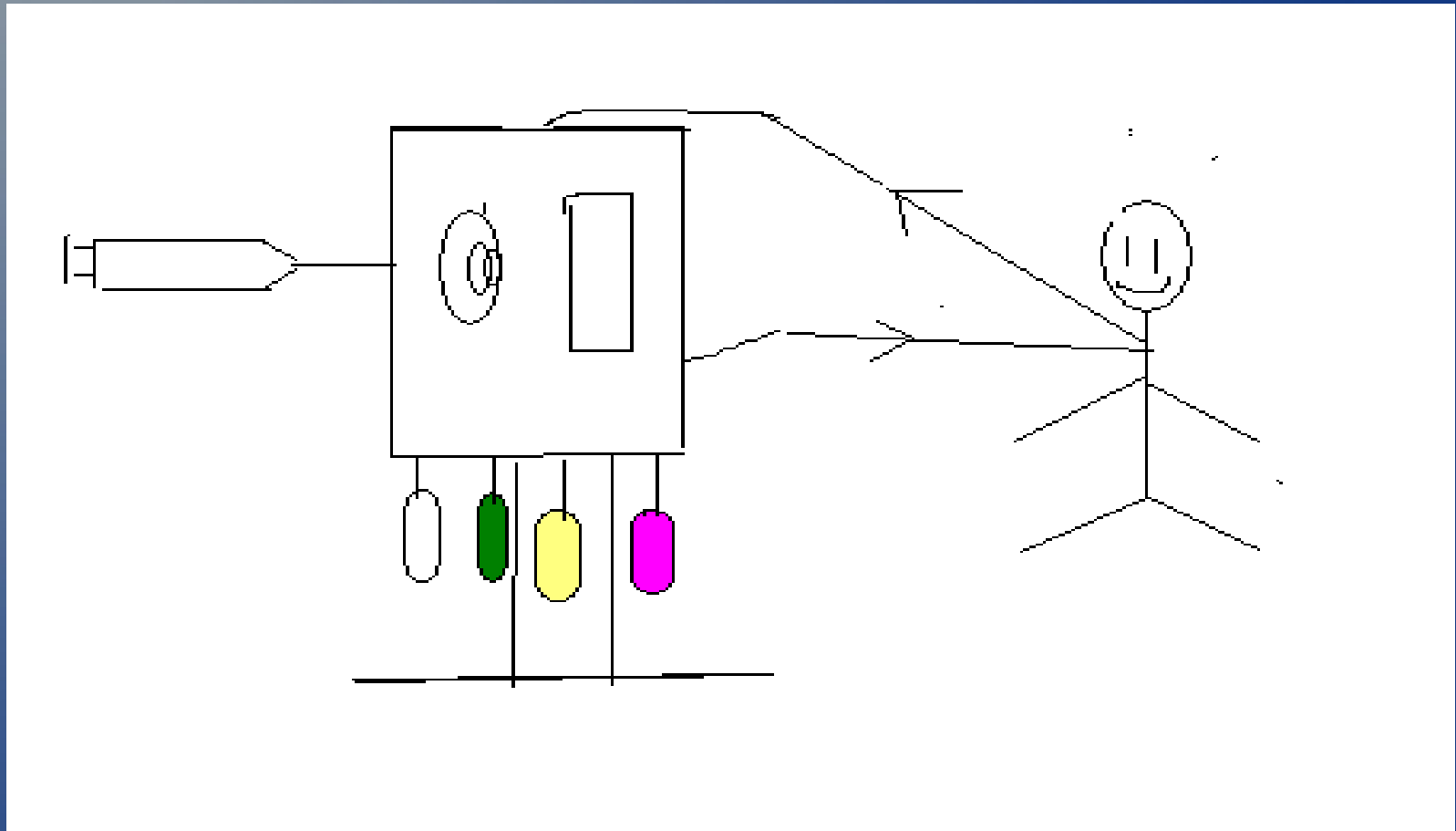


# CRRT

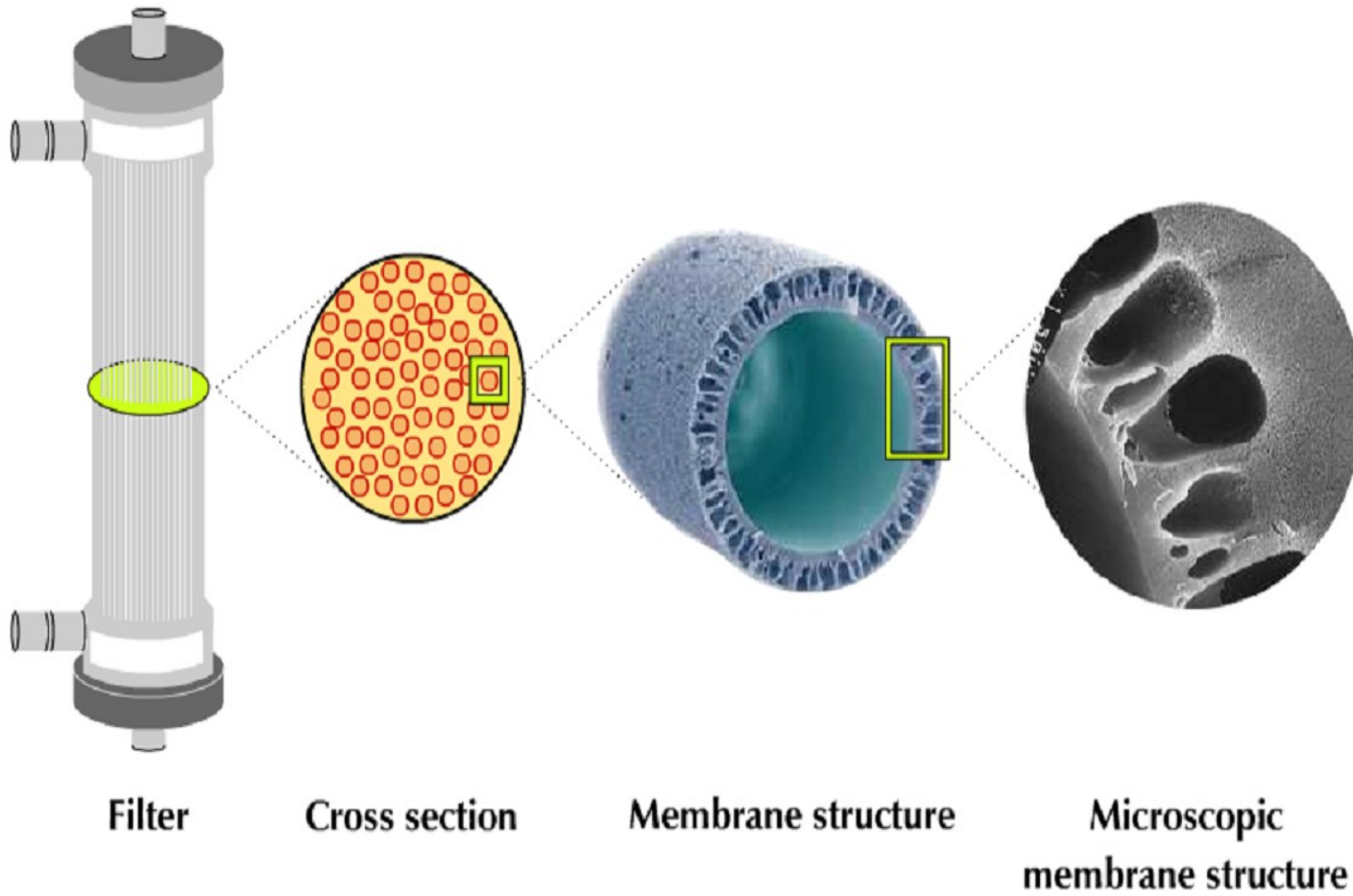
## TERAPIA SOSTITUTIVA RENALE CONTINUA



# CONCETTI DI BASE



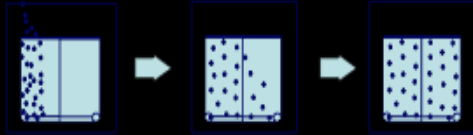
## Filter / membrane structure



# PRINCIPI GENERALI

## Meccanismi di trasporto di soluti

- Diffusione



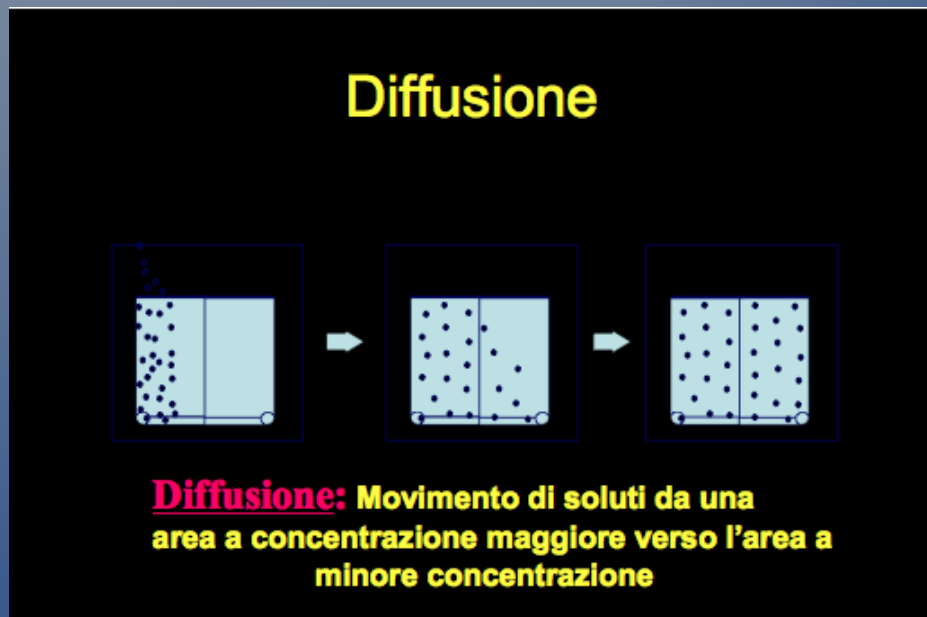
- Convezione

- **DIFFUSIONE:**

Il trasporto avviene **PASSIVAMENTE** attraverso una membrana semipermeabile.

Grazie ad un gradiente di **CONCENTRAZIONE** le molecole si spostano dal compartimento a più alta concentrazione verso quello a più bassa concentrazione.

# PRINCIPI GENERALI



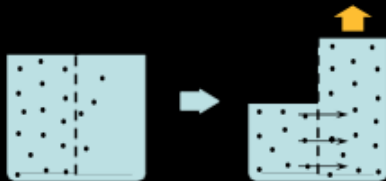
- I due compartimenti tenderanno ad avere uguale concentrazione
- Entra soluzione di dialisi (dialisato) esce il dialisato usato (effluente)

# PRINCIPI GENERALI

## Meccanismi di trasporto di soluti

- Diffusione

- Convezione



- CONVEZIONE

Il passaggio di soluti e solventi attraverso la membrana semipermeabile avviene **ATTIVAMENTE** in funzione di un gradiente di **PRESSIONE** transmembrana

