarbonato. Alcuni centri utilizzano l'anticoagulazione con citrato, e il carico di citrato fornisce un adeguato apporto di basi per controllare l'acidosi metabolica. Le soluzioni di dialisi per IHD sono prodotte on-line dalla macchina di dialisi miscelando l'acqua di rete appositamente trattata con gli elettroliti. Il dialisato o le soluzioni di reinfusione per CRRT sono disponibili in commercio o prodotti localmente nelle farmacie ospedaliere.

5.7.1: Si suggerisce di utilizzare il bicarbonato, piuttosto che il lattato, come tampone nel dialisato e nelle soluzioni di reinfusione per RRT nei pazienti con AKI. (2C)

5.7.2: Si raccomanda di utilizzare il bicarbonato, piuttosto che il lattato, come tampone nel dialisato e nelle soluzioni di reinfusione per RRT nei pazienti con AKI e shock circolatorio. (1B)

5.7.3: Si suggerisce di utilizzare il bicarbonato, piuttosto che il lattato, come tampone nel dialisato e nelle soluzioni di reinfusione per RRT nei pazienti con AKI e insufficienza epatica e/o acidosi lattica. (2B)

Razionale

Le opzioni per la correzione dell'acidosi metabolica nei pazienti con AKI comprendono l'acetato, il lattato, il bicarbonato ed il citrato. L'uso di acetato è stato ampiamente abbandonato per l'instabilità emodinamica associata e la perdita di peso, probabilmente legati ad un'eccessiva produzione di ossido nitrico e alla sintesi di citochine [231]. Il citrato, utilizzato per l'anticoagulazione regionale del circuito extracorporeo, è alcalinizzante, e la maggior parte dei pazienti che ricevono anticoagulazione con citrato non necessita di un ulteriore tampone nel dialisato o nella soluzione di reinfusione.

Le prime soluzioni per HF contenevano lattato come tampone. In circostanze normali, il lattato viene metabolizzato, portando alla correzione dell'acidosi nella maggior parte dei pazienti. Una survey condotta in 34 ICU australiane [193] ha concluso che il 55% dei pazienti in terapia intensiva con AKI veniva trattato con soluzioni a base di lattato, che nella maggior parte dei Paesi sono meno costose rispetto alle soluzioni di bicarbonato. Inoltre, le soluzioni di bicarbonato hanno un rischio maggiore di contaminazione batterica ed una maggiore instabilità per la presenza di calcio e magnesio. Tuttavia, negli ultimi anni, il bicarbonato ha guadagnato popolarità a causa della preoccupazione che il lattato possa non essere metabolizzato rapidamente nel contesto di una disfunzione multiorgano [232]. Poiché il lattato è un anione forte, un metabolismo insufficiente del lattato comporterà un peggioramento dell'acidosi, specie considerando le perdite di bicarbonato nel circuito extracorporeo. L'iperlattatemia è stata anche correlata ad un'alterazione delle funzioni e del catabolismo cellulare, dovuti ad alterazioni dello stato redox della cellula e del potenziale di fosforilazione [233]. Inoltre, incrementi iatrogeni dei livelli di lattato possono portare ad interpretazioni errate della situazione clinica. Il rischio di "intolleranza" al lattato è più alto nei pazienti con insufficienza epatica (ridotta clearance del lattato) o shock circolatorio (aumento della produzione endogena di lattato).

Pochi studi clinici adeguatamente disegnati hanno confrontato diverse soluzioni tampone durante RRT nei pazienti con AKI, e la maggior parte di questi sono stati eseguiti in CRRT. Barenbrock et al. [234] (full text) hanno randomizzato 117 pazienti con AKI in CVVH al trattamento con soluzioni di reinfusione contenenti lattato o bicarbonato. L'uso di bicarbonato ha comportato una migliore correzione dell'acidosi e più bassi livelli di lattato. Inoltre, l'incidenza di ipotensione e di altri eventi cardiovascolari era minore con il bicarbonato. Nel sottogruppo di pazienti con insufficienza cardiaca, la mortalità tendeva ad essere inferiore con il bicarbonato, mentre nel sottogruppo dei pazienti settici non veniva rilevata alcuna differenza di outcome (Tabella Supplementare 36). Uno studio crossover non randomizzato condotto in 54 pazienti con disfunzione multipla d'organo sottoposti a CVVHDF ha confermato un migliore controllo dell'acidosi ed una migliore tolleranza emodinamica con il bicarbonato [235] (full text). Tuttavia, un altro RCT in 40 pazienti trattati con CVVH non ha

evidenziato alcuna differenza di tolleranza emodinamica, nonostante i livelli più elevati di lattatemia nel gruppo con tampone lattato [236] (full text). Differenze nel case-mix possono spiegare questi risultati.

Due piccoli studi prospettici randomizzati crossover, che paragonavano soluzioni tampone di bicarbonato vs lattato in pazienti con AKI sottoposti a CVVH o CVVHDF, hanno riportato elevati livelli di lattatemia con il tampone lattato, un effetto che era più pronunciato nei pazienti con insufficienza epatica [237] [238] (full text). Un trial osservazionale condotto in 27 pazienti ha evidenziato una ridotta tolleranza al lattato in pazienti con malattia epatica concomitante, in quelli con supporto inotropo, e nei pazienti con misurazioni iniziali di lattatemia >90.1 mg/dl (>10 mmol/l) e grave deficit di basi [239].

In conclusione, l'uso di bicarbonato come tampone nel dialisato o nella soluzione di reinfusione nei pazienti con AKI risulta in una migliore correzione dell'acidosi, più bassi livelli di lattato, e migliore tolleranza emodinamica. Questo effetto è più pronunciato in pazienti con problemi circolatori e in quelli con disfunzione epatica.

5.7.4: Nei pazienti con AKI, si raccomanda che le soluzioni di dialisi e di sostituzione utilizzate siano come minimo conformi agli standard della American Association of Medical Instrumentation (AAMI) per quanto riguarda la contaminazione di batteri ed endotossine. (1B)

Razionale

Le soluzioni di sostituzione per HF o HDF sono infuse direttamente nella circolazione sistemica del paziente e devono essere sterili. Un potenziale importante progresso nelle RRT in acuto, che potrebbe ridurre i costi e la necessità di stoccaggio dei liquidi, è la produzione on-line delle soluzioni di sostituzione che si ottiene con il passaggio dell'acqua e/o del dialisato attraverso due o tre ultrafiltri prima di essere infusa [240] (full text) [241] (full text). La produzione on-line di liquidi di sostituzione non è stata ancora approvata dalla FDA o da altre autorità regolatorie in Europa.

La IHD convenzionale utilizza dialisato non sterile, in quanto non vi è contatto diretto tra sangue e dialisato. Tuttavia, con l'uso di membrane ad alta permeabilità, le basse pressioni vigenti nel lato sangue alla fine del dializzatore possono consentire la "backfiltration" di dialisato verso il sangue [242], aumentando la possibilità di esposizione ad endotossine o ad altri contaminanti. Due studi hanno confermato la contaminazione microbica di soluzioni (sia preparate localmente che in commercio) e circuiti durante CRRT [243] [244]. Il dialisato per CRRT deve essere preferibilmente ultrapuro, e dovrebbe come minimo rispettare gli standard di qualità per l'acqua di dialisi e per le soluzioni di dialisi che possono differire da nazione a nazione (Tabella 5.7) [245].

Infine, è in corso di preparazione da parte della Società Internazionale per la Standardizzazione uno standard di qualità internazionale per il liquido di dialisi. Fino a quando le norme internazionali non saranno riviste, si raccomanda di utilizzare in pazienti con AKI liquidi di dialisi e soluzioni di sostituzione che siano come minimo conformi agli standard AAMI per batteri ed endotossine. Nei casi in cui le norme locali superano gli standard AAMI, dovrebbero essere seguiti gli standard locali (Tabella 5.7). [246] [247] [248] [249] (full text)

Raccomandazioni di ricerca

- Sono necessari ulteriori studi per valutare l'impatto sugli outcome clinici della preparazione on-line del liquido di sostituzione per HDF (incidenza di sepsi, recupero della funzione renale, mortalità) in pazienti con AKI che necessitano di RRT.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 36: Tabella riassuntiva di RCT che esaminano l'effetto sull'acidosi dell'utilizzo del bicarbonato vs lattato come tampone per le soluzioni di sostituzione per CVVH nei pazienti con AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Capitolo 5.8: Dose di terapia sostitutiva renale nell'AKI

Il primo report sulla RRT nell'AKI è stato pubblicato nel 1965 [250]. Nonostante oltre sei decenni di esperienza clinica e di ricerca, rimane la controversia su quale sia la modalità migliore per quantificare la dose dialitica e su quale sia la dose ottimale di RRT per i pazienti con AKI. Infatti, tre su cinque dei principali aspetti della RRT, ritenuti più rilevanti da un panel di esperti internazionali, facevano riferimento alla dose dialitica [251] (full text).

I metodi utilizzati per la quantificazione della dose di RRT nell'AKI hanno numerosi limiti e non sono stati completamente validati in questa specifica popolazione. I primi studi monocentrici che hanno valutato gli effetti della dose di RRT nell'AKI hanno fornito risultati contrastanti [8] [252] (full text) [253] [253] [254] [255] (full text) [256] (full text). Considerando la complessità dei pazienti con AKI, la dose della RRT potrebbe avere, di per sé, un minore impatto sulla mortalità sia in pazienti con probabilità di sopravvivenza molto alta sia in pazienti con probabilità molto bassa, ma potrebbe avere un impatto maggiore in pazienti con punteggi di gravità di malattia di grado intermedio [257]. Inoltre, è possibile che dose e *timing* siano fattori strettamente correlati; ad esempio, una dose dialitica elevata può risultare inefficace se somministrata tardivamente, mentre un inizio precoce della RRT può non essere in grado di modificare gli *outcomes* se la dose non è ottimizzata. Attualmente, solo

Tabella 7. Tabella 5.7 Standards microbiologici di qualità di differenti agenzie regolatorie.

	ANSI/AAMI/ISO[246-248]	ERA-EDTA guidelines [249]
Acqua per dialisi		
Batteri (CFU/ml)	<100 (livello d'azione a 50)	<100
Endotossine (EU/ml)	<0.5	<0.25
Dialisato		
Batteri (CFU/ml)	<100 (livello d'azione a 50)	<100
Endotossine (EU/ml)	<0.5	<0.25
Dialisato ultrapuro		
Batteri (CFU/ml)	<0.1	<0.1
Endotossine (EU/ml)	<0.03	<0.03
Liquido di sostituzione per reinfusione		
Batteri (CFU/ml)	Sterile	<10 ⁻⁶
Endotossine (EU/ml)	Non misurabile	<0.03

AAMI, Association for the Advancement of Medical Instrumentation; ANSI, American National Standards Institute; CFU, colony-forming units; ERA-EDTA, European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association; UE, endotoxin units; ISO, International Organization for Standardization.

(with the permission of *Kidney International*)

un piccolo studio randomizzato ha considerato contemporaneamente entrambe le variabili [8].

5.8.1: La dose dialitica da somministrare dovrebbe essere prescritta prima dell'inizio di ogni sessione di RRT (Senza grading). Si raccomanda di valutare frequentemente la dose effettivamente somministrata al fine di aggiustare la prescrizione. (1B)

5.8.2: Fornire un trattamento RRT idoneo a raggiungere gli obiettivi di equilibrio elettrolitico ed acido-base, di rimozione dei soluti e di bilancio idrico in relazione alle necessità del paziente. (Senza grading)

Razionale

La valutazione e la consapevolezza di quanto dovrebbe essere e di quanto è effettivamente somministrato di una particolare procedura terapeutica è essenziale per una buona pratica medica. Tuttavia, recenti *surveys* hanno dimostrato che un numero di medici sorprendentemente basso è a conoscenza, o calcola, la dose RRT nel paziente con AKI [258] (full text).

Benché ampiamente utilizzato per la valutazione della RRT nella CKD, il Kt/V dell'urea ha importanti limiti come strumento per dosare la RRT nell'AKI. I pazienti con AKI sono metabolicamente instabili, con variazioni nella generazione di urea. Inoltre, il volume di distribuzione dell'urea sembra eccedere il volume di acqua totale corporea del paziente [259]. I diversi metodi per misurare il Kt/V forniscono risultati significativamente diversi nei pazienti con AKI [260] (full text). Allo stesso modo, l'individuazione di un target di urea sierica come indicatore della dose dialitica è del tutto arbitrario, poiché l'azotemia è influenzata da numerosi fattori extrarenali come l'etnia, l'età, il sesso, la nutrizione, la presenza di epatopatie, la sepsi, il danno muscolare, i farmaci, etc.

Diversi studi clinici hanno dimostrato che la dose di RRT effettivamente somministrata nei pazienti con AKI è spesso inferiore a quella prescritta, e anche inferiore alla dose minima consigliata per i pazienti con CKD [255] (full text) [257] [260] (full text) [261] [262]. Gli ostacoli per la somministrazione di una dose adeguata sono rappresentati dall'instabilità emodinamica, dalla superficie corporea del paziente, da problemi di accesso vascolare, da problemi tecnici, dalla necessità di mobilitazione del paziente e dalla precoce coagulazione del filtro.

La quantità di volume dell'effluente, normalizzata per il peso del paziente ed il tempo di dialisi, è stata utilizzata in *trial* clinici come parametro per la valutazione della dose in CRRT. Tuttavia, il flusso effluente effettivo è influenzato dalle interruzioni delle sessioni CRRT; inoltre, il volume dell'effluente può sovrastimare la dose reale con l'uso della prediluizione o con la riduzione di permeabilità della membrana durante il trattamento. In sintesi, è indispensabile verificare attentamente se la dose prescritta di RRT è effettivamente somministrata nei pazienti con AKI. In caso di dose inadeguata, va considerata la possibilità di aumentare le dimensioni del filtro, il tempo di dialisi, il flusso sangue, il flusso del dialisato e/o il flusso dell'effluente.

Nella determinazione della prescrizione della RRT è obbligatorio prendere in considerazione, come possibili componenti di una dose dialitica ottimale, parametri diversi dalla clearance dei piccoli soluti, come il bilancio idrico del paziente, l'equilibrio acido-base, l'omeostasi degli elettroliti e la nutrizione. Infatti, un bilancio idrico positivo sembra essere un fattore di rischio indipendente di mortalità nei pazienti con AKI [27].

5.8.3: Si raccomanda di raggiungere un Kt/V settimanale di 3.9 quando si utilizza una RRT intermittente o intermittente prolungata nei pazienti con AKI. (1A)

5.8.4: Si raccomanda di somministrare un volume di effluente di 20-25 ml/kg/h per la CRRT nei pazienti con AKI (1A). A questo scopo, è usualmente necessaria una prescrizione di volume di effluente più elevata. (Senza grading)

Razionale

Tre studi clinici randomizzati hanno valutato la dose di IHD in pazienti con AKI ([Tabelle Supplementari 37 e 38](#)). Schiff et al. [255] ([full text](#)) hanno confrontato una IHD quotidiana vs una IHD eseguita a giorni alterni in 146 pazienti con AKI ricoverati in terapia intensiva. La RRT è stata iniziata con valori piuttosto elevati di SCr (oltre 4.5 mg/dl [398 µmol/l]) e BUN (circa 90 mg/dl [urea 32.1 mmol/l]). Il braccio assegnato alla dialisi giornaliera ha raggiunto un Kt/V settimanale circa due volte superiore a quello del braccio che effettuava dialisi a giorni alterni (5.8±0.6 vs 3±0.6, rispettivamente). La IHD giornaliera era associata a una minore mortalità (28% vs 46%, P=0.01) e ad un più rapido recupero della funzione renale (9±2 vs 16±6 giorni, P=0.001). I principali limiti di questo studio erano la randomizzazione inadeguata e una “dose molto bassa” nel gruppo di controllo (inferiore a quella attualmente consigliata per la CKD). Anche la mortalità generale riportata nello studio (34%) era inferiore a quella riportata in altri studi effettuati su popolazione analoga, suggerendo che i risultati dello studio non possono essere generalizzati. Inoltre, il gruppo trattato con IHD a giorni alterni era associato a differenze significative nella rimozione di liquidi e negli episodi di ipotensione correlati alla dialisi, suggerendo che aspetti diversi rispetto al controllo dei soluti potrebbero aver modificato gli *outcomes* dei pazienti studiati.

Lo studio Veterans Affairs/National Institutes of Health Acute Renal Failure Trial Network (ARFTN) [43] ([full text](#)) è uno studio randomizzato, eseguito in 27 Veterans Affairs e centri affiliati universitari nordamericani, che ha valutato gli effetti di una RRT intensiva rispetto ad una meno intensiva in 1124 pazienti con AKI ricoverati in ICU. All'interno di ciascun braccio di randomizzazione i pazienti erano sottoposti, in base alle loro condizioni emodinamiche, a IHD e CRRT o SLED, in accordo con la pratica clinica più frequente negli Stati Uniti. I trattamenti intermittenti erano prescritti con un Kt/V di 1.4, con un Kt/V medio effettivamente somministrato di 1.3, ed erano eseguite tre (nel braccio meno intensivo) o sei (nel braccio più intensivo) sedute alla settimana. Di conseguenza, il Kt/V settimanale era approssimativamente 6.5 nel braccio intensivo e 3.9 nel braccio meno intensivo. La mortalità a 60 giorni era simile in entrambi i gruppi (53.6% e 51.5%), così come la percentuale di pazienti che recuperavano la funzione renale (15.4% e 18.4%). I limiti di questo studio sono stati la predominanza di maschi ed il timing non standardizzato per l'inizio della RRT. Inoltre, la frequenza di ipotensione e di alterazioni elettrolitiche era significativamente maggiore nel braccio più intensivo. Analogamente a quanto è stato riportato in dialisi cronica, la IHD acuta si traduce in un sottodosaggio quando il Kt/V non viene misurato. Nello studio ARFTN, la prima sessione di IHD ha raggiunto un Kt/V medio di 1.1, mentre la dose prescritta era 1.4.

