

Indicazioni e Modalità della Terapia Sostitutiva Renale Continua (CRRT) nel Paziente Scompensato

Indicazioni per CRRT in HF

1. Sovraccarico di volume severo (con o senza insufficienza renale) non responsivo ai diuretici
2. Iponatremia

Indicazioni per CRRT in HF

1. Sovraccarico di volume severo (con o senza insufficienza renale) non responsivo ai diuretici

2. Iponatremia

Linee Guida (ANMCO-SIC-ANCE)

a. Ultrafiltrazione

L'ultrafiltrazione è stata impiegata in pazienti con quadro di edema polmonare e di scompenso congestizio refrattario.

La procedura è in grado di risolvere l'edema polmonare e la ritenzione cronica di liquidi in caso di refrattarietà al trattamento farmacologico.

Ciò è particolarmente utile in caso di scompenso congestizio severo e perdurante qualora l'edema, associato a una persistente iponatremia da diluizione ($\text{Na}^+ < 130$ mEq/dl) renda progressivamente inefficace l'azione dei diuretici natriuretici più potenti;

in questo caso l'ultrafiltrazione è la metodica di scelta per sottrarre l'eccesso di acqua libera che condiziona il sovraccarico idrico dell'organismo⁷⁰.

TOLVAPTAN

Indicazioni per CRRT in HF

1. Sovraccarico di volume severo (con o senza insufficienza renale) non responsivo ai diuretici

2. Iponatremia

Diuretico-Resistenza

10-30% pazienti con scompenso cardiaco

DEFINIZIONE

- Riduzione o perdita della diuresi durante Tx diuretico prima del raggiungimento del goal terapeutico di risoluzione dell'edema
- Assenza di risposta alla terapia medica (furosemide >240 mg/die ev, inotropi)

- **Kramer, Nephrol Dial Transplant 1999**
- **Ellison, Cardiology 2001**
- **Kazory, Circulation 2008**

Resistenza alla FURO nello scompenso cardiaco

Determinanti principali

- Aumento del riassorbimento prox e distale di Na (attivazione SRA/SNS, Ipertrofia/Iperplasia cell. tub.)
- Scarsa aderenza alla dieta iposodica
- Frequente coesistenza di CKD (ipoperfusione renale e/o proteinuria, acidosi metabolica)
- Variabilità dell'assorbimento del farmaco per os (edema pareti intestinali)

Resistenza alla FURO nello scompenso cardiaco

- **Variabilità dell'assorbimento del farmaco per os (edema pareti intestinali)**

DOSE trial

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 3, 2011

VOL. 364 NO. 9

Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure

G. Michael Felker, M.D., M.H.S., Kerry L. Lee, Ph.D., David A. Bull, M.D., Margaret M. Redfield, M.D.,

BACKGROUND

Loop diuretics are an essential component of therapy for patients with acute decompensated heart failure, but there are few prospective data to guide their use.

METHODS

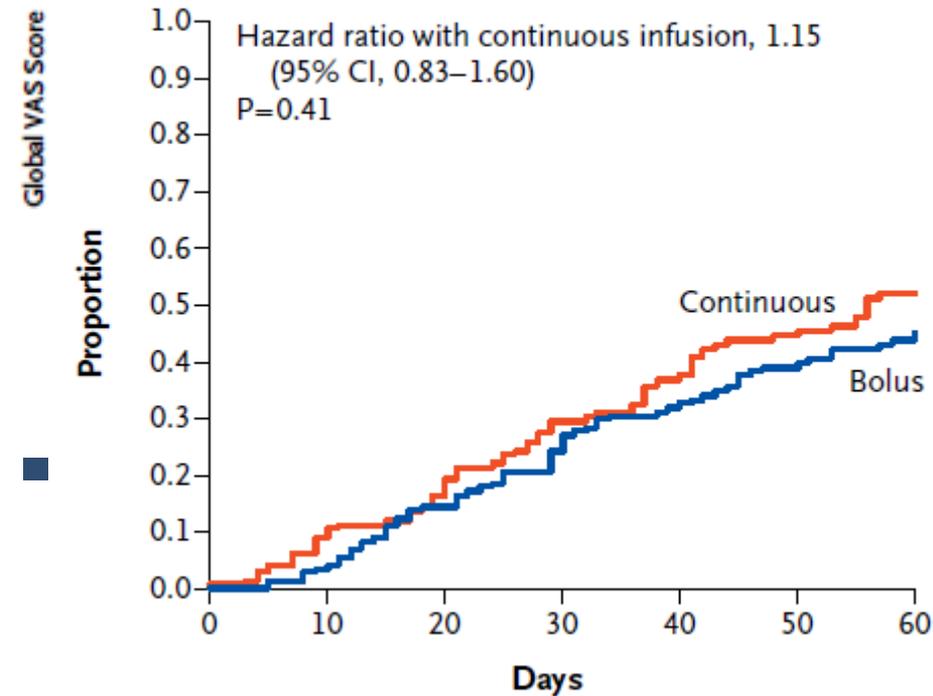
In a prospective, double-blind, randomized trial, we assigned 308 patients with acute decompensated heart failure to receive furosemide administered intravenously by means of either a bolus every 12 hours or continuous infusion and at either a low dose (equivalent to the patient's previous oral dose) or a high dose (2.5 times the previous oral dose). The protocol allowed specified dose adjustments after 48 hours. The coprimary end points were patients' global assessment of symptoms, quantified as the area under the curve (AUC) of the score on a visual-analogue scale over the course of 72 hours, and the change in the serum creatinine level from baseline to 72 hours.