Ne deriva l'**ULTRAFILTRATO**.

# PRINCIPI GENERALI

- ADSORBIMENTO

Legame di natura fisico-chimica fra soluto e parete della membrana.

Tende ad essere soluto-specifico ed auto-limitato dalla saturazione dei legami.

# PRINCIPI GENERALI

- ULTRAFILTRATO

Acqua plasmatica contenente soluti estratta dal sangue attraverso una membrana semipermeabile mediante gradiente di pressione

- EMOFILTRATO

Acqua plasmatica contenente soluti estratta dal sangue attraverso una membrana semipermeabile con l'immissione nel circuito di una soluzione di rimpiazzo



# FATTORI CHE INFLUENZANO IL PROCESSO DI CLEARANCE DIFFUSIVA

- CARATTERISTICHE DELLA MEMBRANA
- GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE
- FLUSSO EMATICO (mediamente 100-200 ml/m')
- FLUSSO DIALISATO (mediamente 10 -30 ml/m')

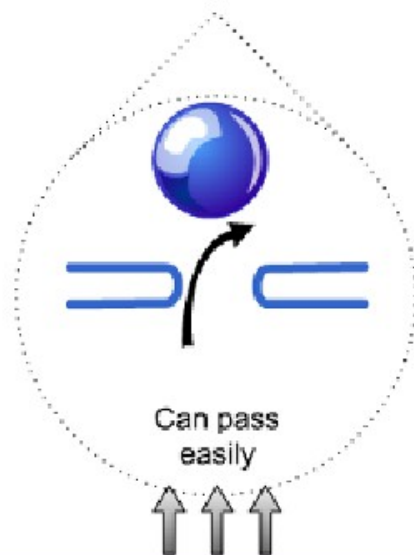
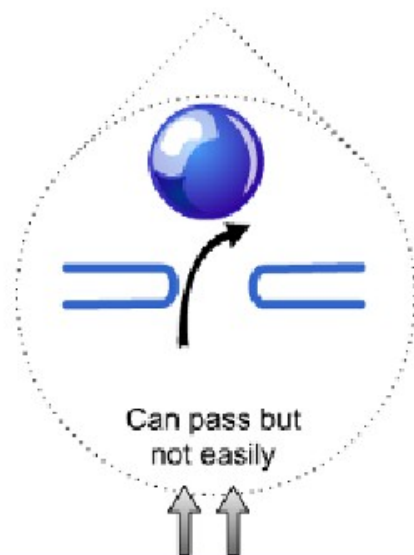
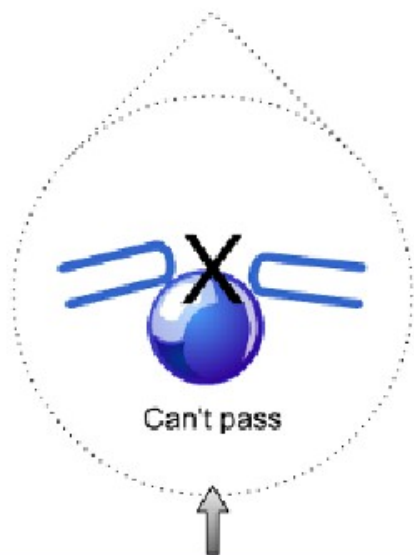
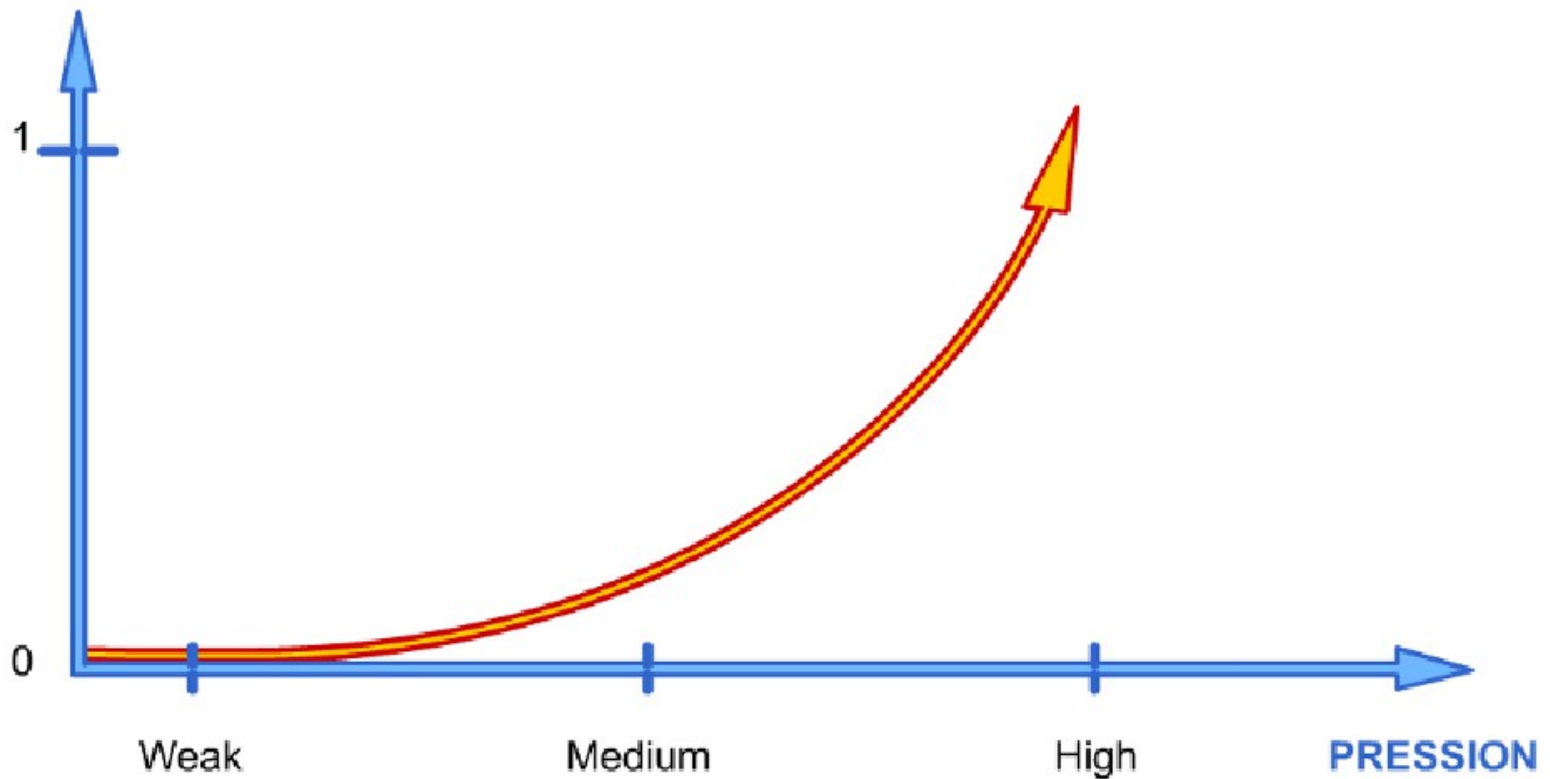
# CARATTERISTICHE DELLA MEMBRANA