L'Hannover Dialysis Outcome Study [252] ([full text](#)) ha randomizzato 148 pazienti con AKI ricoverati in ICU a due diverse dosi di SLED: un braccio con dose standard di dialisi per mantenere i livelli di urea plasmatica a 120-150 mg/dl (20-25 mmol/l) e un braccio con dose intensiva di dialisi per mantenere i livelli di urea plasmatica <90 mg/dl (<15 mmol/l). Sono stati inclusi pazienti con SCr intorno a 3 mg/dl (265 µmol/l) e urea plasmatica intorno a 60 mg/dl (10 mmol/l). L'urea plasmatica media era mantenuta a 68±24 mg/dl (11.3±4 mmol/l) nel braccio con dose più elevata e a 114±36 mg/dl (19±6 mmol/l) nel gruppo standard.

La mortalità a 28 giorni non era statisticamente differente tra i gruppi (38.7% e 44.4%) e la frequenza del recupero della funzione renale a 28 giorni nei sopravvissuti era molto simile (63% e 60%).

In CKD, l'analisi di Gotch e Sargent [263] del National Cooperative Dialysis Study ha dimostrato che la sopravvivenza potrebbe essere aumentata incrementando il Kt/V a 1.0-1.2. Anche l'analisi di un ampio database di 2311 pazienti Medicare IHD ha mostrato una forte associazione tra la dose somministrata in IHD e la mortalità, con un rischio di mortalità ridotto del 7% per ogni 0.1 punti di incremento effettivo di Kt/V nei pazienti con CKD. Tuttavia, al di sopra di un valore Kt/V di 1.3 non era riportata alcuna ulteriore riduzione della mortalità [264]. Anche lo studio HEMO, un ampio RCT che metteva a confronto due diverse dosi di dialisi in CKD, non ha potuto dimostrare un'ulteriore riduzione della mortalità con un Kt/V equilibrato di 1.43 rispetto a 1.16 [265] (full text). Se assumiamo che i pazienti con AKI debbano ricevere almeno la stessa dose dei pazienti con CKD, sembra ragionevole raccomandare un Kt/V trisettimanale di 1.3 o un Kt/V settimanale di 3.9 (assumendo di eseguire una sessione dialitica almeno tre volte alla settimana), che rappresenta anche la dose più bassa del più grande studio randomizzato nell'AKI (studio ARFTN). Sono necessarie ulteriori indagini per valutare se specifici sottogruppi di pazienti con AKI, come quelli con ipercatabolismo, possano beneficiare di dosi più elevate di IHD.

In conclusione, sono disponibili solo due RCT, adeguatamente disegnati ed eseguiti, che valutano la dose di RRT intermittente o prolungata nei pazienti con AKI. Nessuno studio ha dimostrato un miglioramento della mortalità o del recupero della funzione renale con l'aumento della dose di dialisi, sia aumentando il Kt/V settimanale sopra 3.9 sia raggiungendo un target di azotemia inferiore a 90 mg/dl (15 mmol/l) in pazienti con AKI. Tuttavia, coerentemente con i dati sulla dose di IHD nella CKD e con il braccio a dose inferiore nello studio ARFTN, si raccomanda un Kt/V trisettimanale di 1.3 o un Kt/V settimanale di 3.9 per l'IHD nell'AKI.

Sette RCT hanno valutato il ruolo della dose di CRRT nell'AKI (Tabelle supplementari 37 e 38) [8] [42] (full text) [43] (full text) [252] (full text) [253] [254] [256] (full text). Mentre i precedenti studi monocentrici hanno mostrato risultati contrastanti, due grandi studi multicentrici hanno raggiunto conclusioni concordanti riguardo la dose di CRRT che dovrebbe essere fornita ai pazienti critici con AKI.

Lo studio [43] (full text) ARFTN ha confrontato il trattamento CVVHDF in prediluizione e dose standard con un volume di effluente prescritto di 20 ml/kg/h con una CVVHDF ad alta intensità a 35 ml/kg/h. Come discusso nel rationale della Raccomandazione 5.8.3, non c'erano differenze di outcome tra i due bracci dello studio.

È importante sottolineare che più del 95% della dose prescritta di CRRT era stata raggiunta nel gruppo "meno intensivo". Questa rappresenta una dose somministrata considerevolmente maggiore di quella tipicamente osservata nella pratica clinica. Come in dialisi cronica, studi in CRRT hanno dimostrato che la dose raggiunta è solitamente inferiore alla dose prescritta [266]. Pertanto, sarà necessario prescrivere una dose di CRRT più elevata per raggiungere uno specifico target. Ad esempio, al fine di ottenere una dose somministrata di 20-25 ml/kg/h, è probabile che la prescrizione dovrà essere nel range di 25-30 ml/kg/h. Lo studio Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level Replacement Therapy (RENAL) è stato condotto in 35 centri in Australia e in Nuova Zelanda [42] (full text). Sono stati confrontati gli effetti di una CVVHDF in postdiluizione a dosi di 25 e 40 ml/kg/h sulla mortalità a 28 e 90 giorni in 1464 pazienti con AKI. La dose somministrata è stata rispettivamente dell'88% e dell'84% nel braccio a bassa ed alta dose. Come nello studio ARFTN, non è stata dimostrata differenza di mortalità a 28 e 90 giorni tra i due gruppi. Ad eccezione di una

maggior incidenza di ipofosfatemia nel gruppo ad alta dose, l'incidenza di complicanze era simile [42] (full text).

In conclusione, sono attualmente disponibili dati consistenti, derivanti da due ampi studi multicentrici, che non mostrano benefici con l'impiego di una dose di CRRT superiore a 20-25 ml/kg/h nei pazienti con AKI. Nella pratica clinica, al fine di ottenere una dose somministrata di 20-25 ml/kg/h, è generalmente necessario prescrivere una dose di 25-30 ml/kg/h e minimizzare le interruzioni del trattamento CRRT.

Considerazioni aggiuntive

Nei pazienti che non raggiungono la dose target di RRT nonostante l'ottimizzazione della modalità iniziale, dovrebbe essere considerato il passaggio a un'altra modalità o la combinazione di diverse modalità.

Anche se non ci sono dati sufficienti a sostegno di una raccomandazione per dosi elevate di RRT nei pazienti con shock settico ed AKI, dati limitati suggeriscono che una dose più elevata potrebbe essere di beneficio in alcuni pazienti. Un piccolo studio randomizzato monocentrico è stato condotto in 20 pazienti con shock settico ed AKI. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una CVVH "high-volume" (flusso effluente 65 ml/kg/h) o "low-volume" (flusso effluente 35 ml/kg/h). L'end-point primario era la dose di vasopressori necessaria per mantenere la pressione arteriosa media a 65 mmHg. La dose media di norepinephrina è stata ridotta più rapidamente dopo 24 ore di "high-volume" rispetto al trattamento CVVH "low-volume". La sopravvivenza a 28 giorni non si è modificata [267].

Raccomandazioni di ricerca

- Determinare il parametro di dose ottimale che dovrebbe essere utilizzato in studi futuri confrontando diverse intensità di dialisi in pazienti con AKI. Alcuni possibili metodi da studiare sono il Kt/V dell'urea on-line, l'urea reduction ratio, o l'applicazione del concetto di "clearance renale equivalente dell'urea corretta" per ciò che riguarda la misurazione della rimozione dei soluti, e il volume di ultrafiltrazione/effluente o della soluzione di reinfusione normalizzata per il peso corporeo e il tempo per la CRRT. Anche altri aspetti dell'intensità dovrebbero essere studiati come, ad esempio, il controllo del bilancio idrico e dell'equilibrio acido-base ed elettrolitico. I metodi di confronto potrebbero essere le modalità standard di misurare la dose come il Kt/V e il flusso dell'effluente prescritto. I parametri di outcome suggeriti sono la mortalità a 60 e a 90 giorni, la durata della degenza in ospedale e in terapia intensiva, e il recupero della funzione renale.
- Determinare la dose ottimale di RRT nell'AKI in sottopopolazioni omogenee, come pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca o pazienti con sepsi e, separatamente, nei pazienti ricoverati in terapia intensiva rispetto a quelli ricoverati in altri reparti. Futuri studi randomizzati dovrebbero essere controllati per quanto riguarda il *timing* di inizio della RRT e, probabilmente, per altri aspetti generali di terapia (antibiotici, nutrizione, tipo e indicazione a farmaci vasoattivi, modalità di ventilazione meccanica). Gli studi dovrebbero anche valutare l'efficienza della RRT (la dose non necessariamente equivale all'efficienza), verificare il controllo di BUN, creatinina, bilancio idrico, equilibrio acido-base ed elettrolitico. Il confronto dovrebbe essere effettuato sulla base di diversi targets di efficacia. Gli outcome suggeriti sono la mortalità a 60 e 90 giorni, la necessità di farmaci vasopressori, la durata della ventilazione meccanica, la degenza in terapia intensiva e in ospedale, e il recupero della funzione renale.

Sponsorizzazione

KDIGO ringrazia i seguenti sponsor che hanno reso possibili le nostre iniziative: Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, Hoffmann-La Roche, JC Penney, NATCO – The Organization for Transplant Professionals, NKF–Board of Directors, Novartis, Robert e Jane Cizik Foundation, Shire, Transwestern Commercial Services, e Wyeth. KDIGO è sostenuto da un consorzio di sponsor e nessun finanziamento è stato accettato per lo sviluppo di linee guida specifiche.

Dichiarazione di responsabilità

Nonostante gli editori, la redazione e l'ISN si siano impegnati per far sì che i dati, le opinioni o le dichiarazioni apparsi in questa rivista non fossero inesatti o fuorvianti, si desidera chiarire che i dati e le opinioni che compaiono negli articoli e nelle pubblicazioni qui contenuti sono di responsabilità dell'autore, del titolare del copyright, o dell'inserzionista in questione. Di conseguenza, gli editori e l'ISN, il comitato di redazione e i loro rispettivi datori di lavoro, uffici e agenti declinano ogni responsabilità per le conseguenze di qualsiasi dato, parere o affermazione impreciso o fuorviante. Inoltre, nonostante sia stato fatto ogni sforzo per garantire che le dosi farmacologiche e le altre grandezze fossero presentate con precisione, i lettori sono avvertiti che nuovi metodi e tecniche correlati a nuovi farmaci, e descritti nel presente testo, dovrebbero essere seguiti solo in combinazione con la letteratura propria del farmaco pubblicata dal produttore.

Materiale supplementare

Tabella supplementare 37: Profilo di evidenza degli RCT che hanno esaminato l'effetto della dose di RRT continua e intermittente nell'AKI.

Tabella supplementare 38: Tabella riassuntiva di RCT che hanno esaminato l'effetto della dose di RRT continua e intermittente nell'AKI.

Il materiale supplementare è presente nel sito contenente la versione online di questo testo: (www.kdigo.org)

Commenti internazionali alle KDIGO

L'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle diverse società internazionali ha prodotto una serie di considerazioni circa la Sezione 5.1 "Timing della terapia sostitutiva renale nell'AKI".

In particolare, il gruppo di lavoro della European Renal Best Practice (ERBP) ha sottolineato come la definizione di inizio "precoce" e "tardivo" non sia univoca nella pratica clinica e come il timing ottimale per iniziare una RRT risulti di conseguenza ancora poco chiaro [268]. In accordo con le linee guida KDIGO, si precisa come, ad oggi, nessun singolo parametro biochimico si sia dimostrato adeguato nel definire il timing ottimale per la RRT. La tipologia e la gravità della patologia di base ed il trend del sovraccarico di liquidi, l'oliguria e le insufficienze d'organo associate sembrano invece essere indicatori clinici più appropriati [268]. Inoltre, come sottolineato dalle ERBP, gli studi in cui un inizio precoce della RRT si sia dimostrato associato ad un miglioramento dell'outcome potrebbero essere gravati da bias riguardanti la reale gravità della condizione di base; in tali condizioni, l'effetto sull'outcome potrebbe essere indipendente dall'inizio precoce della terapia dialitica [268]. I possibili vantaggi dovrebbero quindi essere sempre considerati specificamente nel contesto clinico del paziente e le indicazioni andrebbero personalizzate tenendo nella dovuta considerazione i possibili effetti collaterali legati alla terapia sostitutiva (complicanze catetere-correlate, an-

ticoagulazione o clearance dei farmaci). Sfortunatamente, la mancanza di evidenze impedisce di formulare delle raccomandazioni per la pratica clinica [268].

Gli stessi commenti prodotti dalla Canadian Society of Nephrology sottolineano come nonostante il suggerimento di considerare "il più ampio contesto clinico" sembri ragionevole in linea teorica, non porti di fatto a nessuna raccomandazione pratica specifica e lasci al giudizio clinico individuale la scelta riguardo il timing di inizio della RRT [269]. Survey multicentriche rivelano come l'indicazione alla terapia di supporto renale in Canada sia attualmente basata principalmente sul grado di "fluid overload" e sui valori di potassiemia, creatinemia ed azotemia. Considerando le evidenze disponibili, un'indicazione più precoce ed aggressiva alla RRT potrà essere valutata sulla base dei risultati dei prossimi trial clinici randomizzati [269].

Considerazioni simili vengono espresse dalla National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK-KDOQI) group. In particolare, i commenti alle linee guida KDIGO riguardanti il timing della RRT sottolineano come siano auspicabili futuri RCT specificamente disegnati [270].

Sebbene le linee guida inglesi sulla prevenzione, identificazione e gestione del danno renale acuto, redatte dal National Institute for Health and Care Excellence, non esprimano alcuna raccomandazione circa il timing di inizio della terapia di supporto renale, queste suggeriscono una serie di norme che futuri trial clinici dovrebbero seguire per ottenere nuove evidenze sull'argomento [271]. In particolare, dovrebbero essere randomizzati per un trattamento precoce o tardivo i pazienti che non presentano emergenze dialitiche ma in cui una terapia di supporto renale potrebbe essere indicata nelle 72 ore successive. Possibili indicatori per una terapia di supporto renale precoce potrebbero essere un incremento di peso inferiore al 10%, livelli di urea inferiori a 25 mmol/l e oliguria con diuresi ≤ 0.5 ml/kg/h per almeno 24 ore [271].

Se si esclude la conferma dell'indicazione di non utilizzare i diuretici per favorire il recupero della funzione renale in corso di AKI o per ridurre la necessità di RRT da parte del gruppo di lavoro statunitense KDOQI [270], non esistono commenti internazionali dedicati alla Sezione 5.2 "Criteri per la sospensione della terapia sostitutiva renale nell'AKI".

L'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle diverse società internazionali ha prodotto una serie di considerazioni circa la Sezione 5.3 "Anticoagulazione".

Il gruppo di lavoro sulle KDIGO della Canadian Society of Nephrology (CSN), pur riconoscendo il minor rischio di complicanze emorragiche con l'impiego della RCA, sottolinea l'esperienza ancora limitata con questa metodica [269]. A questo riguardo, al fine di prevenire complicanze metaboliche legate a problemi di prescrizione o gestionali, il gruppo di lavoro canadese ribadisce l'importanza di mettere a punto un dettagliato protocollo e di effettuare un training adeguato dello staff medico e infermieristico prima di avviare un programma di RCA. Inoltre, riguardo le controindicazioni "maggiori" indicate dalle linee guida KDIGO (grave compromissione della funzione epatica o shock con ipoperfusione tissutale), il gruppo di lavoro concorda che l'RCA dovrebbe essere utilizzata con particolare cautela in questi contesti clinici, ma non ritiene che queste condizioni rappresentino una controindicazione assoluta alla RCA. A questo riguardo, il gruppo ritiene poco pratico escludere "a priori" l'impiego della RCA nei pazienti con grave instabilità emodinamica e/o insufficienza epatica grave, ma sottolinea l'importanza di uno stretto monitoraggio dei livelli di calcio ionizzato sistemico e del rapporto calcio totale/calcio ionizzato per rilevare tempestivamente un eventuale accumulo di citrato [269].

Il gruppo di lavoro statunitense KDOQI ritiene che non ci sia ancora un sufficiente consenso su quale debba essere considerato l'anticoagulante di scelta per la CRRT. Pur riconoscendo

il crescente consenso verso la RCA, sottolinea come l'uso del citrato non sia approvato dalla FDA come anticoagulante per la CRRT; per questo motivo, non ritiene di poterlo raccomandare come strategia di scelta rispetto all'anticoagulazione con eparina o al trattamento senza anticoagulante. Riguardo altre strategie di anticoagulazione alternative in pazienti con AKI sottoposti a CRRT, il gruppo KDOQI raccomanda cautela nell'utilizzo di danaparoid, fondaparinux e irudina per l'emivita prolungata in presenza di insufficienza renale e per l'assenza di un antidoto specifico [270].

Allo stato attuale, le altre linee guida internazionali prese in considerazione (EBPG, NICE) non forniscono indicazioni specifiche sull'anticoagulazione nel paziente con AKI sottoposto a RRT.

L'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle diverse società internazionali ha prodotto una serie di considerazioni circa la Sezione 5.4 "Accesso vascolare per la terapia sostitutiva renale nell'AKI".

Considerando la mancanza di dati specifici riguardanti gli accessi vascolari per dialisi in terapia intensiva, il gruppo di lavoro della European Renal Best Practice (ERBP) sottolinea come la maggior parte delle raccomandazioni espresse dalle KDIGO siano di fatto basate su dati derivati da studi clinici effettuati su accessi vascolari infusionali in terapia intensiva e su accessi vascolari per dialisi in pazienti con CKD [268]. In linea con quanto espresso nelle linee guida KDIGO, anche le ERBP suggeriscono l'utilizzo di cateteri centrali non tunnellizzati, ad eccezione dei casi in cui possa essere prevista una terapia di supporto o sostituzione renale per un periodo di tempo superiore alle tre settimane [268]. Il rationale di questa scelta è legato prevalentemente alla maggiore esperienza mostrata dagli anestesisti rianimatori nel posizionamento di cateteri temporanei rispetto ai tunnellizzati e nella conseguente riduzione dei tempi necessari per l'inizio del trattamento dialitico. Inoltre, considerando come il rischio di infezione dell'accesso vascolare aumenti bruscamente dopo la prima settimana di utilizzo in terapia intensiva, un accesso centrale temporaneo sarebbe teoricamente di più semplice rimozione e sostituzione rispetto ai cateteri tunnellizzati [268]. Conclusioni simili a quelle riportate nelle KDIGO vengono inoltre espresse circa la sede di posizionamento dell'accesso vascolare; in particolare, l'accesso venoso giugulare e femorale vengono preferiti a quello in vena succlavia. Tuttavia, sebbene concordino con le KDIGO circa un'incidenza di colonizzazione pressoché uniforme tra cateteri giugulari e femorali, le ERBP sottolineano come i fattori di rischio infettivo del paziente dovrebbero essere valutati attentamente prima di scegliere un accesso vascolare femorale. Viene inoltre sottolineato il vantaggio dell'accesso vascolare giugulare nella mobilitazione precoce del paziente critico in terapia intensiva [268].