DOSE trial: Results

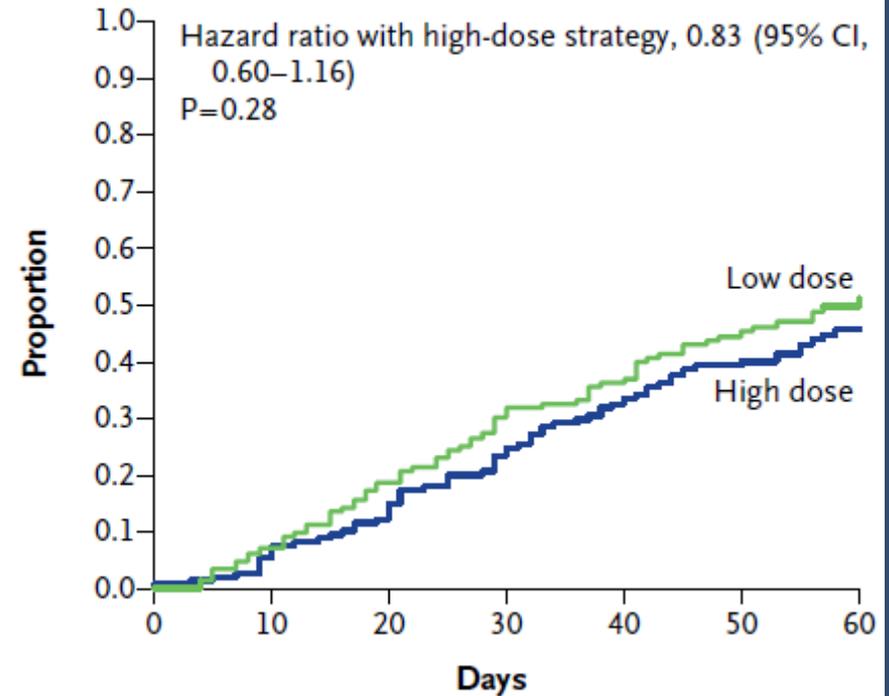
A Bolus vs. Continuous Infusion

Incidence the Clinical Composite End Point of Death, Rehospitalization, or Emergency Visit within the 60 days of FU (N=130, 42%)

A Bolus vs. Continuous Infusion



B Low-Dose vs. High-Dose Strategy



CONCLUSIONS:

1. Prognosis of acute HF is still poor (need of novel therapies)
2. Lack of greater benefit with diuretic continuous infusion vs bolus
3. High dose of loop diuretics, vs low dose, does not worsen GFR

DOSE trial

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 3, 2011

VOL. 364 NO. 9

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants, According to Treatment Group.*