- **FLUSSO**: capacità di trasferimento dell'acqua attraverso la membrana.  
E' rappresentato dal  $K_{uf}$  (coefficiente di ultrafiltrazione)  
 $K_{uf} = Q_f / TMP \text{ ml/h x mmHg x m}^2$   
 $K_{uf} < 10$  low flux       $K_{uf} > 20$  high flux
- **PERMEABILITA'**: misura della clearance delle molecole di medio peso molecolare ( PM 11.800 D)  
  
 $Cl. < 10 \text{ ml/m}^3 =$  bassa permeabilità  
 $Cl. > 20 \text{ ml/m}^3 =$  alta permeabilità
- **EFFICIENZA** capacità massima di clearance dell'urea per una specifica membrana  
E' rappresentata dal  $K_{oA}$  (coefficiente di trasferimento di massa per superficie )  
 $K_{oA} < 500 \text{ ml/m}^3$  bassa efficienza  
 $K_{oA} > 600 \text{ ml/m}^3$  alta efficienza

# FATTORI CHE INFLUENZANO IL PROCESSO DI CLEARANCE CONVETTIVA

- PTM pressione transmembrana ( $\Delta P_b + P_{uf}$ ) -  $P_{onc}$
- Caratteristiche di membrana (tipo high flux)
- Pompa sangue
- Coefficiente di sieving ( $S$ ) di un soluto è il rapporto tra la concentrazione nell'ultrafiltrato ( $U_f$ ) e quella nell'acqua plasmatica (valore 0- $\rightarrow$ 1)
- $H_t$  e proteine plasmatiche Il  $Q_b$  è inversamente proporzionale alla viscosità ematica e la pressione oncotica si oppone al processo di ultrafiltrazione

# SIEVING COEFFICIENT



# TECNICHE DI CRRT

- **SCUF A-V/ V-V (Slow Continuous Ultrafiltration)**  
Filtro con membrana ad alto flusso altamente permeabile.  
L'ultrafiltrato corrisponde alla perdita di peso (NO reinfusione!)  
Metodica utilizzata per il controllo dei fluidi nel sovraccarico.
  
- **CVVH (CAVH) (Continuous Hemofiltration)**  
Filtro con membrana ad alto flusso altamente permeabile  
L'ultrafiltrato è rimpiazzato completamente o in parte per il controllo dei fluidi (SI reinfusione!)  
Meccanismo di trasporto dei soluti **CONVEZIONE**

# Tecniche continue

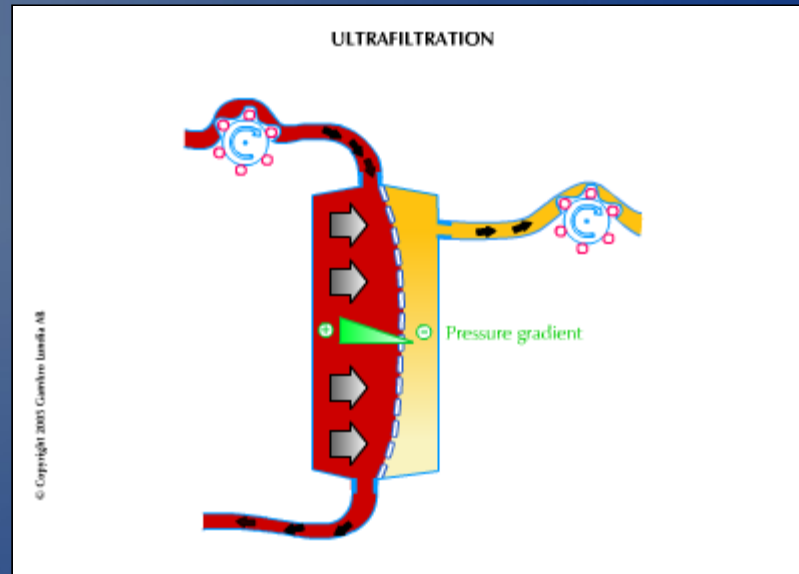
## (Terapie Renali Sostitutive Lente Continue)

- **SCUF**  
(Ultrafiltrazione Lenta Continua)

Il trattamento rimuove i fluidi in eccesso

Il trattamento NON modifica la concentrazione

dei soluti presenti nel sangue



Processo di **separazione dell'acqua plasmatica** dai componenti macromolecolari del sangue

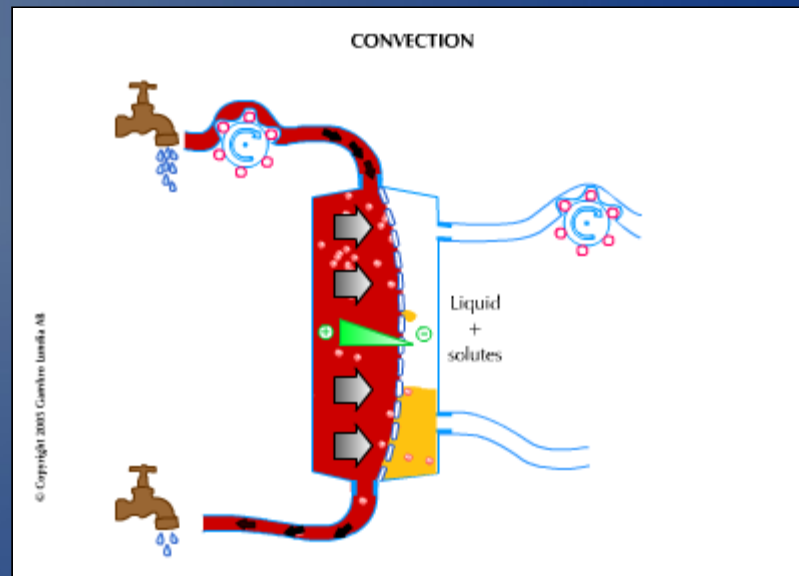
# Tecniche continue

## (Terapie Renali Sostitutive Lente Continue)

- **CVVH**

(Emofiltrazione Veno-Venosa Continua)

Il trattamento depura il sangue maggiormente dalle medie molecole



Rimozione di soluti per via convettiva, mediante elevata ultrafiltrazione di acqua plasmatica ripristinata da **una soluzione di reinfusione** a concentrazione fisiologica

# TECNICHE DI CRRT

## CVVHD (CAVHD) (Continuous Hemodialysis)

Membrana a BASSA permeabilità con flusso di dialisato in controcorrente.