Infine, sebbene venga riconosciuta l'efficacia della puntura ecoguidata nella riduzione delle complicanze legate alla procedura, le ERBP sottolineano come l'esperienza dell'operatore sia di fatto la variabile principale per lo sviluppo di eventi avversi. Viene quindi affermata l'assenza di controindicazioni al posizionamento routinario di accessi vascolari non complicati da parte di operatori esperti, anche in assenza di guida ecografica [268].

A conclusioni opposte giunge invece la National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) group che, considerando l'estrema diffusione della metodica negli ospedali statunitensi, afferma come una guida ecografica debba essere sempre utilizzata durante l'impianto degli accessi vascolari [270]. Inoltre, accanto alle valutazioni classiche inerenti la sede e la tipologia dell'accesso vascolare utilizzato, i commentari KDOQI sottolineano l'importanza della lunghezza del catetere. In particolare, una lunghezza adeguata del catetere da dialisi è stata descritta come in grado di minimizzare i rischi di ricircolo e disfunzione dell'accesso [270].

L'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle diverse società internazionali ha prodotto scarse considerazioni aggiuntive circa la Sezione 5.5 "Membrane dialitiche per la terapia sostitutiva renale nell'AKI".

Il gruppo di lavoro della European Renal Best Practice (ERBP) ha infatti sottolineato come il confronto tra membrane biocompatibili (sintetiche) e bioincompatibili (cellulosiche o cellulose modificate) abbia di fatto perso gran parte del suo interesse clinico in molte regioni del mondo [268]. In particolare, nonostante non siano disponibili dati conclusivi a riguardo, le membrane bioincompatibili sono ormai di raro utilizzo, soprattutto in Europa. Tuttavia, nelle poche realtà cliniche in cui, per una qualsiasi ragione, tali membrane fossero ancora utilizzate e preferite alle più moderne membrane biocompatibili, sarebbe comunque clinicamente appropriato trattare i pazienti con AKI con una RRT piuttosto che decidere di non trattare il paziente per i possibili eventi avversi correlati. Inoltre, come sottolineato nelle stesse linee guida KDIGO, l'utilizzo di membrane biocompatibili non è comunque scevro da possibili eventi avversi conseguenti all'interazione sangue-membrana. La discussione sul tipo di membrana dialitica che dovrebbe essere utilizzata, al fine di una terapia di supporto renale che sia il più possibile ritagliata sulle necessità cliniche del paziente, dovrebbe invece spostarsi sulla scelta di membrane "high-flux", "low-flux" o "high cut-off" in base al target dei soluti che dovrebbero essere specificamente rimossi. Le scarse evidenze presenti in letteratura non rendono tuttavia possibile alcuna forma di suggerimento o raccomandazione al riguardo.

L'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle diverse società internazionali ha prodotto una serie di considerazioni circa la Sezione 5.6 "Modalità di RRT in pazienti con AKI".

Il gruppo di lavoro KDOQI concorda con le linee guida KDIGO che le diverse terapie sostitutive, continue ed intermittenti, vadano usate nel paziente con AKI in maniera complementare [270]. Pur riconoscendo che in linea generale la CRRT debba essere preferita all'IHD nel trattamento di pazienti emodinamicamente instabili, viene sottolineata la possibilità di trattare in maniera sicura questa categoria di pazienti anche con l'impiego di modalità intermittenti prolungate (PIRRT, SLED, EDD). Si riservano invece di dare indicazioni in merito al trattamento di pazienti pediatrici per la scarsità di studi pubblicati in letteratura [270].

Il gruppo di lavoro KDOQI concorda con le linee guida KDIGO anche riguardo il suggerimento di utilizzare la CRRT piuttosto che le RRT intermittenti in pazienti con danno cerebrale acuto o altre cause di ipertensione endocranica o edema cerebrale generalizzato asserendo che, seppure i dati pubblicati a tal riguardo sono ancora scarsi, il più lento shift di liquidi e soluti in corso di CRRT è meglio tollerato nel paziente con edema cerebrale e ipertensione endocranica. Il gruppo KDOQI aggiunge che ricerche future dovrebbero essere orientate a confrontare l'efficacia e i costi delle diverse modalità RRT; inoltre, andrebbe approfondito il possibile ruolo della dialisi peritoneale nel paziente acuto, soprattutto in ambito pediatrico [270].

Anche il gruppo di lavoro sulle KDIGO della Canadian Society of Nephrology (CSN) concorda che le diverse modalità di RRT, intermittenti e continue, debbano essere considerate terapie complementari nel paziente con AKI e che la scelta tra le diverse metodiche debba essere dettata dalle condizioni emodinamiche del paziente, oltre che dall'esperienza e dalla disponibilità di risorse a livello locale [269]. Pur riconoscendo i vantaggi almeno teorici della CRRT nei pazienti emodinamicamente instabili, si sottolineano i maggiori costi della CRRT rispetto all'IHD. In particolare, si pone l'attenzione sul ruolo che i trattamenti intermittenti prolungati, ampiamente utilizzati in molti centri canadesi, possano ricoprire come alternativa alla CRRT in caso quest'ultima non sia disponibile. Si sottolinea, inoltre, come la SLED possa garantire gli stessi vantaggi della CRRT nel trattamento di pazienti emodinamicamente instabili e, soprattutto, in assenza di un aumento della complessità della gestione del trattamento, che viene invece elencata come un potenziale svantaggio della SLED nelle linee guida KDIGO. Nella realtà canadese, lo sviluppo della SLED ha permesso di trattare pazienti con indicazione a trattamenti continui anche in ospedali periferici, privi di attrezzatura

zature per la CRRT e senza esperienza nella gestione dei trattamenti continui ma comunque attrezzati per la gestione di trattamenti dialitici convenzionali. Tuttavia, viene anche sottolineato come l'opzione dei trattamenti RRT prolungati potrebbe in alcuni casi risultare limitata da problemi legati alla disponibilità di personale [269].

Anche il gruppo di lavoro della European Renal Best Practice (ERBP) raccomanda di utilizzare CRRT e IHD in maniera complementare nel paziente con AKI, suggerendo di scegliere la metodica con più vantaggi per il singolo paziente in relazione allo specifico contesto clinico [268]. Infatti, in assenza di dati dalla letteratura che documentino differenze tra le diverse metodiche in termini di mortalità, durata della degenza o recupero della funzione renale, le linee guida ERBP suggeriscono di tenere in considerazione vantaggi e svantaggi di ogni tipo di RRT, tenendo presente la possibilità di impiego di modalità "ibride" (e.g., SLED, Genius® system) che coniugano i potenziali vantaggi delle metodiche continue ed intermittenti.

Infine, pur riconoscendo i vantaggi della CRRT nel trattamento di pazienti emodinamicamente instabili, raccomandano, per migliorare la tollerabilità emodinamica in caso di avvio di una metodica intermittente, di porre particolare attenzione alla fase di connessione del paziente al monitor di dialisi, riducendo flusso ematico e flusso del bagno dialisi e impostando una bassa temperatura del dialisato. Nel trattamento dei pazienti con AKI e danno cerebrale acuto o altre cause di ipertensione endocranica, le ERBP suggeriscono di tenere in considerazione, oltre alla CRRT, la SLED e la dialisi peritoneale [268].

L'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle diverse società internazionali ha prodotto scarse indicazioni pratiche sulla Sezione 5.7 "Soluzioni tampone per la terapia sostitutiva renale in pazienti con AKI".

Il gruppo di lavoro della National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) rileva che la superiorità del bicarbonato sul lattato non ha evidenze sufficienti per una raccomandazione di livello I. Tuttavia, con la disponibilità commerciale di tali soluzioni negli Stati Uniti, la NKF-KDOQI concorda con le KDIGO sul suggerimento di utilizzare soluzioni contenenti bicarbonato come tampone di scelta per la RRT nelle ICU [270]. I gruppi di lavoro della Canadian Society of Nephrology e della European Renal Best Practice (ERBP) non hanno commentato in modo specifico quanto proposto dalle KDIGO sulle soluzioni per RRT [268] [269].

L'analisi delle linee guida KDIGO da parte delle diverse società internazionali ha prodotto una serie di considerazioni circa la Sezione 5.8 "Dose di terapia sostitutiva renale nell'AKI".

Secondo il gruppo di lavoro statunitense National Kidney Foundation Kidney-Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) nessuno degli studi correntemente condotti ha stabilito quale debba essere la dose minima di RRT da prescrivere [270]. Inoltre, gli autori del commentario americano contestano la raccomandazione sulla dose dialitica settimanale prevista in caso di terapie intermittenti, sottolineando che il modello cinetico del Kt/V non consente una semplice somma dei valori ottenuti da ogni singola sessione e che quindi tre sessioni con Kt/V di 1.3 o sei sessioni da 0.65 non comportano necessariamente un Kt/V settimanale di 3.9 e comunque pari efficienza dialitica. Il commentario sottolinea, inoltre, l'importanza di frequenti rivalutazioni della dose dialitica anche alla luce del rapporto tra terapia prescritta e somministrata.

Il gruppo di lavoro sulle KDIGO della Canadian Society of Nephrology [269] rimarca che, in assenza di livelli di evidenza di qualità elevata, è possibile ritenere adeguati gli stessi criteri attualmente utilizzati per i pazienti con ESRD. I target di clearance e di prescrizione dialitica basati sull'urea possono essere utilizzati anche nel paziente critico sottoposto a RRT

per AKI al fine di ottimizzare il trattamento e identificare la dose dialitica adeguata minima. Gli autori canadesi insistono, analogamente a quanto suggerito dalle KDIGO, sull'importanza di aumentare la dose dialitica prescritta di circa il 25% per raggiungere il target minimo di dose somministrata raccomandata (20-25 ml/kg/h). Il loro commento si conclude essenzialmente raccomandando una costante rivalutazione del trattamento nel singolo paziente, aumentando la dose prescritta solo in caso di effettiva necessità (e.g., frequenti interruzioni della CRRT, ottimizzazione del controllo dei soluti), senza eccedere *a priori* la prescrizione minima.

Il gruppo di studio European Renal Best Practice (ERBP) [268] critica l'utilizzo del parametro Kt/V come metodo per quantificare la dose dialitica nei pazienti critici; infatti, l'urea *generation rate*, così come il volume di distribuzione dell'urea, non sono facilmente prevedibili e possono essere significativamente alterati da fattori legati al paziente (età, sesso, razza), alla malattia di base (accumulo di liquidi, stato metabolico, danno muscolare, sepsi, danno epatico) e al trattamento medico (steroidi, nutrizione parenterale). Inoltre, oltre a ricordare come l'urea non sia un valido surrogato per il monitoraggio della clearance delle "medie molecole", gli autori sottolineano come il concetto dell'efficienza dialitica intesa come Kt/V, mutuato dalle RRT per il paziente con ESRD, non possa essere ritenuto valido anche nel contesto clinico dei pazienti critici con AKI. Infatti, un valore fisso di target di efficienza dialitica basato esclusivamente sulla cinetica dell'urea potrebbe risultare inadeguato per pazienti critici caratterizzati da esigenze cliniche complesse legate alla notevole variabilità inter- e intra-paziente dello stato metabolico, dell'equilibrio idro-elettrolitico, e degli scores di gravità malattia.

Per la IHD, il gruppo ERBP raccomanda di seguire la prescrizione dello studio ATN (trattamenti intermittenti di 4 ore con flusso ematico 350±60 mL/min e un dialisato di 730±130 mL/min, da prescrivere 3-6 volte a settimana a seconda della condizione metabolica e dell'equilibrio idro-elettrolitico del paziente). Per quanto riguarda i trattamenti CRRT, il gruppo ERBP condivide l'utilizzo del flusso effluente come surrogato di dose dialitica e l'adeguatezza della prescrizione di una dose iniziale di 20-25 ml/kg/h. Questi autori rimarcano con forza l'assenza di evidenze che giustifichino l'aumento della dose prescritta per compensare periodi di ridotta clearance ritenendo, alla luce delle evidenze attuali, che il rischio di "trauma da RRT" (e.g., rimozione di fosfati e/o antibiotici) sia più elevato dei potenziali benefici. Infine, pur consigliando una dose minima di CRRT sovrapponibile a quanto indicato dalle KDIGO, gli autori ribadiscono la necessità di individualizzare la dose dialitica sulla base delle esigenze cliniche, spesso in rapida evoluzione, del paziente critico con AKI, adattando inoltre il dosaggio dei farmaci all'intensità del trattamento dialitico.

Nuova letteratura emergente

Capitolo 5.1: Timing della terapia sostitutiva renale nell'AKI

Tutte le meta-analisi pubblicate sembrano concordare, sebbene con diverse evidenze, circa un possibile effetto positivo dell'inizio precoce delle tecniche di supporto renale sull'outcome del paziente.

In particolare, Karvellas et al., analizzando i dati forniti da 15 studi pubblicati dal 1999 al 2010 (2 RCT, 4 studi di coorte prospettici e 9 studi di coorte retrospettivi), hanno evidenziato una ridotta mortalità nei pazienti sottoposti ad un trattamento precoce rispetto a quelli trattati tardivamente (OR 0.45; IC95% 0.28-0.72; p<0.001) [272] (full text). In 7 degli studi considerati è stata ulteriormente valutata la ripresa della funzione renale tra gli indici di outcome; tuttavia, sebbene in 5 di questi studi il recupero della funzione renale alla di-

missione ospedaliera fosse maggiore nel gruppo di pazienti trattati precocemente, l'analisi complessiva dei lavori non è stata risolutiva nell'identificare una correlazione tra tale parametro ed il timing di inizio della RRT (OR 0.62; IC95% 0.34-1.13; $I^2=69.6\%$). La mancanza di dati definitivi sul recupero della funzione renale è verosimilmente da correlare all'ampia eterogeneità del campione di studi considerato. Infatti, sebbene tale meta-analisi abbia gli indubbi vantaggi di prendere in considerazione specificamente una popolazione di pazienti critici trattati con RRT e di escludere i lavori precedenti al 1985 (riducendo in tal modo i bias legati alle differenze di trattamento e materiali), i risultati osservati sono gravati da una significativa eterogeneità statistica [272] (full text).

A risultati analoghi giungono Wang e Yuan in una meta-analisi condotta su 15 lavori pubblicati tra il 1999 ed il 2011 (3 RCT, 2 studi di coorte prospettici e 10 retrospettivi) e comprendenti 2955 pazienti critici con danno renale acuto in terapia intensiva [273]. Anche in questo studio, l'inizio precoce del trattamento dialitico era associato a migliore outcome in termini di mortalità ospedaliera (RR 0.71; IC95% 0.59-0.86). Un certo grado di eterogeneità statistica è stato comunque osservato e, a differenza dello studio proposto da Karvellas et al. [272] (full text), le sue cause sono state attivamente ricercate dagli autori tramite analisi della popolazione in sottogruppi ed infine correlate alle diverse modalità di trattamento utilizzate. In particolare, tra i pazienti trattati unicamente con modalità CRRT, una mortalità minore è stata uniformemente osservata per i pazienti trattati precocemente rispetto a quelli trattati più tardivamente (27.8% vs 43%, $P=0.18$; RR 0.69, IC95% 0.56-0.84; I^2 33%). Al contrario, nel gruppo di pazienti trattati con modalità miste (intermittenti e/o continue) è emersa una notevole eterogeneità statistica e non è stato osservato alcun beneficio clinico nel gruppo di pazienti trattati precocemente (RR 0.94; IC95% 0.88-1.01; $I^2=79\%$) [273].

Una più recente meta-analisi, proposta da Liu et al., ha analizzato 11 studi pubblicati tra il 1972 ed il 2011 (2 RCT e 9 studi di coorte retrospettivi) per un totale di 841 pazienti critici cardiocirurgici con danno renale acuto. L'analisi ha evidenziato una riduzione della mortalità a 28 giorni nel gruppo di pazienti trattato precocemente rispetto a quelli sottoposti a trattamento più tardivo (OR 0.29, IC95% 0.16-0.52) [274]. Inoltre, in 6 degli studi considerati (622 pazienti) è stato valutato il tempo di degenza in terapia intensiva e, sebbene risultasse evidente una riduzione nei tempi di degenza nel gruppo di pazienti con trattamento precoce (differenza media -3.9; IC95% da -6.3 a -1.5), il numero relativamente esiguo di pazienti non ha permesso di effettuare una meta-analisi formale [274].