Characteristic	Bolus Every 12 Hr (N=156)	Continuous Infusion (N=152)	Low Dose (N=151)	High Dose (N=157)
Age — yr	66.2±13.2	65.8±14.1	65.9±13.3	66.2±13.9
Male sex — no. (%)	115 (74)	111 (73)	110 (73)	116 (74)
White race — no. (%)	114 (73)	108 (71)	106 (70)	116 (74)
Dose of oral furosemide or furosemide equivalent — mg/day	134±53	127±50	131±52	131±51

sCreat
1.5
mg/dL

197 mg

160 mg

120 mg

258 mg

Daily iv doses

Resistenza alla FURO nello scompenso cardiaco

Dosaggi iniziali E.V. di riferimento

Filtrato Glomerulare (ml/min/1.73 m²)	Dose (mg/die)
Normale	20
60-31	60-100
30-11	100-250
< 10	500

Resistenza alla FURO nello scompenso cardiaco

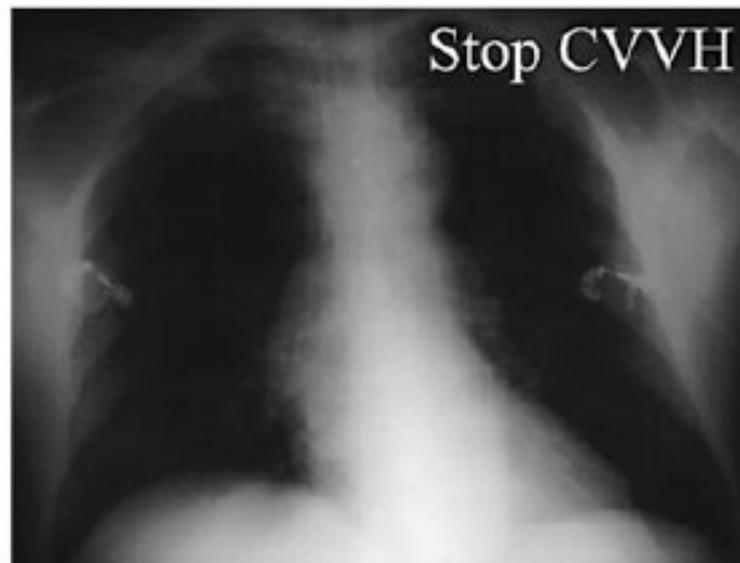
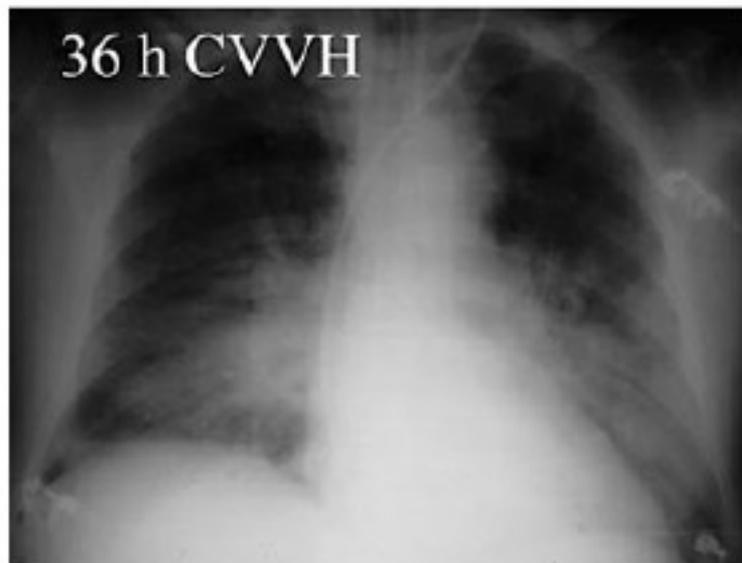
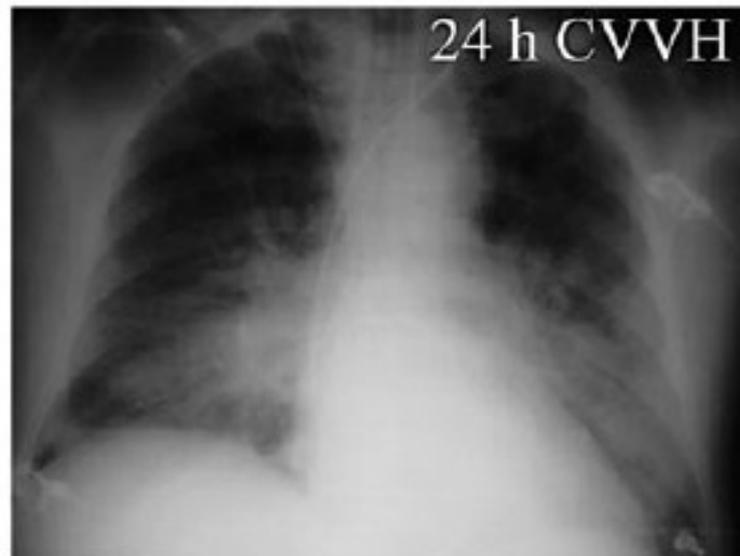
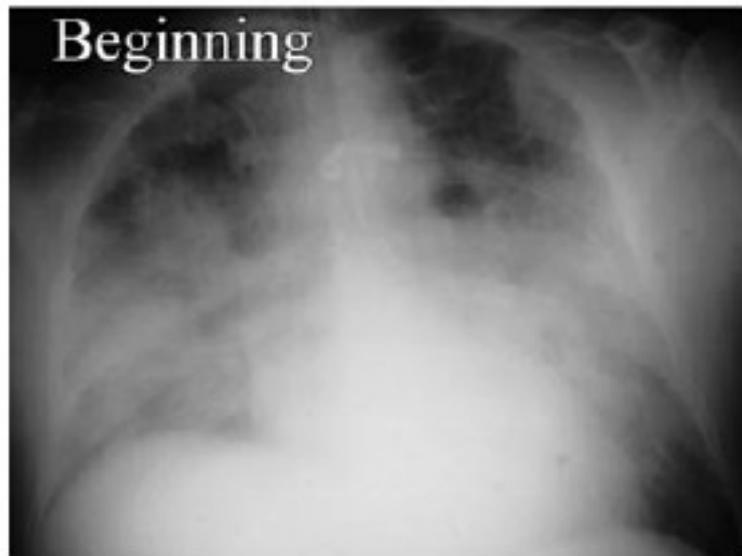
Approccio terapeutico "appropriato"