L'ultrafiltrato NON è rimpiazzato e corrisponde alla **perdita** di peso.

La clearance è ottenuta per DIFFUSIONE ed è efficace sulle PICCOLE molecole (urea, ioni ecc). Durata: fino a diversi giorni.

## CVVHDF (CAVHDF) (Continuous Hemodiafiltration)

Membrana ad ALTA permeabilità con flusso di dialisato in contro corrente.

Ultrafiltrato RIMPIAZZATO per l'eccesso rispetto alla perdita voluta.

Clearance ottenuta per DIFFUSIONE e CONVEZIONE con efficacia su molecole anche più grandi. Durata: fino a diversi giorni.

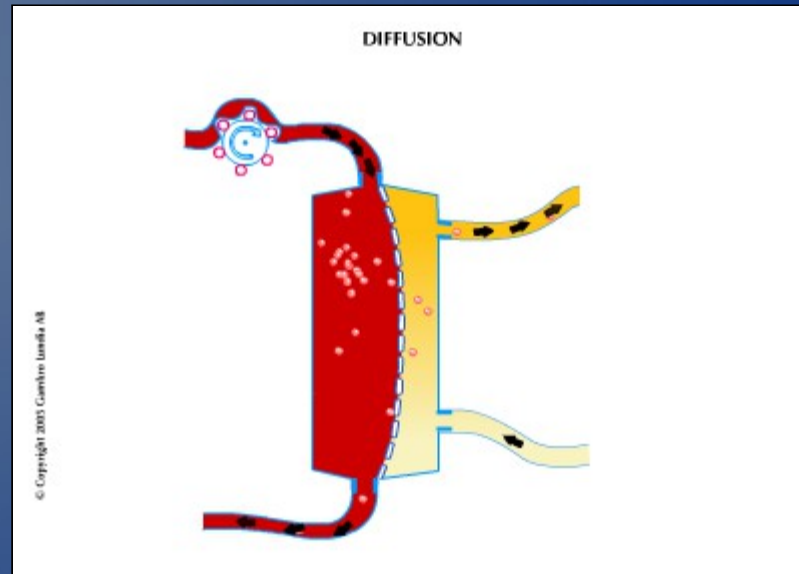


# Tecniche continue

## (Terapie Renali Sostitutive Lente Continue)

- **CVVHD**  
(Emodialisi Veno-Venosa Continua)

Il trattamento depura il sangue maggiormente dalle piccole molecole

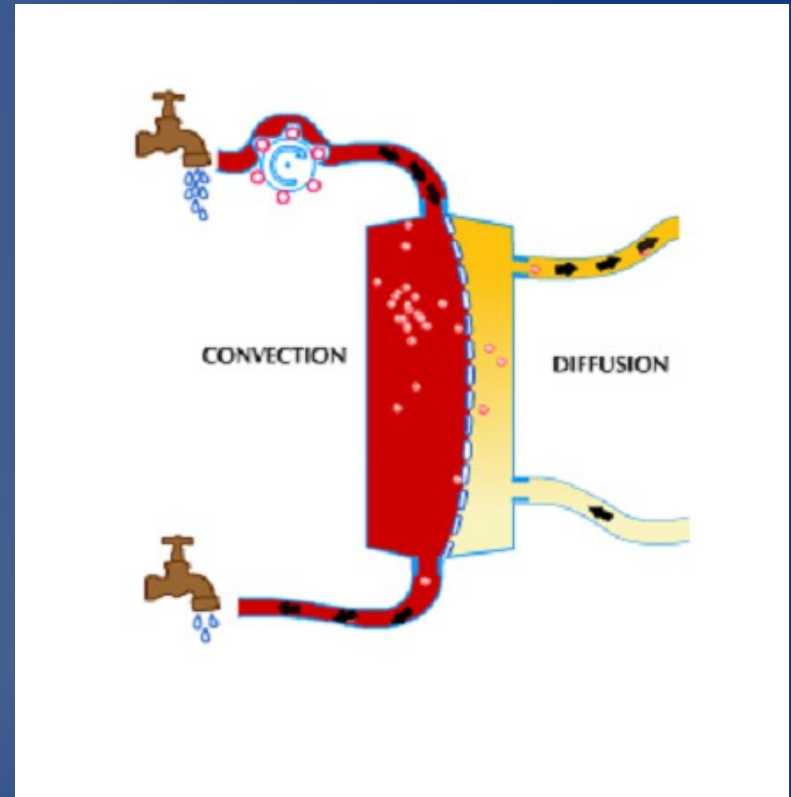


Rimozione di soluti per via diffusiva, mediante l'utilizzo di una soluzione dializzante in controcorrente al flusso ematico

# Tecniche continue

## (Terapie Renali Sostitutive Lente Continue)

- **CVVHDF**  
(Emodiafiltrazione Veno-Venosa Continua)



Rimozione di soluti per via **DIFFUSIVA**, mediante l'utilizzo di una soluzione dializzante in controcorrente al flusso ematico

Rimozione di soluti per via **CONVETTIVA**, mediante elevata ultrafiltrazione di acqua plasmatica ripristinata da una soluzione di reinfusione a concentrazione fisiologica

# TECNICHE DI CRRT

## ● CPFA (Continuous Plasma Filtration coupled with Adsorption)

Utilizza un PLASMAFILTRO e il plasmafiltrato ottenuto è spinto in una cartuccia con sostanze ADSORBENTI (resine o carboni) per la rimozione di citochine pro-infiammatorie (stadi precoci della sepsi!). Il plasma rigenerato viene reinfuso. NO rimpiazzo.

## ● PEX (Plasma Exchange)

Separazione della parte corpuscolata del sangue dal plasma, sua rimozione (non più del 15% del volume totale) e sostituzione con plasma da donatore o albumina.

Scopo: rimozione di sostanze a peso molecolare molto elevato, lipo-solubili e legate a proteine (autoanticorpi, immunoglobuline, citochine..)

$$VP = Kg \times 0,065 \times (1 - Ht)$$

Calcolo rapido volume plasmatico: 40-50 ml/kg

**Scambio efficace: 2,5-3,5 l**

**4-5 trattamenti / gg alterni**

**TABELLA I - INDICAZIONI ALLA PLASMAFERESI SECONDO LE CATEGORIE DELLA AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANKS E DELLA AMERICAN SOCIETY FOR APHERESIS (LE INDICAZIONI LEGATE AI TRAPIANTI NON SONO QUI CONSIDERATE)**

	Categoria I	Categoria II	Categoria III	Categoria IV
Malattie renali	GN da anticorpi anti membrana basale (S di Goodpasture) Atassia polineuropatica (S di Refsum)	GN rapidamente progressiva Ipercolesterolemia familiare	S uremico-emolitica Overdose o intossicazioni Insufficienza epatica acuta	Rigetto di trapianto renale
Malattie metaboliche				
Malattie autoimmuni e dell'apparato locomotore		Crioglobulinemia Porpora trombotica trombocitopenica	Malattia di Raynaud Vasculiti Anemia emolitica autoimmune Sclerosi sistemica Lupus eritematoso sistemico Poli-Dermatomiosite	Artrite reumatoide Amiloidosi sistemica (AL)
Malattie dell'apparato emopoietico	Porpora trombotica trombocitopenica (S di Mosckowitz)	Mieloma multiplo con proteina monoclonale o sindrome da iperviscosità o insufficienza renale acuta	Anemia aplastica Anemia emolitica neonatale Piastrinopenia da alloimmunizzazione	
Disturbi dell'emostasi		Inibitori patologici della coagulazione S da iperviscosità		
Malattie neurologiche	Polineuropatia infiammatoria demielinizzante acuta (S di Guillain-Barré) Polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica Miastenia Polineuropatia demielinizzante IgG/M	S di Lambert-Eaton Malattia infiammatoria demielinizzante del Sistema Nervoso Centrale Corea di Sidenham Polineuropatia IgM (con o senza Waldenstrom) Crioglobulinemia con polineuropatia PANDAS	Sclerosi multipla (ricorrente, progressiva) S paraneoplastiche neurologiche Mieloma multiplo con polineuropatie POEMS Encefalopatia di Rasmusen S da rigidità generalizzata	Sclerosi laterale amiotrofica

GN: glomerulonefrite; S: sindrome; PANDAS: Pediatric Autoimmune Neuropsychological Disorders Associated with Streptococcal infections; POEMS: Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, and Skin changes syndrome.