I criteri utilizzati nei singoli studi per definire il timing del trattamento dialitico sono stati chiaramente espressi in tutte le meta-analisi riportate. Come osservano le stesse linee guida KDIGO, non esiste ad oggi una definizione univoca di cosa "precoce" e "tardivo" esprimano in termini di inizio del trattamento RRT ed una notevole variabilità è stata osservata tra i diversi studi considerati. Inoltre, la maggior parte degli studi presi in considerazione in queste meta-analisi erano già presenti alla data di pubblicazione delle KDIGO e molti di essi già citati nelle linee guida. Tuttavia, le analisi proposte da Wang e Yuan [273] e da Liu et al. [274] hanno previsto l'inclusione di due studi osservazionali pubblicati successivamente alla stesura delle KDIGO. In particolare, Fernandez et al. hanno retrospettivamente osservato 203 pazienti post-cardiologici sottoposti a trattamento di supporto renale postoperatorio in 23 ospedali spagnoli [275]. Definendo come precoce il trattamento iniziato entro la terza giornata postoperatoria e tardivo quello iniziato successivamente, gli autori hanno evidenziato una minore mortalità intraospedaliera nel gruppo dei pazienti trattati precocemente rispetto a quelli trattati più tardivamente (53.2% vs 80.4%, $P<0.001$; OR 4.1, IC95% 1.6-10). Inoltre, il gruppo di pazienti con trattamento sostitutivo renale più tardivo era caratterizzato da una più lunga degenza ospedaliera (25.4 vs 38.2 giorni, $P=0.004$) e, alla

dimissione, un maggior aumento percentuale dei valori di creatininemia rispetto a quelli osservati all'inizio del ricovero (superiore del 67.7% nel gruppo di pazienti trattati tardivamente rispetto a quelli trattati precocemente, $P=0.001$) [275]. A risultati differenti giungono Chou et al. in uno studio osservazionale retrospettivo condotto in 370 pazienti settici post-chirurgici con AKI sottoposti a CRRT o a trattamento intermittente prolungato [276] (full text). In particolare, gli autori non hanno osservato alcuna differenza in termini di mortalità ospedaliera tra i pazienti sottoposti a trattamento "precoce" (RIFLE-0 o RIFLE-R) rispetto a quelli sottoposti a trattamento "tardivo" (RIFLE-I o RIFLE-F) (70.8% vs 69.7%, $P=0.98$) [276] (full text).

Sebbene non considerati nelle meta-analisi proposte, altri studi osservazionali sull'argomento sono stati pubblicati nel periodo selezionato, evidenziando risultati tra loro contrastanti. In particolare, Bagshaw et al. hanno condotto uno studio osservazionale multicentrico in 237 pazienti critici sottoposti a RRT in terapia intensiva; nella popolazione considerata non è stata osservata alcuna differenza nella mortalità ospedaliera tra pazienti con RIFLE-R, RIFLE-I, RIFLE-F (83.3%, 52.1% e 50.6% rispettivamente, $P=0.31$) [277]. Risultati simili sono stati ottenuti da Jun et al. in un'analisi del sottogruppo di pazienti con RIFLE-I arruolati nello studio RENAL. Dividendo infatti i pazienti in base al tempo di randomizzazione non è stata osservata alcuna differenza in termini di mortalità a 28 giorni tra i pazienti con diverso timing di inizio del trattamento di supporto renale [278].

In uno studio retrospettivo multicentrico, Shiao et al. hanno evidenziato come in 648 pazienti critici in terapia intensiva la mortalità correlata al timing di trattamento assumesse una forma ad U, con mortalità superiori tra i pazienti sottoposti a trattamento precoce (entro la prima giornata in ICU) e tardivo (oltre la quarta giornata in ICU) e mortalità inferiori nei pazienti con timing intermedio [279] (full text).

A risultati ancora differenti giungono, infine, Vaara et al. in un sottostudio del Finnish Acute Kidney Injury Study che ha coinvolto 2901 pazienti in 17 ICU finlandesi. In accordo con i risultati delle precedenti meta-analisi, gli autori hanno evidenziato come i pazienti trattati con RRT tardiva (secondo indicazioni "classiche") avessero una maggior mortalità a 90 giorni se comparati a pazienti con trattamento precoce ("pre-emptive", iniziato per indicazioni diverse dalle "classiche") (48.5% vs 29.5%; OR 2.05, IC95% 1.03-4.09) [280]. A differenza degli studi precedenti, nell'analisi proposta da Vaara et al. le indicazioni all'inizio del trattamento renale di supporto non sono state unicamente correlate ai valori di creatinina o urea plasmatica. In accordo con le raccomandazioni KDIGO, infatti, veniva considerata quale indicazione "classica" alla RRT anche una qualsiasi condizione clinica influenzabile dall'utilizzo della metodica (come ad esempio un quadro di acidosi metabolica o di "fluid overload" nel contesto di un'ipossiemia grave) [280].

È tuttavia importante notare che, sebbene non esistano al momento evidenze su quali siano i valori di pH e di bicarbonato che possano essere utilizzati come indicazione per la RRT, da un'analisi *post hoc* dello studio RENAL è comunque risultato evidente come la dose dialitica prescritta influenzi significativamente la velocità di correzione delle alterazioni dell'equilibrio acido-base [281]. Inoltre, sebbene non sia ancora possibile dimostrare se esista una relazione causale tra "fluid overload" e mortalità, un'ulteriore analisi *post hoc* dello studio RENAL, volta ad esaminare l'associazione tra bilancio idrico giornaliero ed outcome nei pazienti arruolati, ha evidenziato come un bilancio medio giornaliero negativo fosse statisticamente associato a miglior outcome in pazienti con AKI sottoposti a RRT in terapia intensiva. In particolare, con un bilancio idrico medio di -234ml/die nei pazienti sopravvissuti e di +560ml/die nei pazienti deceduti a 90 giorni ($P<0.0001$), gli autori suggeriscono come il bilancio idrico dovrebbe essere specificamente incluso tra gli end-point per futuri trial

clinici da effettuare in pazienti trattati con RRT per AKI [282]. Risultati analoghi sono ad oggi disponibili anche in ambito pediatrico [283] [284].

Considerando la mancanza di dati conclusivi sull'argomento, le stesse linee KDIGO auspicano la programmazione di nuovi studi prospettici randomizzati controllati che abbiano come obiettivo primario l'outcome dei pazienti in base al timing di inizio del trattamento RRT. Sebbene studi pilota sull'argomento siano attualmente in corso [285] (full text), dalla pubblicazione delle linee guida KDIGO non è ancora disponibile alcuno studio randomizzato.

Capitolo 5.2: Criteri per la sospensione della terapia sostitutiva renale nell'AKI

Uno studio prospettico [286] (full text) ha valutato se i periodi di sospensione del trattamento CRRT (per esaurimento del filtro o coagulazione dello stesso) potessero essere in qualche modo utili a valutare la possibilità di procedere alla sospensione del trattamento. Attraverso un'analisi condotta in 222 pazienti sottoposti a CRRT dopo chirurgia cardiaca, Heise et al. hanno sviluppato un indicatore prospettico valutando 225 periodi di sospensione del trattamento su un totale di 448. Tra le 29 variabili esplorate con analisi univariata e multivariata, 3 sono risultate indipendentemente correlate con la ripresa della funzione renale: 1) numero delle precedenti sessioni di CRRT (mediana nei due gruppi di outcome: 1 vs. 2); 2) SOFA score (media nei due gruppi di outcome: 8.3 vs. 9.2); 3) diuresi alla sospensione del trattamento (mediana nei due gruppi di outcome: 66 ml/h vs. 10 ml/h). La curva ROC derivata dall'analisi dei dati ha fornito un'area sotto la curva di 0.798. Il modello, costruito sulle base delle 3 variabili riportate, ha mostrato un soddisfacente potere predittivo anche dopo validazione nei rimanenti 223 periodi di sospensione della CRRT [286] (full text).

Nel 2012, un gruppo irlandese ha testato l'utilità della misura della ClCr, eseguita nel corso delle 12 ore che precedevano la sospensione della CRRT, come indicatore di possibilità di sospensione del trattamento (intesa come assenza di necessità di ripresa della CRRT nei 7 giorni successivi alla sospensione) [287]. I risultati dello studio hanno dimostrato che, rispetto alla diuresi, alla creatinina sierica e all'età, la ClCr era un indicatore migliore. Una ClCr di 23 ml/min ha mostrato un sensibilità del 75.5%, una specificità del 84.4% e un valore predittivo positivo dell'88.8% come indicatore di assenza di necessità di ripresa di CRRT a 7 giorni dalla sospensione. Il limitato numero di pazienti e la natura retrospettiva sono i principali limiti dello studio [287].

Srisawat et al. [288] (full text) hanno valutato, come indicatori di recupero della funzione renale (intesa come paziente libero da dialisi a 60 giorni dall'inizio della CRRT), i livelli di alcuni biomarkers urinari (uNGAL, fattore di crescita epatocitario (uHGF), Cistatina C urinaria, IL-18, NGAL/metalloproteinasi 9 della matrice, creatinina urinaria) dosati in 76 pazienti nei giorni 1, 7 e 14 dopo sviluppo di AKI e in corso di CRRT. I risultati dello studio hanno mostrato che i pazienti con recupero della funzione renale avevano livelli maggiori di Cistatina C urinaria (7.27 vs 6.60 ng/mg*creatinina) e livelli minori di uHGF a 7 giorni (2.97 vs 3.48 ng/mg*creatinina) e a 14 giorni (2.24 vs 3.40 ng/mg*creatinina). Il decremento dei valori di uNGAL e uHGF nei primi 14 giorni si associava ad una maggiore probabilità di recupero. Tra i modelli predittivi testati, la migliore curva ROC aveva una AUC pari a 0.94 e si riferiva a un modello combinato che includeva le più ampie variazioni di tutti i biomarkers urinari considerati e parametri clinici come l'età e il Charlson comorbidity index [288] (full text).

Capitolo 5.3: Anticoagulazione

Due meta-analisi pubblicate nel 2012, che includevano gli stessi studi randomizzati (6 RCT per un totale di 478 pazienti) che comparavano l'efficacia e la sicurezza del citrato rispetto

all'anticoagulazione sistemica con eparina, concordavano su una significativa riduzione degli episodi di sanguinamento nel braccio citrato [289] [290]; tuttavia, esse giungevano a conclusioni diverse riguardo la durata dei circuiti. In particolare, Zhang et al. hanno riportato una durata dei filtri significativamente maggiore con il citrato (con una differenza media maggiore di 20 ore) mentre la meta-analisi di Wu et al., che limitava l'analisi dei circuiti a 5 dei 6 RCT, non evidenziava un significativo vantaggio in termini di durata del filtro con l'RCA. Una meta-analisi più recente, che includeva 4 RCT per un totale di 272 pazienti, pur non effettuando l'analisi aggregata sulla durata dei circuiti a causa della eccessiva disomogeneità dei dati originali, confermava un vantaggio molto significativo con il citrato in termini di riduzione degli episodi di sanguinamento, segnalando in ogni caso una durata dei circuiti maggiore o paragonabile all'eparina con l'RCA [291]. Analoghi vantaggi della RCA sono stati riportati anche in una popolazione selezionata di pazienti cardiocirurgici ad alto rischio di sanguinamento; il passaggio alla RCA dopo un periodo di trattamento con eparina o senza anticoagulante, si associava ad una significativa riduzione del fabbisogno trasfusionale, a fronte di un prolungamento della durata dei circuiti [292] (full text).

Un recentissimo RCT multicentrico, che ha randomizzato all'anticoagulazione sistemica con eparina o al trattamento RCA 139 pazienti critici con AKI sottoposti a CVVH, si proponeva come *outcomes* primari la sopravvivenza e il recupero della funzione renale, inteso come indipendenza dalla RRT a 28 e 90 giorni dall'inizio della terapia sostitutiva. Lo studio non ha evidenziato differenze significative tra le due metodiche di anticoagulazione per quanto riguardava gli outcome primari; tuttavia, gli autori hanno riportato un vantaggio significativo del citrato in termini di efficacia (durata dei circuiti), sicurezza (necessità di interruzione del tipo di anticoagulazione per effetti collaterali) e costi [293] (full text).

Riguardo l'impiego della RCA in pazienti a particolare rischio di accumulo di citrato (insufficienza epatica grave, trapianto di fegato), pur non essendo disponibili studi randomizzati, è utile segnalare che studi osservazionali recenti [294] (full text) [295] (full text) hanno dimostrato l'applicabilità della RCA in questa tipologia di pazienti. In particolare, Saner et al. hanno dimostrato l'efficacia della RCA, in assenza di complicanze metaboliche, in 68 pazienti con trapianto di fegato che necessitavano di CRRT nell'immediato post-operatorio. In una popolazione di 43 pazienti con insufficienza epatica (mediana MELD score: 36) sottoposti a CVVHD con citrato, Schulteiss et al., pur rilevando in una percentuale di casi intorno al 15% un incremento dei livelli del rapporto calcio totale/calcio ionizzato (Calcium Ratio >2.5), non hanno osservato alterazioni dell'equilibrio acido-base clinicamente rilevanti. Riguardo il rischio di accumulo, è importante segnalare che in questo studio è emerso un potenziale ruolo dei livelli di lattatemia (≥ 3.4 mmol/l) e di attività protrombinica basale ($\leq 26\%$) come fattori predittivi di rallentato metabolismo del citrato.

In un'analisi retrospettiva condotta in una popolazione non selezionata di 1070 pazienti critici sottoposti a CVVHD con citrato, Khadzhyrov et al. hanno riportato un'incidenza di accumulo di citrato, tale da richiedere il passaggio ad altra strategia di anticoagulazione, in circa il 3% dei casi (n=32 pazienti). Tutti i pazienti che avevano presentato segni di accumulo di citrato erano caratterizzati dalla presenza di shock grave, resistente alla terapia con inotropi e vasopressori, e da disfunzione multiorgano con più elevati scores di gravità di malattia rispetto ai pazienti in cui non erano state osservate complicanze metaboliche. Sebbene alterazioni metaboliche secondarie ad accumulo di citrato siano state osservate solo in pazienti con marcata iperlattatemia basale (media 7.74 mmol/l, IC95% 5.14-10.32), gli autori stessi segnalavano l'assenza di segni di accumulo in una considerevole proporzione di pazienti con shock ed alti livelli di lattatemia [296]. Futuri studi prospettici su popolazioni selezionate ad alto rischio di accumulo potrebbero fornire importanti informazioni sulla reale incidenza di complicanze metaboliche in corso di RCA, e potrebbero permettere

di individuare degli indicatori precoci di accumulo in grado di meglio definire le controindicazioni assolute all'utilizzo del citrato.

Dati sull'efficacia e la sicurezza della RCA sono stati recentemente riportati anche in popolazioni pediatriche con l'utilizzo di sistemi CRRT dotati di software dedicato. In 3 studi osservazionali, condotti in un totale di 35 pazienti pediatriche in cui erano inclusi anche neonati con peso inferiore a 5 kg, l'RCA ha permesso, in assenza di complicanze metaboliche, di prolungare la durata dei circuiti riducendo l'incidenza di episodi di sanguinamento e di interruzioni della CRRT per coagulazione [297] [298] (full text) [299].

Riguardo l'applicabilità della RCA anche in trattamenti sostitutivi diversi dalla CRRT, è da segnalare un recente studio osservazionale italiano condotto in 116 pazienti sottoposti a un totale di 807 sessioni SLED [300] (full text). In questo studio, Fiaccadori et al. hanno proposto un protocollo semplificato che ha permesso di effettuare l'RCA con l'impiego di un monitor da dialisi standard e un bagno dialisi contenente calcio; la ricalcificazione del sangue tramite il bagno dialisi permetteva di evitare nella quasi totalità dei casi la supplementazione di calcio, a fronte di una bassissima percentuale di interruzioni del trattamento per coagulazione del circuito (2.4%) [300] (full text).

Capitolo 5.4: Accesso vascolare per la terapia sostitutiva renale nell'AKI

In uno studio osservazionale prospettico sequenziale, condotto in 46 pazienti, Fealy et al. hanno valutato il possibile impatto sul trattamento dialitico delle caratteristiche geometriche dei cateteri da dialisi utilizzati [301]. In particolare, sono stati confrontati due tipi di catetere di pari calibro, a lumi concentrici ed a canne di fucile, entrambi posizionati in vena femorale ed utilizzati solo in modalità CVVH. A parità di aPTT, INR e dose di eparina utilizzata, una maggiore durata del circuito è stata osservata nel gruppo di pazienti con accesso vascolare a canne di fucile rispetto a quello con catetere a lumi concentrici (coassiale), nonostante la conta piastrinica fosse inferiore nei pazienti in cui era stato posizionato quest'ultimo tipo di catetere. Tuttavia, dopo analisi multivariata dei possibili fattori di confondimento, è emerso che la scelta del catetere non rappresentava un significativo indice predittivo di durata del circuito [301].

Considerata a maggior rischio di infezione, la sede femorale è stata nel tempo sostituita da accessi vascolari in vena giugulare o succlavia. Tuttavia, uno studio cross-over effettuato in pazienti arruolati nello studio francese Cathedia (Catheter-dialysis randomized study) ha evidenziato un'incidenza di complicanze infettive paragonabile tra accessi giugulari e femorali [302] (full text). In particolare, Dugué et al. hanno selezionato per lo studio 134 pazienti in cui per il trattamento RRT erano state utilizzate entrambe le sedi (57 inizialmente randomizzati al catetere giugulare e 77 al catetere femorale). L'incidenza di colonizzazione del catetere, end-point primario dello studio, è risultata sovrapponibile nei 2 gruppi (25.4% e 26.9% rispettivamente per i cateteri femorali e giugulari, $P=0.78$). Risultati analoghi sono stati ottenuti anche per quanto riguarda l'incidenza di malfunzionamento dell'accesso vascolare (22.4% e 26.1% rispettivamente, $P=0.46$) e l'efficienza dialitica misurata tramite URR (urea reduction rate) ($P=0.49$). Gli autori concludono che entrambe le sedi di accesso vascolare sono accettabili per il trattamento RRT in ICU [302] (full text). Sebbene la sede dell'accesso vascolare sembri assumere un ruolo importante sull'appropriatezza del flusso ematico e sull'eventuale sviluppo di complicanze, particolare attenzione andrebbe posta anche al posizionamento della punta del catetere. A questo riguardo, in uno studio prospettico controllato randomizzato, Morgan et al. hanno confrontato l'efficacia e la durata media dei trattamenti CRRT utilizzando cateteri da dialisi morbidi in silicone di lunghezza diversa (15-20 cm vs 20-25 cm) con estremo distale posizionato rispettivamente in vena cava

superiore o in atrio destro [303]. I cateteri più lunghi, posizionati in atrio, hanno mostrato una maggiore durata di utilizzo del circuito extracorporeo, una minore incidenza di interruzioni della RRT per allarmi legati all'accesso vascolare, ed una maggiore efficacia del trattamento in termini di dose dialitica somministrata (91% vs 81%) [303]. A commento di questo studio, va comunque tenuto conto che l'esperienza di questi autori non può essere facilmente estesa ad altre realtà, specie in considerazione della difficoltà di verificare l'esatto posizionamento della punta del catetere in situazioni di emergenza in ICU.