- Monitorare introito NaCl (g/die = $UNaV \text{ 24 ore} / 17$)
- Aumentare dosi orali in base a GFR e proteinuria
- Inotropi se indicati
- Correggere eventuale acidosi metabolica ($NaHCO_3$)
- Associare anti-aldosteronici e tiazidici (Zaroxolyn[®])
- Uso temporaneo della via ev

Iniziare ultrafiltrazione (UF)...

**...in assenza di risposta alla terapia
diuretica "appropriata"!!!**

Effetti clinici della UF nel paziente scompensato



Ultrafiltrazione

Passaggio di acqua plasmatica dal sangue al dialisato per differenza di pressione idrostatica tra i due compartimenti.

L'acqua, nel suo passaggio dal sangue al dialisato, trascina i soluti in essa contenuti (trasporto convettivo "solvent drag").

Principali vantaggi della UF rispetto alla terapia diuretica

- Correzione più rapida dell'eccesso di volume *(più rapido miglioramento dei sintomi respiratori)*
- Rimozione maggiore del sodio *(principale determinante del volume extracellulare)*
- Minori disturbi elettrolitici *(iposodiemia, ipokaliemia)*
- Minore attivazione di SRA e SNS e maggiore rimozione citochine infiammatorie *(cause di resistenza ai diuretici)*