## INTOSSICAZIONI PER LE QUALI PUO' ESSERE UTILE LA PLASMA FERESI

- Antidepressivi triciclici
- Verapamile
- Diltiazem
- Carbamazepina
- Digitale
- Teofillina
- Tossina dell'amanita phalloides
- Altri funghi
- Metalli pesanti (mercurio, vanadio)
- Pesticidi organofosforici
- Reazioni trasfusionali

## PRE-DILUIZIONE

- < Formazione di coaguli
- Volumi di UF più alti per compensare la < clearance
- Indicata con Ht > 40%
- E' possibile non usare anticoagulazione
- Utilizzabile nelle coagulopatie

## POST-DILUIZIONE

- Migliore clearance > 15-20%
- Più elevata formazione di coaguli
- Non indicazioni specifiche

# FRAZIONE DI FILTRAZIONE

## FF

E' la percentuale di acqua plasmatica ( $Q_{pw}$ ) filtrata in un determinato tempo.

E' proporzionale al flusso ematico ( $Q_b$ ) e dipendente dall'ematocrito ( $H_t$ ).

$$Q_{pw} = Q_b \times (1 - H_t/100) \times 0,94$$

in post-diluizione       $FF = Q_{uf}/Q_{pw}$

- Non superare il 25% in post-diluizione

# INDICAZIONI della CRRT

- RENALI (I.R.A.)

Insufficienza

Renale

Acuta

- NON RENALI

- - Insufficienza cardiaca cronica
- - ARDS
- - Sepsi/SIRS
- - Over-dose da farmaci dializzabili

Criteri RIFLE	sCr	GFR	Diuresi
Risk:	↑ x 1.5	↓ > 25%	< 5 mL/Kg/h per 6 ore
Injury	↑ x 2	↓ > 50%	< 5 mL/Kg/h per 12 ore
Failure	↑ x 3	↓ > 75%	< 3 mL/Kg/h per 24 ore o anuria per 12 ore
Loss	Perdita completa della funzione renale > 4 settimane		
ESRD	End Stage Renal Disease		



## Stadiazione del danno renale acuto\*\*

Stadio	Creatinina sierica	Produzione di urina	
1	1,5–1,9 volte il valore iniziale O $\geq 0,3$ mg/dl aumento di ( $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ )	$<0,5$ ml/kg/h per 6–12 ore	alta sensibilità
2	2,0–2,9 volte il valore iniziale	$<0,5$ ml/kg/h per $\geq 12$ ore	
3	3,0 volte il valore iniziale OPPURE aumento di creatinina sierica fino a valori $\geq 4,0$ mg/dl ( $\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$ ) OPPURE avvio della terapia sostitutiva renale OPPURE nei pazienti al di sotto dei 18 anni, diminuzione dell'eGFR fino a valori $<35$ ml/ min per $1,73$ m <sup>2</sup>	$<0,3$ ml/kg/h per $\geq 24$ ore OPPURE Anuria per $\geq 24$ ore	alta specificità

\*\* Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138.

## Capitolo 5.1: Timing della RRT(KDIGO 2012)

- 5.1.1: Iniziare la RRT rapidamente quando ci sono modifiche potenzialmente mortali nel bilancio idrico, elettrolitico o acido-base. (*Non Valutabile*)
- 5.1.2: Considerare un contesto clinico più ampio, la presenza di condizioni potenzialmente modificabile tramite la RRT e i trend degli esami di laboratorio, piuttosto che i singoli valori di BUN e creatinina, per decidere quando iniziare la RRT. (*Non Valutabile*)

## Capitolo 5.2: Criteri di Interruzione per RRT in AKI

5.2.1: Interrompere la RRT quando non è più necessaria, sia per funzionalità renale intrinseca ristabilita, che per mancanza di congruenza fra gli effetti della RRT e gli obiettivi di cura del paziente. (*Non Validabile*)

5.2.2: Sugeriamo di non utilizzare diuretici per incentivare il recupero della funzionalità renale o per ridurre la frequenza di RRT. (2B)

## Capitolo 5.6: Modalità di RRT per Pazienti con AKI

- ✓ 5.6.2: Sugeriamo l'utilizzo di CRRT piuttosto che RRT standard intermittenti nei ***pazienti emodinamicamente instabili.*** (2B)
- ✓ 5.6.3: Sugeriamo l'utilizzo di CRRT, piuttosto che RRT standard intermittenti, nei ***pazienti in AKI con traumi cerebrali acuti o altre cause di aumento di pressione intracranica o edema cerebrale generalizzato.*** (2B)

# INDICAZIONI NON RENALI

- **Insufficienza cardiaca cronica** per la rimozione di fluidi in caso di mancata o modesta risposta al trattamento diuretico ad alte dosi e ai vasodilatatori
- **ARDS** la rimozione dell'acqua polmonare extravascolare (EVLW) in eccesso riduce la frazione di shunt (passaggio di sangue non ossigenato nel grande circolo), l'ipotermia riduce la produzione di CO<sub>2</sub> con facilitazione dell'ipocapnia permissiva. Inoltre sembra migliorare la sopravvivenza grazie alla rimozione di mediatori dell'infiammazione
- **SEPSI** : filtri particolari (SEPTEx e OXIRIS)
- **Overdose** da farmaci idrosolubili dializzabili ( litio, metaboliti della procainamide, aminoglicosidi, ecc )

## CRRT versus IRRT (a favore)

- Effetti emodinamici : il trattamento intermittente da più facilmente ipotensione con possibile conseguente danno ischemico renale e ritardo nel recupero funzionale
- Attivazione mediatori infiammazione: le membrane utilizzate in dialisi convenzionale cellulose sono meno biocompatibili e possono attivare mediatori dell'infiammazione e neutrofili
- Efficienza Cl.urea: più rapido e adeguato controllo dei livelli di azotemia
- Migliore terapia nutrizionale: il migliore controllo dell'azotemia permette un introito proteico elevato ( $> 2$  g/kg/die con bilancio azotato vicino allo zero)
- Miglior controllo ionico e acido-base
- Migliore perfusione cerebrale e coronarica

## CRRT versus IRRT (critiche)

- NON dimostrato aumento sopravvivenza o miglioramento recupero funzionale (pazienti più gravi)
- Minor mobilizzazione del paziente
- Maggior rischio di sanguinamento
- Maggior costo

...more is better ?????

Pre-Post

HD

**DOSE**

HDF

Timing

Anticoagulazione

Pressioni

52



# Il concetto di dose

Nei pazienti in trattamento dialitico continuo (CRRT), l'uso del  $Kt/V$  è problematico.