Un'altra importante caratteristica dei cateteri, che può influenzare le interazioni tra sangue e superficie del lume, è il materiale di cui sono costituiti e il tipo di rivestimento utilizzato. Un miglioramento di questo aspetto potrebbe avere un impatto favorevole sul rischio trombotico e sulla durata del catetere. In uno studio prospettico randomizzato, che includeva 236 pazienti critici con AKI in trattamento CRRT, Meier et al. hanno messo a confronto un catetere rivestito con un polimero modificato di poliuretano (superficie a micropattern) con un catetere standard, di identica geometria e disegno dei flussi [304] (full text). In questo studio, l'utilizzo dei cateteri con rivestimento modificato si associava ad un ridotto rischio relativo (0.43) di rimozione anticipata del catetere per complicanze cliniche e ad una minor rischio di batteriemia catetere-correlata [304] (full text).

Capitolo 5.5 Membrane dialitiche per la terapia sostitutiva renale nell'AKI

In una review sistematica, Palmer et al. hanno preso in considerazione 33 studi pubblicati dal 1985 al 2010 riguardanti un totale di 3820 pazienti con CKD sottoposti a RRT con membrane high- o low-flux [305]. Nonostante la mortalità dovuta a cause cardiovascolari sia risultata ridotta del 17% nel gruppo di pazienti sottoposti a trattamento con membrane high-flux (RR 0.83, CI95% 0.70-0.99), l'analisi della mortalità globale non ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo con l'impiego delle membrane high-flux rispetto alle low-flux (RR 0.95, IC95% 0.87-1.04). Inoltre, nessun vantaggio significativo è stato osservato per *outcomes* secondari quali il tasso di riospedalizzazione (RR 0.79, IC95% 0.52-1.20) o il miglioramento della qualità della vita. Gli autori concludono quindi che le evidenze ad oggi disponibili non permettono di affermare con certezza la significativa superiorità delle membrane high-flux sulle membrane low-flux in riferimento a questi particolari *outcomes* e che, di conseguenza, non si possa esprimere una raccomandazione specifica sul loro utilizzo rispetto alle membrane low-flux. Tuttavia, si sottolinea che gli eventi avversi legati alla procedura, riferibili alla biocompatibilità delle membrane, sono scarsi ed eterogeneamente riportati negli studi inclusi nella review sistematica, e nessuna valutazione precisa può essere quindi ottenuta su questo specifico argomento [305].

In pazienti affetti da CKD in RRT [306] è stata osservata una riduzione della mortalità cardiovascolare con membrane high-flux, che è stata messa in rapporto con un possibile effetto positivo di queste membrane sulla dislipidemia e sulla disfunzione endoteliale [306]. Tuttavia, se si escludono i risultati dell'analisi *post-hoc* nel sottogruppo di pazienti diabetici, in un trial clinico randomizzato condotto da Asci et al. non è stata osservata alcuna differenza di mortalità cardiovascolare tra i due bracci dello studio (membrane high-flux vs low-flux) [307] (full text).

Sono stati descritti altri possibili effetti positivi correlati all'utilizzo delle membrane high-flux riguardo la funzione polmonare e la generazione di molecole di adesione leucocitaria e di peptidi bioattivi (EGF). Studiando 42 pazienti cronici in RRT trattati con membrane in polisulfone, Lin et al. hanno osservato un significativo aumento nella capacità vitale e nel picco di flusso espiratorio nel gruppo di pazienti randomizzati al trattamento con membrane high-flux [308]. In una popolazione pediatrica trattata con polisulfone high-flux, Sawires et

al. [309] (full text) hanno osservato un ridotto incremento dell'espressione di molecole di adesione leucocitaria rispetto ai trattamenti con membrane low-flux. Dato che le molecole di adesione sono impermeabili alle membrane high-flux per il loro elevato peso molecolare, gli autori suggeriscono che alla base del positivo effetto osservato vi sia un'umentata eliminazione di biopeptidi a peso molecolare medio, capaci di indurre espressione e rilascio di molecole di adesione [309] (full text).

Libetta et al. [310] suggeriscono un possibile vantaggio delle membrane bioincompatibili sul recupero della funzione renale in pazienti con danno renale acuto. Rispetto ai pazienti trattati con membrana polimetilmetacrilato (PMMA), nel plasma e surnatanti di PBMC di pazienti trattati con membrane cellulose gli autori hanno riscontrato aumentati livelli di IL-1 ed EGF, i cui effetti pleiotropici promuovrebbero un accelerato recupero della funzione renale.

Infine, nei pazienti con CKD in RRT l'uso di membrane ricoperte con vitamina E o eparina ha comportato, rispetto alle membrane standard, una riduzione dell'espressione dei markers di infiammazione cronica, dello stress ossidativo e di apoptosi cellulare, nonché un risparmio quantitativo di eparina [311] [312] [313] [314] (full text). Queste esperienze non hanno mai avuto una concreta applicazione clinica e hanno perso molto del loro valore con la diffusione delle metodiche di anticoagulazione regionale con citrato applicate alla RRT in area critica [315]. Infatti, l'effetto anticoagulante del citrato, legato alla riduzione nel circuito dei livelli di calcio ionizzato fino a valori di 0.2-0.4 mmol/l, limita i fenomeni biologici Ca^{++} -dipendenti di interazione sangue-membrana ed aumenta la biocompatibilità del trattamento dialitico [316] (full text).

Capitolo 5.6 Modalità di RRT in pazienti con AKI

Una review sistematica recente [317] ha preso in considerazione tutti gli studi pubblicati dopo il 2000 che riportavano informazioni riguardo gli effetti della scelta iniziale della modalità RRT nell'AKI sul recupero della funzione renale, inteso come indipendenza dal trattamento emodialitico. Sono stati selezionati 23 studi (7 RCT, 16 studi osservazionali) per un totale di 3971 pazienti. L'analisi dei dati aggregati degli RCT non mostrava differenze nella percentuale di pazienti sopravvissuti che rimanevano dialisi-dipendenti (RR 1.15, IC95% 0.78-1.68). Tuttavia, l'analisi aggregata degli studi osservazionali suggeriva una più alta percentuale di dipendenza dalla dialisi nei pazienti trattati con IHD rispetto ai pazienti trattati con CRRT (RR 1.99, IC95% 1.53-2.59). L'analisi aggiustata per le covariate, effettuata in 7 dei 16 studi osservazionali, permetteva di confermare questo risultato in 5 studi. Tuttavia, come principale limite di questa analisi, gli stessi autori sottolineano che le evidenze sull'effetto favorevole della CRRT sul recupero della funzione renale si basano essenzialmente su dati derivanti da studi osservazionali, con i conseguenti bias di allocazione dei pazienti [317].

Riguardo la scelta tra CRRT e trattamenti intermittenti prolungati (SLED) nel paziente con AKI, non sono disponibili RCT; tuttavia, i dati della letteratura più recente, derivanti prevalentemente da studi osservazionali, confermano l'assenza di chiare evidenze sui vantaggi di una metodica rispetto all'altra per ciò che riguarda i principali *outcomes*. In particolare, Marshall et al., in uno studio retrospettivo multicentrico che includeva 1347 pazienti, hanno riportato che lo *switch* da CRRT a trattamenti intermittenti prolungati (PIRRT), come predominante approccio terapeutico per l'AKI, non si associava a modificazioni significative della mortalità. Gli autori, pertanto, propongono l'impiego della PIRRT come equivalente alla CRRT [210] (full text). In un'analisi retrospettiva che includeva 145 pazienti settici con AKI sottoposti a trattamento convettivo con 2 diverse modalità di RRT (65 CRRT, 80 trattamenti intermittenti prolungati), Sun et al. hanno riportato risultati comparabili tra le due metodiche in termini di mortalità; tuttavia, pur sottolineando i limiti di uno studio osser-

vazionale di dimensioni limitate, gli autori riportano una maggiore probabilità di recupero della funzione renale a 60 giorni nei pazienti trattati con CRRT (HR 3.74, IC95% 1.82-7.68; $P < 0.001$) [318] (full text).

Capitolo 5.7: Soluzioni tampone per la terapia sostitutiva renale in pazienti con AKI

Si segnala che negli ultimi anni l'interesse della ricerca riguardo le soluzioni per CRRT si è concentrato sugli effetti sull'equilibrio acido-base di soluzioni dedicate all'anticoagulazione regionale con citrato (RCA) [319] (full text) e sulla possibilità di utilizzare, al fine di limitare l'incidenza di ipofostatemia indotta dalla CRRT, soluzioni con tampone bicarbonato contenenti fosfato [320].

In corso di RCA una parte della dose dialitica può essere fornita attraverso soluzioni di reinfusione prive di calcio e contenenti basse concentrazioni di citrato (da 12 a 18 mmol/l), disponibili in commercio in molti paesi europei, oppure attraverso soluzioni commerciali non specificamente dedicate alla RCA, basate sulla soluzione ACD-A (anticoagulant citrate dextrose-A), utilizzata in alcuni protocolli come fonte di citrato per ottenere soluzioni di reinfusione "home-made" diluite fino ad ottenere la concentrazione desiderata di citrato [321]. Al fine di ottimizzare l'equilibrio acido-base in corso di RCA, le diverse soluzioni di reinfusione in prediluizione contenenti citrato possono essere combinate con soluzioni di bagno dialisi e/o di reinfusione a diversa concentrazione di bicarbonato per ottenere protocolli RCA in diverse modalità CRRT (CVVH, CVVHDF). Come dimostrato in un recente studio osservazionale, che metteva a confronto 2 protocolli RCA in 40 pazienti con AKI sottoposti a CRRT (20 vs 20, con un totale di 102 vs 138 circuiti), il bilancio dei tamponi in corso di RCA può variare in maniera significativa in relazione alla concentrazione di citrato nella soluzione utilizzata, con effetti significativamente diversi sull'equilibrio acido-base [319] (full text). Infine, riguardo l'impiego di soluzioni con tampone bicarbonato (30 mmol/l) contenenti fosfato, è da segnalare come l'utilizzo di queste soluzioni può ridurre significativamente l'incidenza di ipofosfatemia in corso di CRRT, pur avendo effetti diversi sull'equilibrio acido-base in relazione al protocollo di CRRT utilizzato e alla percentuale di dose dialitica somministrata sotto forma di soluzione contenente fosfato [319] (full text) [320].

Capitolo 5.8: Dose di terapia sostitutiva renale nell'AKI

Un'analisi post-hoc dello studio RENAL ha dimostrato che un trattamento dialitico più intensivo è in grado di ridurre le dose di vasopressori e correggere l'acidosi metabolica in maniera più efficace rispetto ad un trattamento meno intensivo [281]. Gli autori aggiungono che tale correzione si associa ad un significativo miglioramento dei livelli di pressione arteriosa e ad una riduzione del fabbisogno di catecolamine; questa speculazione potrebbe portare a considerare che una riduzione degli "anioni non misurati", come indicato dall'approccio di Stewart, potrebbe essere coinvolta nel miglioramento emodinamico nel gruppo ad alta intensità dialitica [281].

Un lavoro retrospettivo di un gruppo giapponese [322] ha inoltre recentemente confrontato i dati di un ampio database nazionale con quelli di un altro database raccolto su scala mondiale (BEST Kidney). Gli autori hanno concluso che la dose dialitica media somministrata nella popolazione giapponese era significativamente ridotta rispetto a quanto osservato nel resto del mondo (BEST Kidney survey) e che questo approccio consentiva di ottenere un adeguato controllo metabolico senza una differenza significativa in termini di mortalità. Con tutti i limiti dello studio, si traeva comunque la conclusione che la dose andrebbe pre-

scritta sulla base della tipologia di paziente e non come uno standard valido per tutte le situazioni cliniche [322].

Per quanto riguarda l'utilizzo dell'emofiltrazione ad alti volumi nel paziente settico con AKI, meritano di essere riportate le indicazioni derivanti dallo studio IVOIRE [323] e dalla meta-analisi condotta da Clark et al. [324] (full text). Nello studio randomizzato multicentrico IVOIRE, condotto in 140 pazienti con shock settico ed AKI, Joannes-Boyau et al. concludono che l'emofiltrazione ad alti volumi (high-volume hemofiltration, HVHF) (flusso effluente 70 ml/kg/h) non apporta, rispetto ad una emofiltrazione a volumi standard (standard-volume hemofiltration, SVHF) (flusso effluente 35 ml/Kg/h), nessun beneficio clinico in termini di mortalità ed altri "hard outcomes" (durata di ventilazione meccanica, durata di permanenza in ICU, recupero della funzione renale, recupero della funzione cardiaca) [323]. La meta-analisi di Clark et al., che ha analizzato 4 RCT tra cui lo studio IVOIRE, per un totale di 470 pazienti con sepsi/shock settico, giunge ad analoghe conclusioni sia in termini di mortalità che di *outcomes* secondari, ma aggiunge che l'emofiltrazione ad alti volumi (HVHF) si associa ad un'incidenza più elevata di effetti indesiderati come l'ipofostatemia e l'ipopotassiemia [324] (full text).

Applicabilità delle Linee Guida alla realtà italiana

Le indicazioni delle linee guida KDIGO sul timing di inizio della RRT nel paziente con AKI sono pienamente applicabili alla realtà italiana.

Le indicazioni riguardo la possibilità di sospensione del trattamento nei pazienti critici in cui si verifica un recupero della funzione renale e riguardo l'utilizzo dei diuretici per accelerare il recupero della funzione renale e/o ridurre la durata e l'intensità del supporto RRT sono applicabili anche alla realtà italiana. Riguardo il tema della sospensione di un trattamento in condizioni particolari, è opportuno segnalare la realizzazione di un documento condiviso dal tema: **GRANDI INSUFFICIENZE D'ORGANO "END STAGE": CURE INTENSIVE O CURE PALLIATIVE?**. Il documento, realizzato dalla collaborazione di numerose Società Scientifiche (SIAARTI, SIN, IRC, ANMCO, SIMEU, SICP, ANIARTI, SIMG e AIPO) non ha le caratteristiche di raccomandazioni o linee guida ma quelle di un documento condiviso che esprime l'opinione degli estensori. Le finalità della consensus comprendono l'identificazione di criteri clinici e di valutazione globale disponibili in letteratura, utili a individuare i malati con insufficienza cronica "end stage" e a consentire scelte appropriate di cura, fornire un contributo alla rimodulazione dei percorsi clinici ed assistenziali per questi malati, fornire un supporto agli operatori per coinvolgere i familiari nelle decisioni terapeutiche e fornire una definizione dei criteri etici che ispirano le scelte terapeutiche.

Fatta eccezione per l'inibitore della proteasi nafamostat, non disponibile in Europa, tutte le altre strategie di anticoagulazione per la RRT suggerite o raccomandate dalle KDIGO sono potenzialmente applicabili alla realtà italiana. In particolare, la crescente disponibilità di soluzioni commerciali dedicate alla CRRT con citrato e di sistemi CRRT dotati di software integrato per la RCA, sta facilitando una progressiva diffusione della metodica in numerosi centri italiani.

Le raccomandazioni e i suggerimenti delle linee guida KDIGO sull'utilizzo dei cateteri venosi per emodialisi sono pienamente applicabili alla realtà italiana. Va segnalato, comunque, che a differenza di altre realtà internazionali, nella maggior parte dei centri italiani il nefrologo si occupa direttamente del posizionamento degli accessi vascolari sia nei pazienti cronici sia nei pazienti con AKI sottoposti a RRT, delegando ai colleghi intensivisti, per praticità o per ovvi motivi logistici, il posizionamento di CVC per emodialisi nei pazienti con AKI sottoposti

a RRT presso le unità di terapia intensiva. L'utilizzo della guida ecografica per il posizionamento dei cateteri venosi centrali per emodialisi è ampiamente diffuso in Italia.

Le indicazioni delle linee guida KDIGO sulle membrane per RRT nel paziente con AKI sono pienamente applicabili alla realtà italiana, dove sono ampiamente disponibili e utilizzati dializzatori con membrane biocompatibili.

Le raccomandazioni e i suggerimenti delle linee guida KDIGO sulla scelta della modalità RRT nel paziente con AKI sono pienamente applicabili alla realtà italiana. Tutte le metodiche prese in considerazione dalle KDIGO sono ampiamente diffuse nei centri nefrologici e nelle unità di terapia intensiva in Italia. Pertanto, la scelta della metodica iniziale di trattamento, e il successivo eventuale *switch* verso altre modalità di RRT, si basa principalmente su considerazioni di tipo clinico e logistico.

Per quanto riguarda le soluzioni per la RRT, la realtà italiana è inserita nel contesto europeo e l'Italia, quale paese comunitario, ha recepito le normative europee in merito. Pertanto, dato che le soluzioni per RRT presenti sul mercato sono prodotte da aziende multinazionali, i prodotti disponibili in commercio sono conformi alle richieste di sicurezza ed affidabilità stabilite dalle norme comunitarie e dalle norme nazionali italiane. In questo contesto, le linee guida sulle soluzioni tampone per RRT sono pienamente applicabili alla realtà italiana.

Non si riscontrano esigenze cliniche o di ricerca relativamente alla realtà clinica italiana che si differenzino significativamente dalla realtà internazionale. Le linee guida sulla dose dialitica appaiono pertanto pienamente applicabili in Italia.