Dopo il lavoro di **Ronco** che, in CVVH in post-diluizione, aveva dimostrato una riduzione della mortalità nei pazienti che avevano ricevuto un'ultrafiltrazione almeno pari a 35 mL/kg/h,

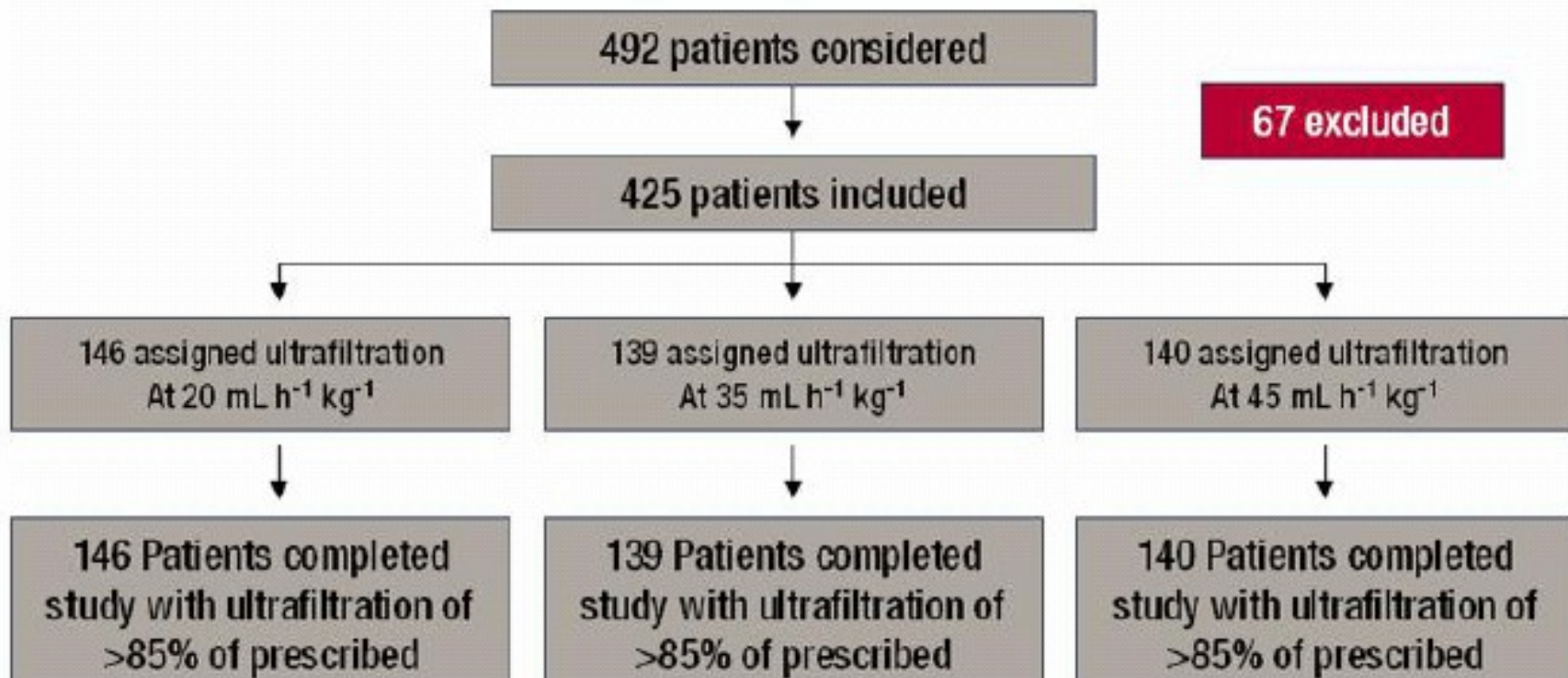
il criterio della dose espressa in termini di

**ultrafiltrazione oraria  
normalizzata per il peso del  
paziente (mL/kg/h)**

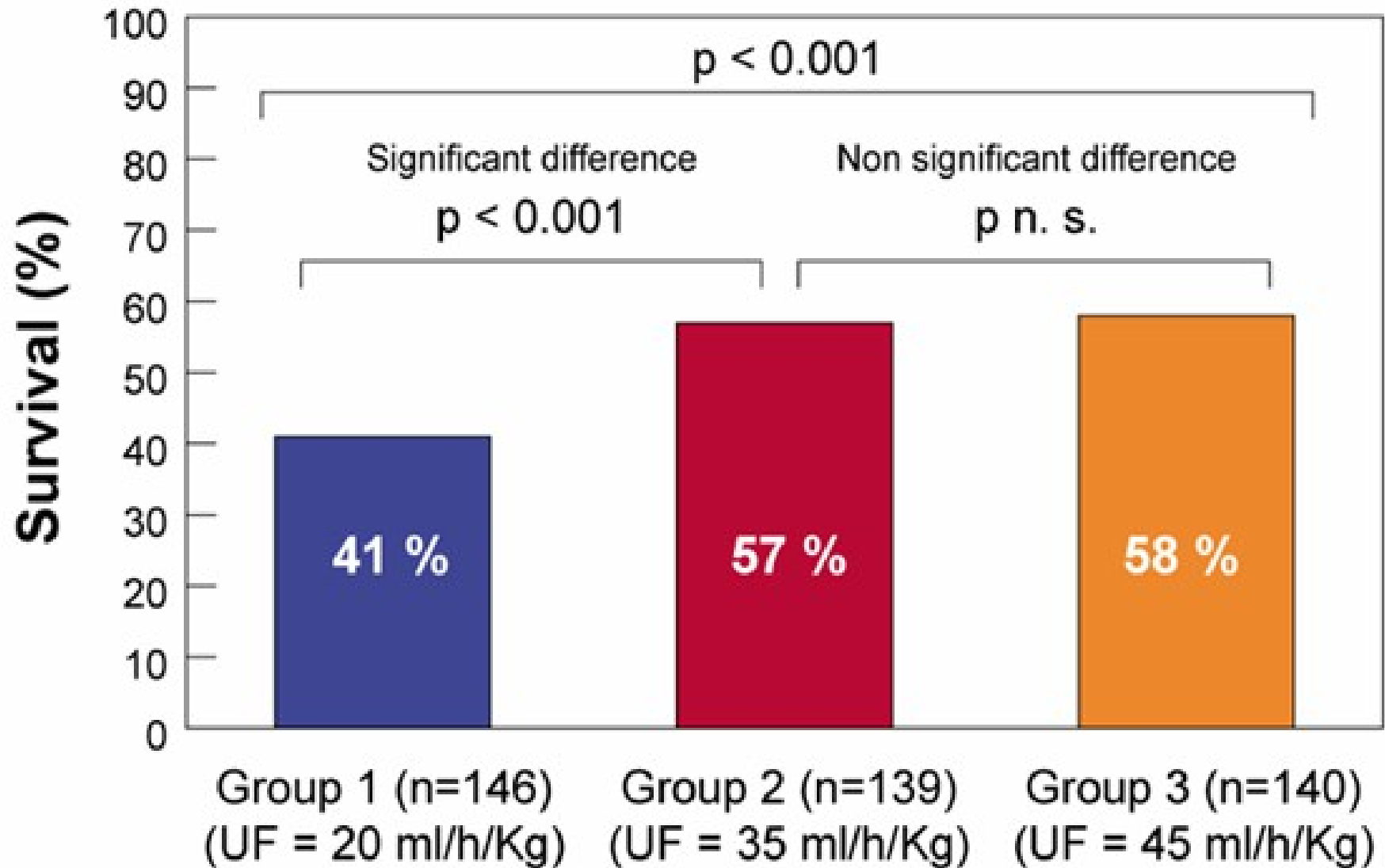
è stato esteso a tutte le forme di CRRT, semplicemente sostituendo il termine ultrafiltrato con quello di effluente, che comprende dialisato/reinfusato e ultrafiltrato.