Appendice

Capitolo 5.1: Timing della terapia sostitutiva renale nell'AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti della letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti il timing di inizio della terapia di supporto renale nei pazienti con danno renale acuto.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 264 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti gli articoli escludendone 213 per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 51 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 33 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati originali e 10 perché riferiti a trattamenti di sostituzione renale nel paziente con CKD. Otto articoli (3 meta-analisi e 5 studi osservazionali) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 5.2: Criteri per la sospensione della terapia sostitutiva renale nell'AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti della letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le systematic review ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti la sospensione della terapia sostitutiva renale nei pazienti con danno renale acuto. In casi particolari, sono stati presi in considerazione anche alcuni trial clinici non randomizzati, che possono rappre-

sentare un punto di partenza per nuovi studi randomizzati o che forniscono indicazioni aggiuntive su questo specifico argomento.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 327 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati e 297 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 30 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 27 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati originali. Tre articoli sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 5.3: Anticoagulazione

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti presenti in letteratura. In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti l'anticoagulazione in corso di RRT nei pazienti con danno renale acuto. In casi particolari, sono stati presi in considerazione anche alcuni trial clinici non randomizzati, che possono rappresentare un punto di partenza per nuovi studi randomizzati o che forniscono indicazioni aggiuntive su questo specifico argomento.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 97 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati e 75 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 22 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 10 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati originali. Dodici articoli, tra cui 3 meta-analisi, sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 5.4: Accesso vascolare per la terapia sostitutiva renale nell'AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti della letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le systematic review ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il gennaio 2011 e riguardanti la tipologia e la gestione dell'accesso vascolare da ottenere per la terapia di supporto renale in corso di AKI.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i termini MeSH espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata al settembre 2014, ha prodotto 16 risultati. Di tutti gli articoli, sono stati primariamente analizzati gli abstracts e 12 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Quattro articoli (3 trial clinici randomizzati ed uno studio osservazionale, preso comunque in considerazione per la ridotta quantità di evidenze disponibili) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 5.5 Membrane dialitiche per la terapia sostitutiva renale nell'AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti della letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le systematic review ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti l'utilizzo delle diverse membrane dialitiche utilizzate nella terapia di supporto renale in pazienti con danno renale acuto. Sono stati anche considerati una meta-analisi (Cochrane Library) ed alcuni trials significativi effettuati in pazienti in terapia sostitutiva renale cronica, anche se in questi

lavori nessun riferimento sia stato fatto al paziente con danno renale acuto sottoposto a RRT.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 90 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti gli articoli e 65 di essi sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dopo l'analisi del testo integrale dei 25 articoli rimanenti, 12 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati originali. Tredici articoli (1 systematic review, 10 RCT, 2 studi osservazionali) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 5.6 Modalità di RRT in pazienti con AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti della letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti la scelta della modalità RRT nei pazienti con danno renale acuto.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 169 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati e 151 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 18 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 15 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati aggiuntivi. Tre articoli (1 review sistematica e 2 studi osservazionali) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 5.7: Soluzioni tampone per la terapia sostitutiva renale in pazienti con AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti della letteratura. In particolare sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti la scelta della modalità RRT nei pazienti con danno renale acuto. In casi particolari, sono stati presi in considerazione anche alcuni trial clinici non randomizzati, che possono rappresentare un punto di partenza per nuovi studi randomizzati o che forniscono indicazioni aggiuntive su questo specifico argomento.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 81 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati e 71 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 10 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 8 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati aggiuntivi rispetto ai lavori già considerati nelle linee guida KDIGO. Due articoli, relativi a studi osservazionali, sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Capitolo 5.8: Dose di terapia sostitutiva renale nell'AKI

In accordo con la metodologia espressa nella sezione introduttiva, è stata effettuata un'integrazione delle linee guida KDIGO con le evidenze più recenti della letteratura. In particolare, sono state prese in considerazione le meta-analisi, le review sistematiche ed i trial clinici randomizzati pubblicati dopo il febbraio 2011 e riguardanti la dose RRT nei pazienti con danno renale acuto. In casi particolari, sono stati presi in considerazione anche alcuni

trial clinici non randomizzati, che possono rappresentare un punto di partenza per nuovi studi randomizzati o che forniscono indicazioni aggiuntive su questo specifico argomento.

La ricerca, effettuata utilizzando le parole chiave ed i MeSH terms espressi nella sezione metodologica introduttiva e limitata a settembre 2014, ha prodotto 28 risultati. Sono stati primariamente analizzati gli abstracts di tutti i lavori selezionati e 15 articoli sono stati esclusi per la ridotta attinenza all'argomento di specifico interesse. Dei 13 articoli rimanenti è stato analizzato il testo integrale e, tra questi, 9 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni utili o di dati originali. Quattro articoli (1 meta-analisi, 1 RCT, 1 analisi post-hoc di uno studio RCT, 1 studio osservazionale) sono quindi risultati primariamente utilizzabili per la stesura di questo paragrafo integrativo.

Bibliografia

- [1] Kellum JA, Mehta RL, Levin A et al. Development of a clinical research agenda for acute kidney injury using an international, interdisciplinary, three-step modified Delphi process. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2008 May;3(3):887-94 (full text)
- [2] Palevsky PM, Baldwin I, Davenport A et al. Renal replacement therapy and the kidney: minimizing the impact of renal replacement therapy on recovery of acute renal failure. *Current opinion in critical care* 2005 Dec;11(6):548-54
- [3] Allon M, Shanklin N Effect of albuterol treatment on subsequent dialytic potassium removal. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 1995 Oct;26(4):607-13
- [4] Gauthier PM, Szerlip HM Metabolic acidosis in the intensive care unit. *Critical care clinics* 2002 Apr;18(2):289-308, vi
- [5] Kraut JA, Kurtz I Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2008 Jan;3(1):208-25 (full text)
- [6] Pearlman BL, Gambhir R Salicylate intoxication: a clinical review. *Postgraduate medicine* 2009 Jul;121(4):162-8
- [7] Tyagi PK, Winchester JF, Feinfeld DA et al. Extracorporeal removal of toxins. *Kidney international* 2008 Nov;74(10):1231-3
- [8] Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG et al. 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. *Critical care medicine* 2002 Oct;30(10):2205-11
- [9] Conger JD A controlled evaluation of prophylactic dialysis in post-traumatic acute renal failure. *The Journal of trauma* 1975 Dec;15(12):1056-63
- [10] Fischer RP, Griffen WO Jr, Reiser M et al. Early dialysis in the treatment of acute renal failure. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1966 Nov;123(5):1019-23
- [11] Kleinknecht D, Jungers P, Chanard J et al. Uremic and non-uremic complications in acute renal failure: Evaluation of early and frequent dialysis on prognosis. *Kidney international* 1972 Mar;1(3):190-6
- [12] PARSONS FM, HOBSON SM, BLAGG CR et al. Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure. Description and value of an improved dialyser with large surface area. *Lancet* 1961 Jan 21;1(7169):129-34
- [13] Gettings LG, Reynolds HN, Scales T et al. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive care medicine* 1999 Aug;25(8):805-13
- [14] Demirkiliç U, Kuralay E, Yenicesu M et al. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *Journal of cardiac surgery* 2004 Jan-Feb;19(1):17-20
- [15] Elahi MM, Lim MY, Joseph RN et al. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2004 Nov;26(5):1027-31
- [16] Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2006 Sep;1(5):915-9 (full text)
- [17] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *Journal of critical care* 2009 Mar;24(1):129-40
- [18] Shiao CC, Wu VC, Li WY et al. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery. *Critical care (London, England)* 2009;13(5):R171 (full text)
- [19] Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Annals of surgery* 2003 Nov;238(5):641-8
- [20] Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Critical care medicine* 2004 Aug;32(8):1771-6
- [21] Gillespie RS, Seidel K, Symons JM et al. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2004 Dec;19(12):1394-9

- [22] Goldstein SL, Currier H, Graf Cd et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001 Jun;107(6):1309-12
- [23] Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney international* 2005 Feb;67(2):653-8
- [24] Hayes LW, Oster RA, Tofil NM et al. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Journal of critical care* 2009 Sep;24(3):394-400
- [25] Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010 Feb;55(2):316-25
- [26] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *The New England journal of medicine* 2006 Jun 15;354(24):2564-75 (full text)
- [27] Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney international* 2009 Aug;76(4):422-7
- [28] Payen D, de Pont AC, Sakr Y et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical care (London, England)* 2008;12(3):R74 (full text)
- [29] Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney international* 2001 Sep;60(3):1154-63 (full text)
- [30] Cruz DN, de Cal M, Garzotto F et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive care medicine* 2010 Mar;36(3):444-51
- [31] Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL et al. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005 Jan;45(1):96-101
- [32] Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ et al. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2002 Sep;156(9):893-900
- [33] Picca S, Dionisi-Vici C, Abeni D et al. Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: modalities and prognostic indicators. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2001 Nov;16(11):862-7
- [34] Proulx F, Fayon M, Farrell CA et al. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996 Apr;109(4):1033-7
- [35] Proulx F, Gauthier M, Nadeau D et al. Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. *Critical care medicine* 1994 Jun;22(6):1025-31
- [36] Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C et al. Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. *Seminars in nephrology* 2008 Sep;28(5):477-80
- [37] Picca S, Ricci Z, Picardo S et al. Acute kidney injury in an infant after cardiopulmonary bypass. *Seminars in nephrology* 2008 Sep;28(5):470-6
- [38] Michael M, Kuehnle I, Goldstein SL et al. Fluid overload and acute renal failure in pediatric stem cell transplant patients. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2004 Jan;19(1):91-5
- [39] Bagshaw SM, Mortis G, Godinez-Luna T et al. Renal recovery after severe acute renal failure. *The International journal of artificial organs* 2006 Nov;29(11):1023-30
- [40] Liaño F, Pascual J Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney international* 1996 Sep;50(3):811-8
- [41] Nash K, Hafeez A, Hou S et al. Hospital-acquired renal insufficiency. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 May;39(5):930-6
- [42] RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *The New England journal of medicine* 2009 Oct 22;361(17):1627-38 (full text)
- [43] VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *The New England journal of medicine* 2008 Jul 3;359(1):7-20 (full text)
- [44] Prendergast TJ, Luce JM Increasing incidence of withholding and withdrawal of life support from the critically ill. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997 Jan;155(1):15-20
- [45] Swartz R, Perry E, Daley J et al. The frequency of withdrawal from acute care is impacted by severe acute renal failure. *Journal of palliative medicine* 2004 Oct;7(5):676-82
- [46] Ho KM, Liang J, Hughes T et al. Withholding and withdrawal of therapy in patients with acute renal injury: a retrospective cohort study. *Anaesthesia and intensive care* 2003 Oct;31(5):509-13
- [47] Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Critical care medicine* 2009 Sep;37(9):2576-82
- [48] Shealy CB, C.R., Hey JC, et al., 24-hr creatinine clearance as a guide for CRRT withdrawal: a retrospective study (abstr). *Blood Purif* 2003. 21.
- [49] Wu VC, Ko WJ, Chang HW et al. Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Intensive care medicine* 2008 Jan;34(1):101-8
- [50] van der Voort, P.H., et al., Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med*, 2009. 37(2): p. 533-8.
- [51] Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM et al. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney international* 2006 Jan;69(1):184-9
- [52] Symons JM, Chua AN, Somers MJ et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2007 Jul;2(4):732-8 (full text)
- [53] Schetz M Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Contributions to nephrology* 2001;(132):283-303
- [54] Bellomo R, Parkin G, Love J et al. Use of continuous haemodiafiltration: an approach to the management of acute renal failure in the critically ill. *American journal of nephrology* 1992;12(4):240-5

- [55] Morabito S, Guzzo I, Solazzo A et al. Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. *Journal of nephrology* 2003 Jul-Aug;16(4):566-71
- [56] Tan HK, Baldwin I, Bellomo R et al. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive care medicine* 2000 Nov;26(11):1652-7
- [57] Uchino S, Fealy N, Baldwin I et al. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2004 Jan-Feb;50(1):76-80
- [58] Agarwal B, Shaw S, Shankar Hari M et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with liver disease: is circuit life different? *Journal of hepatology* 2009 Sep;51(3):504-9
- [59] Davies H, Leslie G Maintaining the CRRT circuit: non-anticoagulant alternatives. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses* 2006 Nov;19(4):133-8
- [60] Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Critical care (London, England)* 2007;11(4):218 (full text)
- [61] Davenport A Review article: Low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 2009 Aug;14(5):455-61
- [62] Lim W, Cook DJ, Crowther MA et al. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004 Dec;15(12):3192-206 (full text)
- [63] European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association Section V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2002;17 Suppl 7:63-71 (full text)
- [64] Fischer KG Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2007 Apr;11(2):178-89
- [65] Ouseph R, Ward RA Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Seminars in dialysis* 2000 May-Jun;13(3):181-7
- [66] Warkentin TE, Greinacher A, Koster A et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):340S-380S
- [67] Lim W, Dentali F, Eikelboom JW et al. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Annals of internal medicine* 2006 May 2;144(9):673-84
- [68] Hirsh J, Bauer KA, Donati MB et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):141S-159S
- [69] Akizawa T, Koshikawa S, Ota K et al. Nafamostat mesilate: a regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. *Nephron* 1993;64(3):376-81
- [70] Matsuo T, Kario K, Nakao K et al. Anticoagulation with nafamostat mesilate, a synthetic protease inhibitor, in hemodialysis patients with a bleeding risk. *Haemostasis* 1993 May-Jun;23(3):135-41
- [71] Yang JW, Han BG, Kim BR et al. Superior outcome of nafamostat mesilate as an anticoagulant in patients undergoing maintenance hemodialysis with intracerebral hemorrhage. *Renal failure* 2009;31(8):668-75
- [72] Maruyama H, Miyakawa Y, Gejyo F et al. Anaphylactoid reaction induced by nafamostat mesilate in a hemodialysis patient. *Nephron* 1996;74(2):468-9
- [73] Muto S, Imai M, Asano Y et al. Mechanisms of hyperkalemia caused by nafamostat mesilate. *General pharmacology* 1995 Dec;26(8):1627-32
- [74] Okada H, Suzuki H, Deguchi N et al. Agranulocytosis in a haemodialysed patient induced by a proteinase inhibitor, nafamostat mesilate. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1992;7(9):980
- [75] Novacek G, Kapiotis S, Jilma B et al. Enhanced blood coagulation and enhanced fibrinolysis during hemodialysis with prostacyclin. *Thrombosis research* 1997 Nov 1;88(3):283-90
- [76] Swartz RD, Flamenbaum W, Dubrow A et al. Epoprostenol (PGI2, prostacyclin) during high-risk hemodialysis: preventing further bleeding complications. *Journal of clinical pharmacology* 1988 Sep;28(9):818-25
- [77] Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A et al. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *British journal of haematology* 2006 Apr;133(1):19-34
- [78] Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW et al. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thrombosis and haemostasis* 2008 May;99(5):807-18
- [79] Martel N, Lee J, Wells PS et al. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005 Oct 15;106(8):2710-5 (full text)
- [80] 80. Davenport A, T.A., Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus* 2009. 2: p. 9.
- [81] Monchi M, Berghmans D, Ledoux D et al. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive care medicine* 2004 Feb;30(2):260-5
- [82] Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D et al. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney international* 2005 Jun;67(6):2361-7
- [83] Betjes MG, van Oosterom D, van Agteren M et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *Journal of nephrology* 2007 Sep-Oct;20(5):602-8
- [84] Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Jan;26(1):232-9 (full text)
- [85] Park JS, Kim GH, Kang CM et al. Regional anticoagulation with citrate is superior to systemic anticoagulation with heparin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *The Korean journal of internal medicine* 2011 Mar;26(1):68-75 (full text)

- [86] Fealy N, Baldwin I, Johnstone M et al. A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *The International journal of artificial organs* 2007 Apr;30(4):301-7
- [87] Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Critical care medicine* 2009 Feb;37(2):545-52
- [88] Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM et al. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney international* 1990 Nov;38(5):976-81
- [89] Morgera S, Scholle C, Voss G et al. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron. Clinical practice* 2004;97(4):c131-6
- [90] Thoenen M, Schmid ER, Binswanger U et al. Regional citrate anticoagulation using a citrate-based substitution solution for continuous venovenous hemofiltration in cardiac surgery patients. *Wiener klinische Wochenschrift* 2002 Feb 15;114(3):108-14
- [91] 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 medicine* 2007 Sep;33(9):1563-70
- [92] Apsner R, Schwarzenhofer M, Derfler K et al. Impairment of citrate metabolism in acute hepatic failure. *Wiener klinische Wochenschrift* 1997 Feb 28;109(4):123-7
- [93] Durão MS, Monte JC, Batista MC et al. The use of regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration in acute kidney injury. *Critical care medicine* 2008 Nov;36(11):3024-9
- [94] Kramer L, Bauer E, Joukhadar C et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Critical care medicine* 2003 Oct;31(10):2450-5
- [95] Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C et al. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 Nov;48(5):806-11
- [96] Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K et al. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Critical care medicine* 2001 Apr;29(4):748-52
- [97] Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H et al. Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2006;44(8):962-6
- [98] Davies HT, Leslie G, Pereira SM et al. A randomized comparative crossover study to assess the affect on circuit life of varying pre-dilution volume associated with CVVH and CVVHDF. *The International journal of artificial organs* 2008 Mar;31(3):221-7
- [99] Holt AW, Bierer P, Bersten AD et al. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients: monitoring circuit function. *Anaesthesia and intensive care* 1996 Aug;24(4):423-9
- [100] Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive care medicine* 2007 Sep;33(9):1571-9
- [101] Stefanidis I, Hägel J, Frank D et al. Hemostatic alterations during continuous venovenous hemofiltration in acute renal failure. *Clinical nephrology* 1996 Sep;46(3):199-205
- [102] van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG et al. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1996 Jan;7(1):145-50 (full text)
- [103] Yang RL, Liu DW [Clinical evaluation of hemofiltration without anticoagulation in critically ill patients at high risk of bleeding]. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae* 2007 Oct;29(5):651-5 (full text)
- [104] Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L et al. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Critical care medicine* 1999 Oct;27(10):2224-8
- [105] de Pont AC, Oudemans-van Straaten HM, Roozendaal KJ et al. Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study. *Critical care medicine* 2000 Feb;28(2):421-5
- [106] Birnbaum J, Spies CD, Klotz E et al. Iloprost for additional anticoagulation in continuous renal replacement therapy--a pilot study. *Renal failure* 2007;29(3):271-7
- [107] Kozek-Langenecker SA, Spiss CK, Gamsjäger T et al. Anticoagulation with prostaglandins and unfractionated heparin during continuous venovenous haemofiltration: a randomized controlled trial. *Wiener klinische Wochenschrift* 2002 Feb 15;114(3):96-101
- [108] Fabbri LP, Nucera M, Al Malyan M et al. Regional anticoagulation and antiaggregation for CVVH in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled pilot study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2010 Jan;54(1):92-7
- [109] Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C et al. Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole anti-haemostatic agent. *Intensive care medicine* 2002 May;28(5):586-93
- [110] Langenecker SA, Felfernig M, Werba A et al. Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Critical care medicine* 1994 Nov;22(11):1774-81
- [111] Biancofiore G, Esposito M, Bindi L et al. Regional filter heparinization for continuous veno-venous hemofiltration in liver transplant recipients. *Minerva anesthesiologica* 2003 Jun;69(6):527-34; 534-8 (full text)
- [112] Kaplan AA, Petrillo R Regional heparinization for continuous arterio-venous hemofiltration (CAVH). *ASAIO transactions / American Society for Artificial Internal Organs* 1987 Jul-Sep;33(3):312-5
- [113] Carr JA, Silverman N The heparin-protamine interaction. A review. *The Journal of cardiovascular surgery* 1999 Oct;40(5):659-66
- [114] Lasocki S, Piednoir P, Ajzenberg N et al. Anti-PF4/heparin antibodies associated with repeated hemofiltration-filter clotting: a retrospective study. *Critical care (London, England)* 2008;12(3):R84 (full text)
- [115] Lo GK, Juhl D, Warkentin TE et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2006 Apr;4(4):759-65