# Le origgini

Prospective study on 425 patients - 3 groups:



# Sopravvivenza a 28 giorni vs. Dose (Ronco et al. Lancet, 2000)



# L'Evoluzione 2000-2006

## Summary of studies evaluating the do

Study	Year
Ronco <i>et al.</i> [9]	2000
Bouman <i>et al.</i> [12]	2002
Saudan <i>et al.</i> [10]	2006

CVVH vs  
CVVHDF

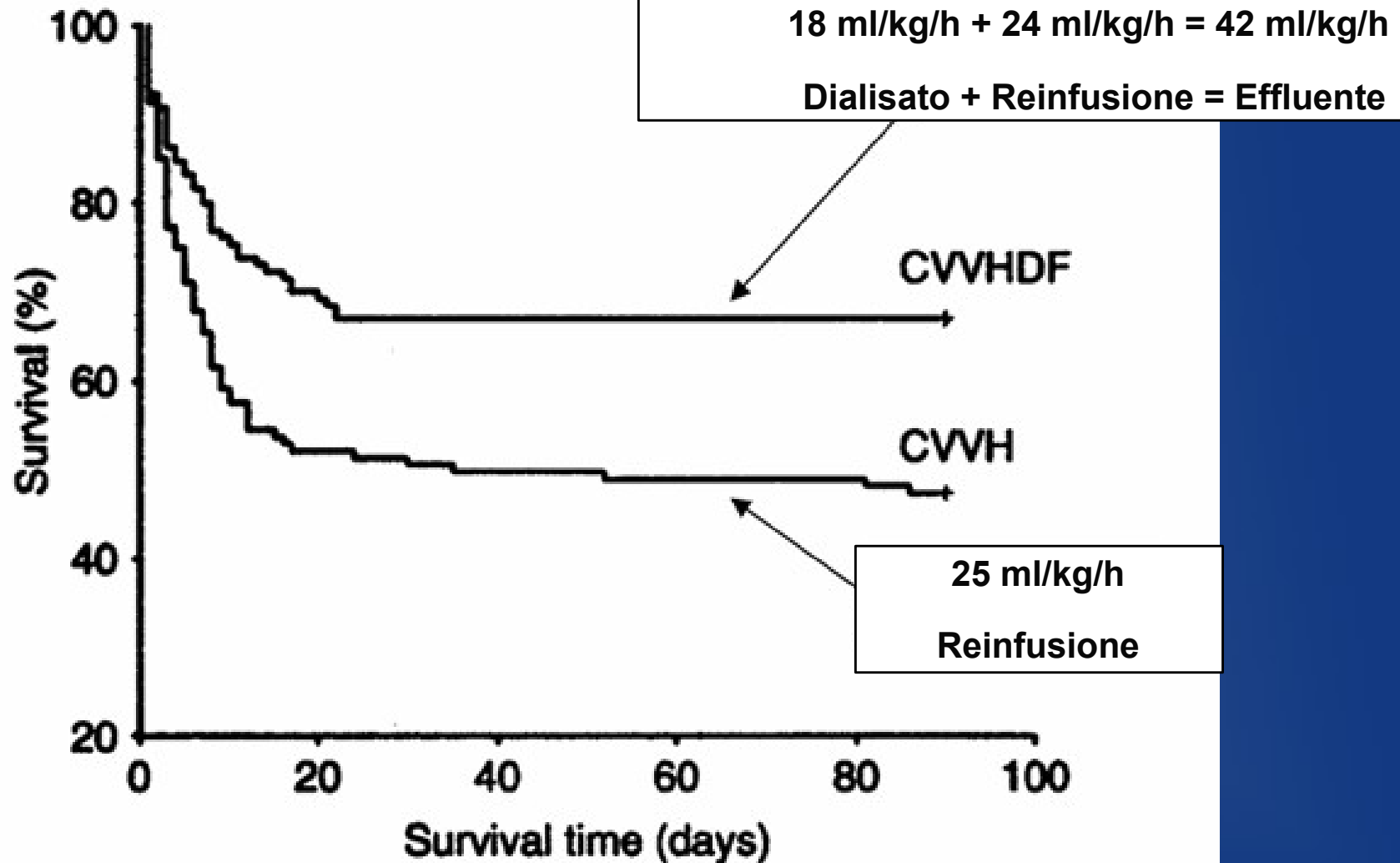
Survival (percent)

Low dose	High dose
57	58
74	59

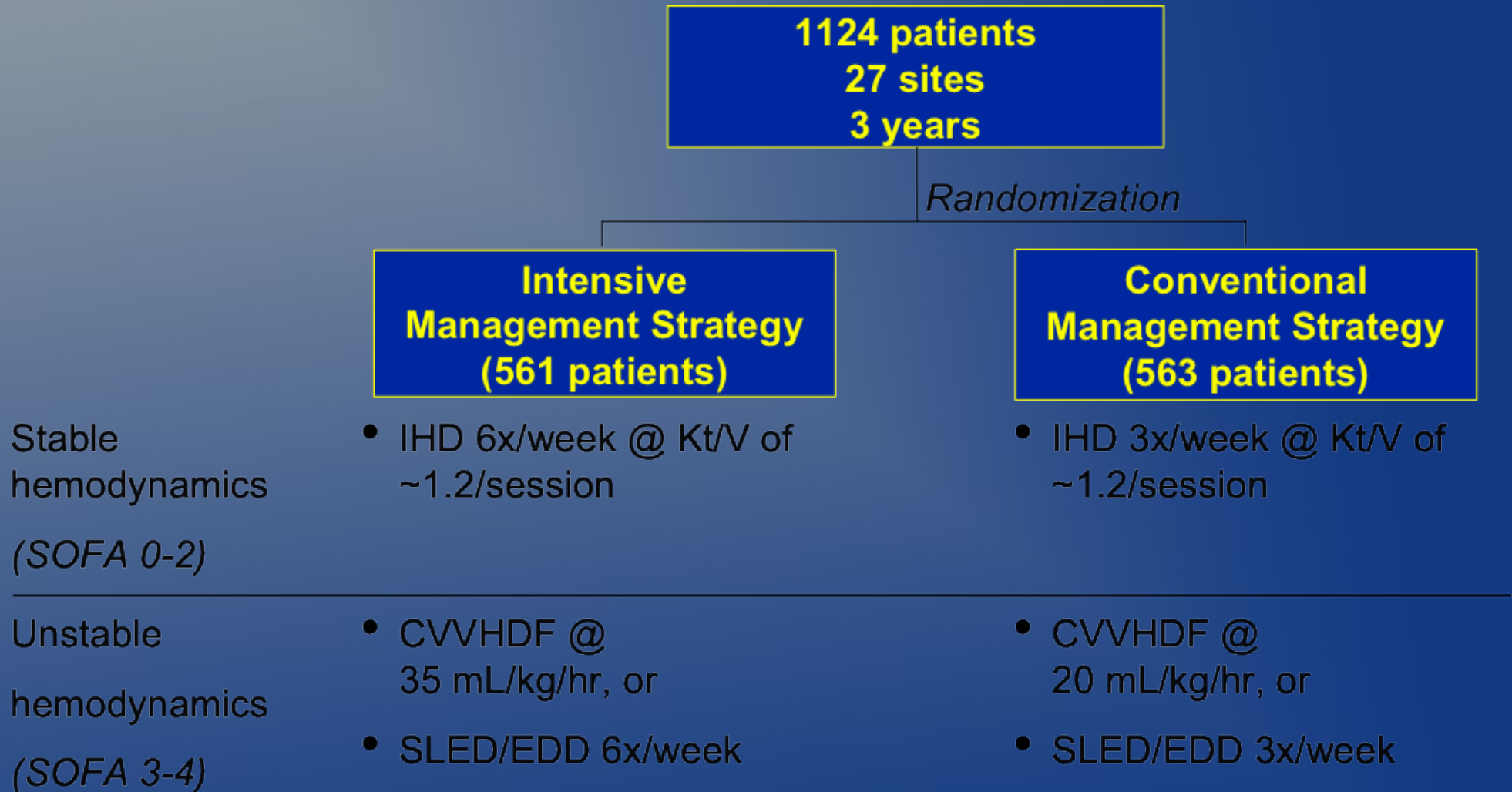
*et al.*, 2007, 11: 232-238



# CVVH vs. CVVHDF (Saudan et al., KI 2006)



# ATN (Acute renal failure Trail Network) (Palevsky et al . N Engl J Med 2008)



# R.E.N.A.L. Trial

**1508 patients**

**35 sites**

**3 years**

*Randomization*

**Conventional  
CRRT**

**(post-dilution**

**CVVHDF at 25 ml/kg/hr**

**of effluent)  
(743 patients)**

**Intensive  
CRRT**

**(post-dilution**

**CVVHDF at 40 ml/kg/hr**

**of effluent)  
(747 patients)**

# 6 RENAL Key Messages

**REDUCED MORTALITY:** RENAL shows *reduced mortality (45%)* when using exclusively CRRT compared to major previous trials using iHD and SLEDD beside CRRT.

**IMPROVED RENAL RECOVERY:** RENAL shows *improved renal recovery (94%)* when using exclusively CRRT compared to major previous trials using iHD and SLEDD beside CRRT.

**EVIDENCE:** RENAL Trial proves *CRRT is therapy of choice* for 100% of AKI patients in ICU

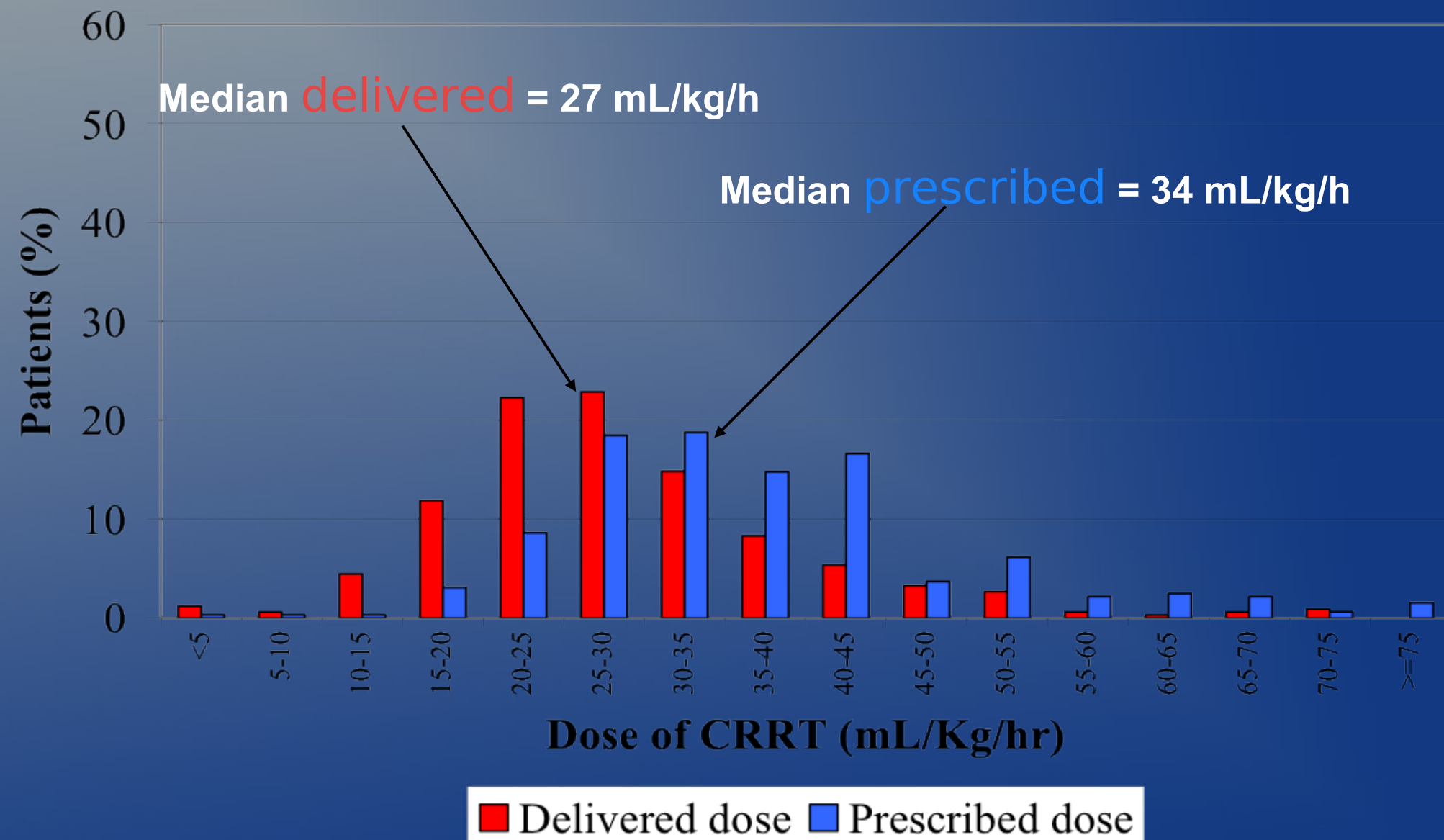
**EARLY INITIATION:** RENAL Patients received CRRT (CVVHDF) significant earlier compared to ATN, likely contributing to *superior outcome*.

**CRRT DOSE:** RENAL suggests a dose of *25 ml/kg/hr as reasonable target*

**PRESCRIPTION:** RENAL and other trials demonstrates delivered dose fall easily 15% (or more) short of prescribed dose: *over-prescription is needed*.



# Prescribed vs Delivered: DO-RE-MI Database (N=865)\*



# L'Evidenza

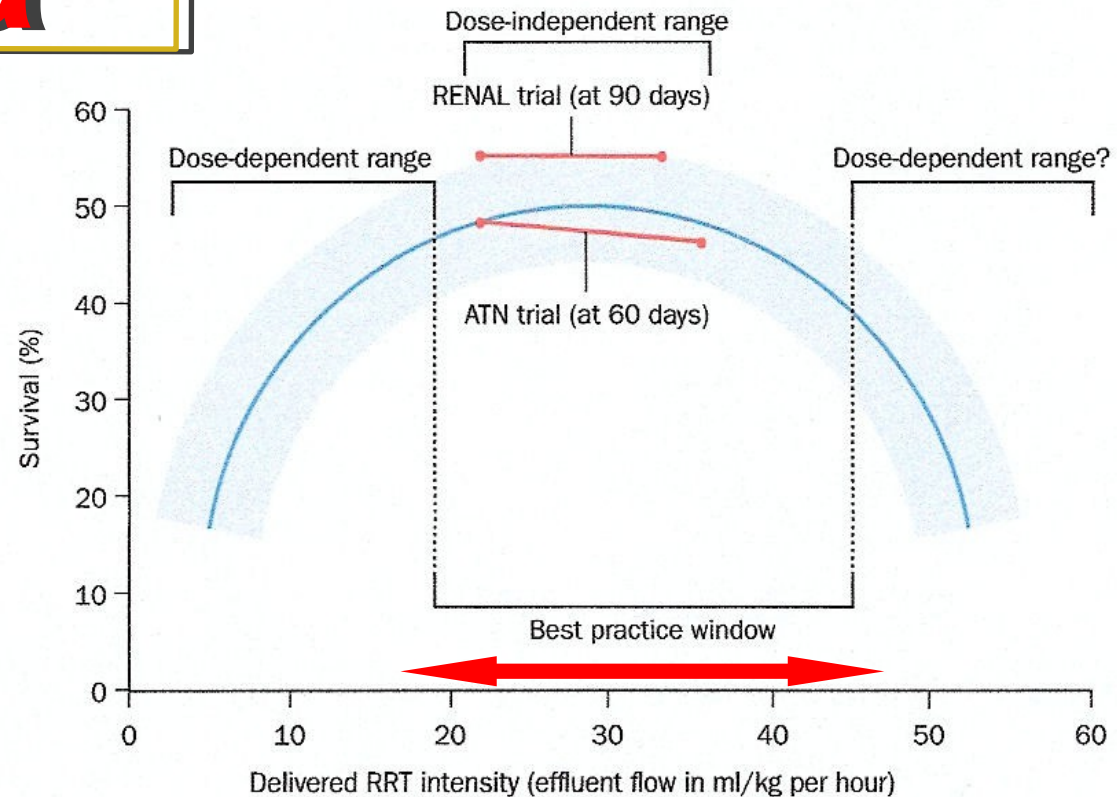
Esiste una

**Best Practice Window**

che va da 20 a 45 ml/kg/h

nel quale somministrare

la dose depurativa CRRT



Fattori determinanti di scelta sono:

- Timing di inizio
- Modalità depurativa : convezione pre/post, diffusione (no + del 50%).
- Efficienza del filtro -> anticoagulazione efficace
- La dose somministrata è sempre inferiore a quella prescritta (circa 20% in meno)
- Sovraprescrivere per compensare il down-time dei trattamenti