- [116] O'Shea SI, Ortel TL, Kovalik EC et al. Alternative methods of anticoagulation for dialysis-dependent patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Seminars in dialysis* 2003 Jan-Feb;16(1):61-7
- [117] Davenport A Anticoagulation options for patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal support in the intensive care unit. *Contributions to nephrology* 2007;156:259-66
- [118] Hursting MJ, Murray PT Argatroban anticoagulation in renal dysfunction: a literature analysis. *Nephron. Clinical practice* 2008;109(2):c80-94
- [119] Link A, Girndt M, Selejan S et al. Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Critical care medicine* 2009 Jan;37(1):105-10
- [120] Brophy PD, Somers MJ, Baum MA et al. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Jul;20(7):1416-21 (full text)
- [121] Bunchman TE, Maxvold NJ, Barnett J et al. Pediatric hemofiltration: Normocarb dialysate solution with citrate anticoagulation. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2002 Mar;17(3):150-4
- [122] Bunchman TE, Maxvold NJ, Brophy PD et al. Pediatric convective hemofiltration: Normocarb replacement fluid and citrate anticoagulation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 Dec;42(6):1248-52
- [123] Klouche K, Amigues L, Deleuze S et al. Complications, effects on dialysis dose, and survival of tunneled femoral dialysis catheters in acute renal failure. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 Jan;49(1):99-108
- [124] O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infection control and hospital epidemiology* 2002 Dec;23(12):759-69
- [125] Foundation., N.K., KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006. 48.
- [126] Leblanc M, Fedak S, Mokris G et al. Blood recirculation in temporary central catheters for acute hemodialysis. *Clinical nephrology* 1996 May;45(5):315-9
- [127] Little MA, Conlon PJ, Walshe JJ et al. Access recirculation in temporary hemodialysis catheters as measured by the saline dilution technique. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2000 Dec;36(6):1135-9
- [128] Oliver MJ Acute dialysis catheters. *Seminars in dialysis* 2001 Nov-Dec;14(6):432-5
- [129] Twardowski ZJ History of peritoneal access development. *The International journal of artificial organs* 2006 Jan;29(1):2-40
- [130] Ronco C, D.A.R., Peritoneal access for acute peritoneal dialysis. 2nd Edn ed. *Peritoneal access for acute peritoneal dialysis*, ed. B.R. Ronco C, Kellum J 2009.
- [131] Asif A, Byers P, Vieira CF et al. Peritoneoscopic placement of peritoneal dialysis catheter and bowel perforation: experience of an interventional nephrology program. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 Dec;42(6):1270-4
- [132] Maya ID Ultrasound/fluoroscopy-assisted placement of peritoneal dialysis catheters. *Seminars in dialysis* 2007 Nov-Dec;20(6):611-5
- [133] Schmidt SC, Pohle C, Langrehr JM et al. Laparoscopic-assisted placement of peritoneal dialysis catheters: implantation technique and results. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A* 2007 Oct;17(5):596-9
- [134] Cimochoowski GE, Worley E, Rutherford WE et al. Superiority of the internal jugular over the subclavian access for temporary dialysis. *Nephron* 1990;54(2):154-61
- [135] Schillinger F, Schillinger D, Montagnac R et al. Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1991;6(10):722-4
- [136] Oguzkurt L, Tercan F, Torun D et al. Impact of short-term hemodialysis catheters on the central veins: a catheter venographic study. *European journal of radiology* 2004 Dec;52(3):293-9
- [137] Taal MW, Chesterton LJ, McIntyre CW et al. Venography at insertion of tunnelled internal jugular vein dialysis catheters reveals significant occult stenosis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004 Jun;19(6):1542-5 (full text)
- [138] Agarwal AK, Patel BM, Haddad NJ et al. Central vein stenosis: a nephrologist's perspective. *Seminars in dialysis* 2007 Jan-Feb;20(1):53-62
- [139] Puel V, Caudry M, Le Métayer P et al. Superior vena cava thrombosis related to catheter malposition in cancer chemotherapy given through implanted ports. *Cancer* 1993 Oct 1;72(7):2248-52
- [140] Yevzlin AS Hemodialysis catheter-associated central venous stenosis. *Seminars in dialysis* 2008 Nov-Dec;21(6):522-7
- [141] Pronovost P Interventions to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU: the Keystone Intensive Care Unit Project. *American journal of infection control* 2008 Dec;36(10):S171.e1-5
- [142] Parienti JJ, Thirion M, Mégarbane B et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 May 28;299(20):2413-22
- [143] Hryszko T, Brzosko S, Mazerska M et al. Risk factors of nontunneled noncuffed hemodialysis catheter malfunction. A prospective study. *Nephron. Clinical practice* 2004;96(2):c43-7
- [144] Liangos O, Rao M, Ruthazer R et al. Factors associated with urea reduction ratio in acute renal failure. *Artificial organs* 2004 Dec;28(12):1076-81
- [145] Naumovic RT, Jovanovic DB, Djukanovic LJ et al. Temporary vascular catheters for hemodialysis: a 3-year prospective study. *The International journal of artificial organs* 2004 Oct;27(10):848-54
- [146] Oliver MJ, Edwards LJ, Treleaven DJ et al. Randomized study of temporary hemodialysis catheters. *The International journal of artificial organs* 2002 Jan;25(1):40-4
- [147] Parienti JJ, Mégarbane B, Fischer MO et al. Catheter dysfunction and dialysis performance according to vascular access among 736 critically ill adults requiring renal replacement therapy: a randomized controlled study. *Critical care medicine* 2010 Apr;38(4):1118-25

- [148] Marschall J, Mermel LA, Classen D et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. *Infection control and hospital epidemiology* 2008 Oct;29 Suppl 1:S22-30
- [149] Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA et al. epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *The Journal of hospital infection* 2007 Feb;65 Suppl 1:S1-64
- [150] Kusminsky RE Complications of central venous catheterization. *Journal of the American College of Surgeons* 2007 Apr;204(4):681-96
- [151] McGee DC, Gould MK Preventing complications of central venous catheterization. *The New England journal of medicine* 2003 Mar 20;348(12):1123-33 (full text)
- [152] Hind D, Calvert N, McWilliams R et al. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2003 Aug 16;327(7411):361
- [153] Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA et al. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. *Critical care medicine* 1996 Dec;24(12):2053-8
- [154] Karakitsos D, Labropoulos N, De Groot E et al. Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. *Critical care (London, England)* 2006;10(6):R162 (full text)
- [155] Leung J, Duffy M, Finckh A et al. Real-time ultrasonographically-guided internal jugular vein catheterization in the emergency department increases success rates and reduces complications: a randomized, prospective study. *Annals of emergency medicine* 2006 Nov;48(5):540-7
- [156] Bansal R, Agarwal SK, Tiwari SC et al. A prospective randomized study to compare ultrasound-guided with nonultrasound-guided double lumen internal jugular catheter insertion as a temporary hemodialysis access. *Renal failure* 2005;27(5):561-4
- [157] Farrell J, Gellens M Ultrasound-guided cannulation versus the landmark-guided technique for acute haemodialysis access. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1997 Jun;12(6):1234-7 (full text)
- [158] Gallieni M Central vein catheterization of dialysis patients with real time ultrasound guidance. *The journal of vascular access* 2000 Jan-Mar;1(1):10-4
- [159] Kwon TH, Kim YL, Cho DK et al. Ultrasound-guided cannulation of the femoral vein for acute haemodialysis access. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1997 May;12(5):1009-12 (full text)
- [160] Lin BS, Huang TP, Tang GJ et al. Ultrasound-guided cannulation of the internal jugular vein for dialysis vascular access in uremic patients. *Nephron* 1998;78(4):423-8
- [161] Nadig C, Leidig M, Schmiedeke T et al. The use of ultrasound for the placement of dialysis catheters. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1998 Apr;13(4):978-81 (full text)
- [162] Zollo A, Cavatorta F, Galli S et al. Ultrasound-guided cannulation of the femoral vein for acute hemodialysis access with silicone catheters. *The journal of vascular access* 2001 Apr-Jun;2(2):56-9
- [163] Vesely TM Central venous catheter tip position: a continuing controversy. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2003 May;14(5):527-34
- [164] Schummer W, S.Y., Schummer C., Towards optimal central venous catheter tip position.. *Intensive Care Medicine*, ed. V. J-L2008.
- [165] Hsu JH, Wang CK, Chu KS et al. Comparison of radiographic landmarks and the echocardiographic SVC/RA junction in the positioning of long-term central venous catheters. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2006 Jul;50(6):731-5
- [166] James MT, Conley J, Tonelli M et al. Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Annals of internal medicine* 2008 Apr 15;148(8):596-605
- [167] Jaffer Y, Selby NM, Taal MW et al. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008 Feb;51(2):233-41
- [168] Labriola L, Crott R, Jadoul M et al. Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 May;23(5):1666-72 (full text)
- [169] Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafer-Gvili A et al. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008 Jul 1;47(1):83-93 (full text)
- [170] Bunchman TE, Brophy PD, Goldstein SL et al. Technical considerations for renal replacement therapy in children. *Seminars in nephrology* 2008 Sep;28(5):488-92
- [171] Hackbarth R, Bunchman TE, Chua AN et al. The effect of vascular access location and size on circuit survival in pediatric continuous renal replacement therapy: a report from the PPCRRT registry. *The International journal of artificial organs* 2007 Dec;30(12):1116-21
- [172] McDonald SP, Craig JC, Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association et al. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *The New England journal of medicine* 2004 Jun 24;350(26):2654-62 (full text)
- [173] Chadha V, Warady BA, Blowey DL et al. Tenckhoff catheters prove superior to cook catheters in pediatric acute peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2000 Jun;35(6):1111-6
- [174] Auron A, Warady BA, Simon S et al. Use of the multipurpose drainage catheter for the provision of acute peritoneal dialysis in infants and children. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 May;49(5):650-5
- [175] Modi GK, Pereira BJ, Jaber BL et al. Hemodialysis in acute renal failure: does the membrane matter? *Seminars in dialysis* 2001 Sep-Oct;14(5):318-21
- [176] Canivet E, Lavaud S, Wong T et al. Cuprophane but not synthetic membrane induces increases in serum tumor necrosis

- factor-alpha levels during hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1994 Jan;23(1):41-6
- [177] Marchant A, Tielemans C, Husson C et al. Cuprophane haemodialysis induces upregulation of LPS receptor (CD14) on monocytes: role of complement activation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1996 Apr;11(4):657-62 (full text)
- [178] Patarca R, Perez G, Gonzalez A et al. Comprehensive evaluation of acute immunological changes induced by cuprophane and polysulfone membranes in a patient on chronic hemodialysis. *American journal of nephrology* 1992;12(4):274-8
- [179] Puentes F, Pons H, Rodriguez-Iturbe B et al. Hemodialysis with cuprophane membranes is associated with a reduction in peripheral blood mononuclear cells expressing VLA-4 cell adhesion molecule. *Clinical nephrology* 1994 Oct;42(4):278-9
- [180] Schaefer RM, Huber L, Gilge U et al. Clinical evaluation of a new high-flux cellulose acetate membrane. *The International journal of artificial organs* 1989 Feb;12(2):85-90
- [181] Walker RJ, Sutherland WH, De Jong SA et al. Effect of changing from a cellulose acetate to a polysulphone dialysis membrane on protein oxidation and inflammation markers. *Clinical nephrology* 2004 Mar;61(3):198-206
- [182] Itoh S, Susuki C, Tsuji T et al. Platelet activation through interaction with hemodialysis membranes induces neutrophils to produce reactive oxygen species. *Journal of biomedical materials research. Part A* 2006 May;77(2):294-303
- [183] Hakim RM, Schafer AI Hemodialysis-associated platelet activation and thrombocytopenia. *The American journal of medicine* 1985 Apr;78(4):575-80
- [184] Sirolli V, Strizzi L, Di Stante S et al. Platelet activation and platelet-erythrocyte aggregates in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Thrombosis and haemostasis* 2001 Sep;86(3):834-9
- [185] Alonso A, Lau J, Jaber BL et al. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *The Cochrane database of systematic reviews* 2008 Jan 23;(1):CD005283
- [186] Brophy PD, Mottes TA, Kudelka TL et al. AN-69 membrane reactions are pH-dependent and preventable. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2001 Jul;38(1):173-8
- [187] Hackbarth RM, Eding D, Gianoli Smith C et al. Zero balance ultrafiltration (Z-BUF) in blood-primed CRRT circuits achieves electrolyte and acid-base homeostasis prior to patient connection. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2005 Sep;20(9):1328-33
- [188] Pasko DA, Mottes TA, Mueller BA et al. Pre dialysis of blood prime in continuous hemodialysis normalizes pH and electrolytes. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2003 Nov;18(11):1177-83
- [189] Perez-Garcia R, Galan A, Garcia Vinuesa M et al. Anaphylactoid reactions during hemodialysis on AN69 membranes: role of ACE inhibitors and back-filtration. *Nephron* 1992;61(1):123
- [190] Petrie JJ, Campbell Y, Hawley CM et al. Anaphylactoid reactions in patients on hemodiafiltration with AN69 membranes whilst receiving ACE inhibitors. *Clinical nephrology* 1991 Nov;36(5):264-5
- [191] Tielemans C, Madhoun P, Lenaers M et al. Anaphylactoid reactions during hemodialysis on AN69 membranes in patients receiving ACE inhibitors. *Kidney international* 1990 Nov;38(5):982-4
- [192] Désormeaux A, Moreau ME, Lepage Y et al. The effect of electronegativity and angiotensin-converting enzyme inhibition on the kinin-forming capacity of polyacrylonitrile dialysis membranes. *Biomaterials* 2008 Mar;29(9):1139-46
- [193] RENAL Study Investigators Renal replacement therapy for acute kidney injury in Australian and New Zealand intensive care units: a practice survey. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 2008 Sep;10(3):225-30
- [194] Gatward JJ, Gibbon GJ, Wrathall G et al. Renal replacement therapy for acute renal failure: a survey of practice in adult intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2008 Sep;63(9):959-66
- [195] Langford S, Slivar S, Tucker SM et al. Exploring CRRT practices in ICU: a survey of Canadian hospitals. *Dynamics (Pembroke, Ont.)* 2008 Spring;19(1):18-23
- [196] Rabindranath K, Adams J, Macleod AM et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007 Jul 18;(3):CD003773
- [197] Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Critical care medicine* 2008 Feb;36(2):610-7
- [198] Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008 Feb 20;299(7):793-805
- [199] Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Feb;24(2):512-8 (full text)
- [200] Farese S, Jakob SM, Kalicki R et al. Treatment of acute renal failure in the intensive care unit: lower costs by intermittent dialysis than continuous venovenous hemodiafiltration. *Artificial organs* 2009 Aug;33(8):634-40
- [201] Klarenbach S, Manns B, Pannu N et al. Economic evaluation of continuous renal replacement therapy in acute renal failure. *International journal of technology assessment in health care* 2009 Jul;25(3):331-8
- [202] Srisawat N, Lawsins L, Uchino S et al. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study. *Critical care (London, England)* 2010;14(2):R46 (full text)
- [203] Bell M, SWING, Granath F et al. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive care medicine* 2007 May;33(5):773-80
- [204] Jacka MJ, Ivancinova X, Gibney RT et al. Continuous renal replacement therapy improves renal recovery from acute renal failure. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 2005 Mar;52(3):327-32
- [205] Uchino S, Bellomo R, Kellum JA et al. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney

- injury. *The International journal of artificial organs* 2007 Apr;30(4):281-92
- [206] Kielstein JT, Schiffer M, Hafer C et al. Back to the future: extended dialysis for treatment of acute kidney injury in the intensive care unit. *Journal of nephrology* 2010 Sep-Oct;23(5):494-501
- [207] Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004 Feb;43(2):342-9
- [208] Baldwin I, Bellomo R, Naka T et al. A pilot randomized controlled comparison of extended daily dialysis with filtration and continuous veno-venous hemofiltration: fluid removal and hemodynamics. *The International journal of artificial organs* 2007 Dec;30(12):1083-9
- [209] Baldwin I, Naka T, Koch B et al. 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 medicine* 2007 May;33(5):830-5
- [210] Marshall MR, Creamer JM, Foster M et al. Mortality rate comparison after switching from continuous to prolonged intermittent renal replacement for acute kidney injury in three intensive care units from different countries. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Jul;26(7):2169-75 (full text)
- [211] Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE et al. The hemodynamic tolerability and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC nephrology* 2010 Nov 25;11:32 (full text)
- [212] Davenport A Continuous renal replacement therapies in patients with acute neurological injury. *Seminars in dialysis* 2009 Mar-Apr;22(2):165-8
- [213] Bagshaw SM, Peets AD, Hameed M et al. Dialysis Disequilibrium Syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure--a case report. *BMC nephrology* 2004 Aug 19;5:9 (full text)
- [214] Lin CM, Lin JW, Tsai JT et al. Intracranial pressure fluctuation during hemodialysis in renal failure patients with intracranial hemorrhage. *Acta neurochirurgica. Supplement* 2008;101:141-4
- [215] Ronco C, Bellomo R, Brendolan A et al. Brain density changes during renal replacement in critically ill patients with acute renal failure. Continuous hemofiltration versus intermittent hemodialysis. *Journal of nephrology* 1999 May-Jun;12(3):173-8
- [216] Paganini EP, Sandy D, Moreno L et al. The effect of sodium and ultrafiltration modelling on plasma volume changes and haemodynamic stability in intensive care patients receiving haemodialysis for acute renal failure: a prospective, stratified, randomized, cross-over study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1996;11 Suppl 8:32-7
- [217] Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000 Jul;162(1):197-202
- [218] Bargman JM New technologies in peritoneal dialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2007 May;2(3):576-80 (full text)
- [219] Chionh CY, Soni S, Cruz DN et al. Peritoneal dialysis for acute kidney injury: techniques and dose. *Contributions to nephrology* 2009;163:278-84
- [220] Ronco C, Amerling R Continuous flow peritoneal dialysis: current state-of-the-art and obstacles to further development. *Contributions to nephrology* 2006;150:310-20
- [221] Phu NH, Hien TT, Mai NT et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *The New England journal of medicine* 2002 Sep 19;347(12):895-902 (full text)
- [222] Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC et al. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney international. Supplement* 2008 Apr;(108):S87-93 (full text)
- [223] Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A et al. Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. *Pediatrics* 2006 Sep;118(3):e786-91 (full text)
- [224] Bailey D, Phan V, Litalien C et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2007 Jan;8(1):29-35
- [225] Bunchman TE, Maxvold NJ, Kershaw DB et al. Continuous venovenous hemodiafiltration in infants and children. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1995 Jan;25(1):17-21
- [226] Sadowski RH, Harmon WE, Jabs K et al. Acute hemodialysis of infants weighing less than five kilograms. *Kidney international* 1994 Mar;45(3):903-6
- [227] Symons JM, Brophy PD, Gregory MJ et al. Continuous renal replacement therapy in children up to 10 kg. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003 May;41(5):984-9
- [228] Warady BA, Bunchman T Dialysis therapy for children with acute renal failure: survey results. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2000 Nov;15(1-2):11-3
- [229] Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE et al. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2001 Dec;16(12):1067-71
- [230] Flores FX, Brophy PD, Symons JM et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) after stem cell transplantation. A report from the prospective pediatric CRRT Registry Group. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2008 Apr;23(4):625-30
- [231] Noris M, Todeschini M, Casiraghi F et al. Effect of acetate, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: implications for dialysis hypotension. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1998 Jul;32(1):115-24
- [232] Levraut J, Ichai C, Petit I et al. Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Critical care medicine* 2003 Mar;31(3):705-10
- [233] Veech RL The untoward effects of the anions of dialysis fluids. *Kidney international* 1988 Nov;34(5):587-97
- [234] Barenbrock M, Hausberg M, Matzkies F et al. Effects of bicarbonate- and lactate-buffered replacement fluids on cardiovascular outcome in CVVH patients. *Kidney international* 2000 Oct;58(4):1751-7 (full text)

- [235] McLean AG, Davenport A, Cox D et al. Effects of lactate-buffered and lactate-free dialysate in CAVHD patients with and without liver dysfunction. *Kidney international* 2000 Oct;58(4):1765-72 (full text)
- [236] Thomas AN, Guy JM, Kishen R et al. Comparison of lactate and bicarbonate buffered haemofiltration fluids: use in critically ill patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1997 Jun;12(6):1212-7 (full text)
- [237] Tan HK, Uchino S, Bellomo R et al. The acid-base effects of continuous hemofiltration with lactate or bicarbonate buffered replacement fluids. *The International journal of artificial organs* 2003 Jun;26(6):477-83
- [238] Zimmerman D, Cotman P, Ting R et al. Continuous veno-venous haemodialysis with a novel bicarbonate dialysis solution: prospective cross-over comparison with a lactate buffered solution. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1999 Oct;14(10):2387-91 (full text)
- [239] Holloway P, Benham S, St John A et al. The value of blood lactate measurements in ICU: an evaluation of the role in the management of patients on haemofiltration. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2001 May;307(1-2):9-13
- [240] Ledebro I On-line preparation of solutions for dialysis: practical aspects versus safety and regulations. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2002 Jan;13 Suppl 1:S78-83 (full text)
- [241] Marshall MR, Ma T, Galler D et al. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004 Apr;19(4):877-84 (full text)
- [242] Ronco C Backfiltration in clinical dialysis: nature of the phenomenon, mechanisms and possible solutions. *The International journal of artificial organs* 1990 Jan;13(1):11-21
- [243] Kanagasundaram NS, Larive AB, Paganini EP et al. A preliminary survey of bacterial contamination of the dialysate circuit in continuous veno-venous hemodialysis. *Clinical nephrology* 2003 Jan;59(1):47-55
- [244] Moore I, Bhat R, Hoenich NA et al. A microbiological survey of bicarbonate-based replacement circuits in continuous veno-venous hemofiltration. *Critical care medicine* 2009 Feb;37(2):496-500
- [245] Ward RA Worldwide guidelines for the preparation and quality management of dialysis fluid and their implementation. *Blood purification* 2009;27 Suppl 1:2-4
- [246] Instrumentation, A.f.t.a.o.M., Water for Hemodialysis and Related Therapies. ANSI/AAMI/ISO 13959:2009. AAMI: Arlington, VA. 2010.
- [247] Instrumentation, A.f.t.a.o.M., 2011. Concentrates for Hemodialysis and Related Therapies. ANSI/AAMI/ISO 13958:2009. AAMI: Arlington, VA.
- [248] Instrumentation, A.f.t.a.o.M., Quality of Dialysis Fluid for Hemodialysis and Related Therapies. ANSI/AAMI/ISO 11663:2009. AAMI: Arlington, VA. 2010.
- [249] Glorieux G, Schepers E, Schindler R et al. A novel bio-assay increases the detection yield of microbiological impurity of dialysis fluid, in comparison to the LAL-test. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Feb;24(2):548-54 (full text)
- [250] KOLFF WJ FIRST CLINICAL EXPERIENCE WITH THE ARTIFICIAL KIDNEY. *Annals of internal medicine* 1965 Mar;62:608-19
- [251] Davenport A, Bouman C, Kirpalani A et al. Delivery of renal replacement therapy in acute kidney injury: what are the key issues? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008 May;3(3):869-75 (full text)
- [252] Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Jul;24(7):2179-86 (full text)
- [253] 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 Jul 1;356(9223):26-30
- [254] 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 international* 2006 Oct;70(7):1312-7
- [255] Schiff H, Lang SM, Fischer R et al. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *The New England journal of medicine* 2002 Jan 31;346(5):305-10 (full text)
- [256] Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 Jun;19(6):1233-8 (full text)
- [257] Paganini EP, T.M., Goormastic M, et al., Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996. 28(S3): p. S81
- [258] 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. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Mar;21(3):690-6 (full text)
- [259] Ikizler TA, Sezer MT, Flakoll PJ et al. Urea space and total body water measurements by stable isotopes in patients with acute renal failure. *Kidney international* 2004 Feb;65(2):725-32
- [260] Evanson JA, Ikizler TA, Wingard R et al. Measurement of the delivery of dialysis in acute renal failure. *Kidney international* 1999 Apr;55(4):1501-8 (full text)
- [261] Evanson JA, Himmelfarb J, Wingard R et al. Prescribed versus delivered dialysis in acute renal failure patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1998 Nov;32(5):731-8
- [262] Schiff H Disease severity adversely affects delivery of dialysis in acute renal failure. *Nephron. Clinical practice* 2007;107(4):c163-9
- [263] Gotch FA, Sargent JA A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney international* 1985 Sep;28(3):526-34
- [264] Held PJ, Port FK, Wolfe RA et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney international* 1996 Aug;50(2):550-6

- [265] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2002 Dec 19;347(25):2010-9 (full text)
- [266] Venkataraman R, Kellum JA, Palevsky P et al. Dosing patterns for continuous renal replacement therapy at a large academic medical center in the United States. *Journal of critical care* 2002 Dec;17(4):246-50
- [267] Boussekey N, Chiche A, Faure K et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive care medicine* 2008 Sep;34(9):1646-53
- [268] Jörres A, John S, Lewington A et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013 Dec;28(12):2940-5
- [269] James M, Bouchard J, Ho J et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013 May;61(5):673-85
- [270] Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013 May;61(5):649-72
- [271] National Clinical Guideline Centre (UK) 2013 Aug;
- [272] Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)* 2011;15(1):R72 (full text)
- [273] Wang X, Jie Yuan W Timing of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure* 2012;34(3):396-402
- [274] Liu Y, Davari-Farid S, Arora P et al. Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2014 Jun;28(3):557-63
- [275] García-Fernández N, Pérez-Valdivieso JR, Bes-Rastrollo M et al. Timing of renal replacement therapy after cardiac surgery: a retrospective multicenter Spanish cohort study. *Blood purification* 2011;32(2):104-11
- [276] Chou YH, Huang TM, Wu VC et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. *Critical care (London, England)* 2011;15(3):R134 (full text)
- [277] Bagshaw SM, Wald R, Barton J et al. Clinical factors associated with initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury-a prospective multicenter observational study. *Journal of critical care* 2012 Jun;27(3):268-75
- [278] Jun M, Bellomo R, Cass A et al. Timing of renal replacement therapy and patient outcomes in the randomized evaluation of normal versus augmented level of replacement therapy study. *Critical care medicine* 2014 Aug;42(8):1756-65
- [279] Shiao CC, Ko WJ, Wu VC et al. U-curve association between timing of renal replacement therapy initiation and in-hospital mortality in postoperative acute kidney injury. *PLoS one* 2012;7(8):e42952 (full text)
- [280] Vaara ST, Reinikainen M, Wald R et al. Timing of RRT based on the presence of conventional indications. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2014 Sep 5;9(9):1577-85
- [281] Bellomo R, Lipcsey M, Calzavacca P et al. Early acid-base and blood pressure effects of continuous renal replacement therapy intensity in patients with metabolic acidosis. *Intensive care medicine* 2013 Mar;39(3):429-36
- [282] RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Critical care medicine* 2012 Jun;40(6):1753-60
- [283] Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM et al. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2014 Feb;15(2):131-8
- [284] Selewski DT, Cornell TT, Blatt NB et al. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy. *Critical care medicine* 2012 Sep;40(9):2694-9
- [285] Smith OM, Wald R, Adhikari NK et al. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013 Oct 5;14:320 (full text)
- [286] Heise D, Gries D, Moerer O et al. Predicting restoration of kidney function during CRRT-free intervals. *Journal of cardiothoracic surgery* 2012 Jan 18;7:6 (full text)
- [287] Fröhlich S, Donnelly A, Solymos O et al. Use of 2-hour creatinine clearance to guide cessation of continuous renal replacement therapy. *Journal of critical care* 2012 Dec;27(6):744.e1-5
- [288] Srisawat N, Wen X, Lee M et al. Urinary biomarkers and renal recovery in critically ill patients with renal support. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Aug;6(8):1815-23 (full text)
- [289] Zhang Z, Hongying N Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Intensive care medicine* 2012 Jan;38(1):20-8
- [290] Wu MY, Hsu YH, Bai CH et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012 Jun;59(6):810-8
- [291] Liao YJ, Zhang L, Zeng XX et al. Citrate versus unfractionated heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Chinese medical journal* 2013 Apr;126(7):1344-9
- [292] Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L et al. Regional citrate anticoagulation in cardiac surgery patients at high risk of bleeding: a continuous veno-venous hemofiltration protocol with a low concentration citrate solution. *Critical care (London, England)* 2012 Jun 27;16(3):R111 (full text)
- [293] Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Critical care (London, England)* 2014 Aug 16;18(4):472 (full text)

- [294] Saner FH, Treckmann JW, Geis A et al. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in liver transplant patients requiring post-operative renal replacement therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Apr;27(4):1651-7 (full text)
- [295] Schultheiß C, Saugel B, Phillip V et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Critical care (London, England)* 2012 Aug 22;16(4):R162 (full text)
- [296] Khadzhyrov D, Schelter C, Lieker I et al. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Journal of critical care* 2014 Apr;29(2):265-71
- [297] Liet JM, Allain-Launay E, Gaillard-LeRoux B et al. Regional citrate anticoagulation for pediatric CRRT using integrated citrate software and physiological sodium concentration solutions. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2014 Sep;29(9):1625-31
- [298] Fernández SN, Santiago MJ, López-Herce J et al. Citrate anticoagulation for CRRT in children: comparison with heparin. *BioMed research international* 2014;2014:786301 (full text)
- [299] Soltysiak J, Warzywoda A, Kociński B et al. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in small children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2014 Mar;29(3):469-75
- [300] Fiaccadori E, Regolisti G, Cademartiri C et al. Efficacy and safety of a citrate-based protocol for sustained low-efficiency dialysis in AKI using standard dialysis equipment. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2013 Oct;8(10):1670-8 (full text)
- [301] Fealy N, Kim I, Baldwin I et al. A comparison of the Niagara and Medcomp catheters for continuous renal replacement therapy. *Renal failure* 2013;35(3):308-13
- [302] Dugué AE, Levesque SP, Fischer MO et al. Vascular access sites for acute renal replacement in intensive care units. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Jan;7(1):70-7 (full text)
- [303] Morgan D, Ho K, Murray C et al. A randomized trial of catheters of different lengths to achieve right atrium versus superior vena cava placement for continuous renal replacement therapy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012 Aug;60(2):272-9
- [304] Meier P, Meier R, Turini P et al. Prolonged catheter survival in patients with acute kidney injury on continuous renal replacement therapy using a less thrombogenic micropatterned polymer modification. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Feb;26(2):628-35 (full text)
- [305] Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC et al. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012 Sep 12;9:CD005016
- [306] Azak A, Huddam B, Öneç K et al. Contribution of high flux membranes to the therapy of uremia-associated dyslipidemia. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 2012 Dec;16(6):595-9
- [307] Ascì G, Tz H, Ozkahya M et al. The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2013 May;24(6):1014-23 (full text)
- [308] Lin H, Wu YG, Zhang JH et al. High-flux dialysis improves pulmonary ventilation function in uremic patients. *Molecular medicine reports* 2013 May;7(5):1603-6
- [309] Sawires HK, Mohamed WA, Schaalán MF et al. High-flux and low-flux dialysis membranes and levels of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in children with chronic kidney failure. *Iranian journal of kidney diseases* 2012 Sep;6(5):366-72 (full text)
- [310] Libetta C, Esposito P, Sepe V et al. Acute kidney injury: effect of hemodialysis membrane on Hgf and recovery of renal function. *Clinical biochemistry* 2013 Jan;46(1-2):103-8
- [311] Kessler M, Gangemi C, Gutierrez Martones A et al. Heparin-grafted dialysis membrane allows minimal systemic anticoagulation in regular hemodialysis patients: a prospective proof-of-concept study. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2013 Apr;17(2):282-93
- [312] Kirmizis D, Papagianni A, Dogrammatzi F et al. The effects of vitamin E-coated membrane dialyzer compared to simvastatin in patients on chronic hemodialysis. *Renal failure* 2012;34(9):1135-9
- [313] Mandolfo S, Corradi B, Bucci R et al. Evaluation of the impact of a new synthetic vitamin E-bonded membrane on anemia and rHuEPO requirement in ESRD patients with central venous catheters: a pilot study. *International urology and nephrology* 2012 Oct;44(5):1493-500
- [314] Kirmizis D, Papagianni A, Belechri AM et al. Effects of vitamin E-coated membrane dialyser on markers of oxidative stress and inflammation in patients on chronic haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Jul;26(7):2296-301 (full text)
- [315] Mariano F [Citrate: a different mental approach to extracorporeal circuit anticoagulation]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2012 Jan-Feb;29(1):27-32
- [316] Gritters M, Grooteman MP, Schoorl M et al. Citrate anticoagulation abolishes degranulation of polymorphonuclear cells and platelets and reduces oxidative stress during haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Jan;21(1):153-9 (full text)
- [317] Schneider AG, Bagshaw SM Renal recovery after acute kidney injury: choice of initial renal replacement therapy modality still matters. *Critical care (London, England)* 2014 Jun 20;18(3):154
- [318] Sun Z, Ye H, Shen X et al. Continuous venovenous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Critical care (London, England)* 2014 Apr 9;18(2):R70 (full text)
- [319] Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L et al. Continuous venovenous hemodiafiltration with a low citrate dose regional anticoagulation protocol and a phosphate-containing solution: effects on acid-base status and phosphate supplementation needs. *BMC nephrology* 2013 Oct 25;14:232 (full text)
- [320] Chua HR, Schneider AG, Baldwin I et al. Phoxilium vs Hemosol-B0 for continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Journal of critical care* 2013 Oct;28(5):884.e7-14
- [321] Mariano F, Tedeschi L, Morselli M et al. Normal citratemia and metabolic tolerance of citrate anticoagulation for hemodiafiltration in

severe septic shock burn patients. Intensive care medicine 2010 Oct;36(10):1735-43

[322] Uchino S, Toki N, Takeda K et al. Validity of low-intensity continuous renal replacement therapy*. Critical care medicine 2013 Nov;41(11):2584-91

[323] Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients

with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. Intensive care medicine 2013 Sep;39(9):1535-46

[324] Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Critical care (London, England) 2014 Jan 8;18(1):R7 (full text)

Key words: aki