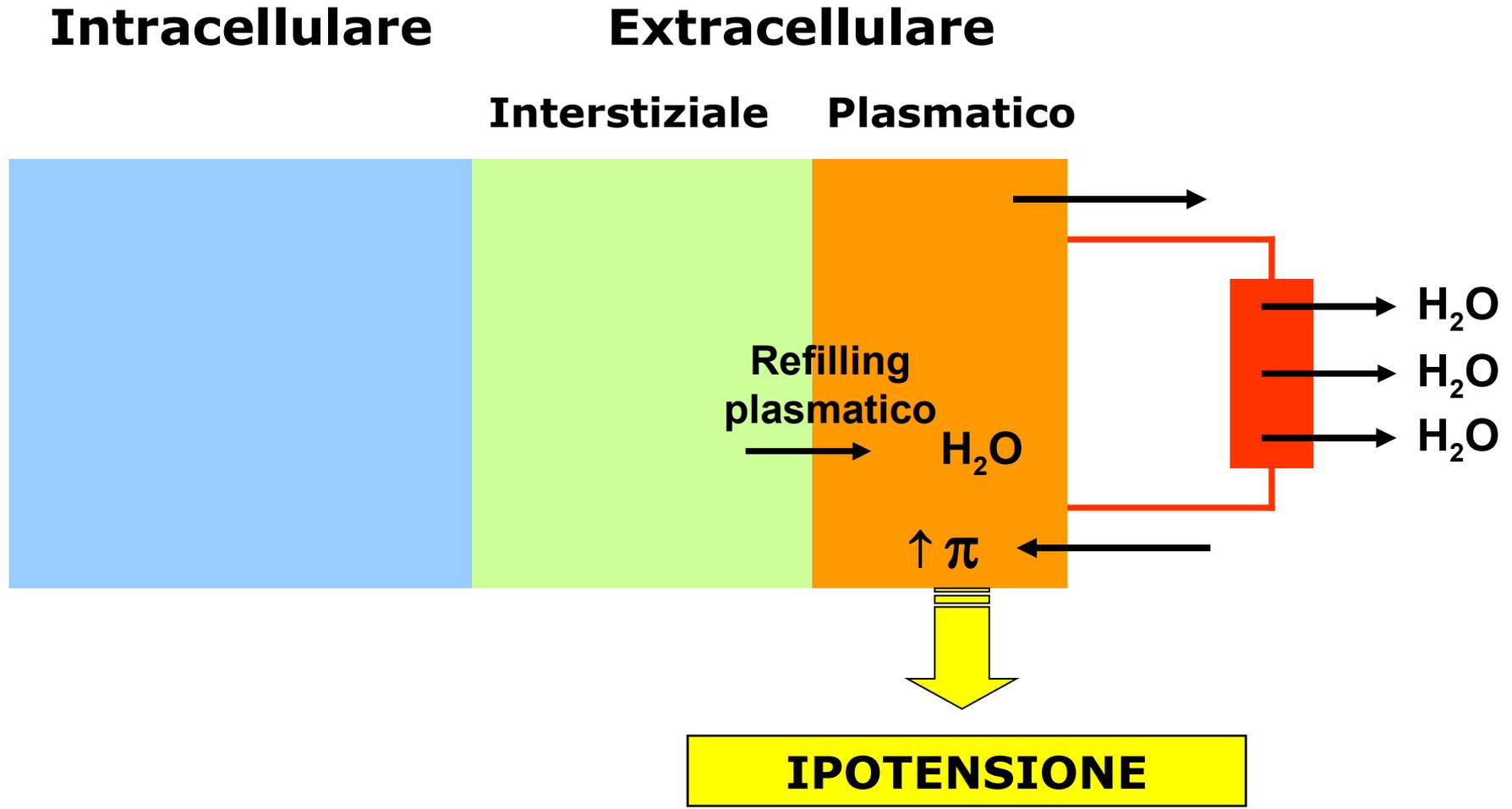
Principali vantaggi della UF rispetto alla terapia diuretica

- **Minore attivazione di SRA e SNS e maggiore rimozione citochine infiammatorie**
(cause di resistenza ai diuretici)

Rischi della terapia dialitica extracorporea

- Emorragie da rotture filtro/linee
- Emorragie da uso di anticoagulanti
- Reazioni allergiche al circuito extracorporeo
- Complicanze del catetere centrale
- Ipotensione/IRA da UF eccessiva

Instabilità emodinamica da ultrafiltrazione rapida



Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure

Maria Rosa Costanzo, MD, FACC,* Maya E. Guglin, MD, FACC,†
Mitchell T. Saltzberg, MD, FACC,* Mariell L. Jessup, MD, FACC,‡ Bradley A. Bart, MD, FACC,§
John R. Teerlink, MD, FACC,|| Brian E. Jaski, MD, FACC,¶ James C. Fang, MD, FACC,#
Erika D. Feller, MD, FACC,** Garrie J. Haas, MD, FACC,†† Allen S. Anderson, MD, FACC,‡‡
Michael P. Schollmeyer, DVM,§§ Paul A. Sobotka, MD, FACC,§§ for the UNLOAD Trial Investigators

Patients: hospitalized for HF and hypervolemic (peripheral edema, jugular venous distension, radiographic pulmonary edema or pleural effusion, ascites, pulmonary rales, nocturnal dyspnea, orthopnea).

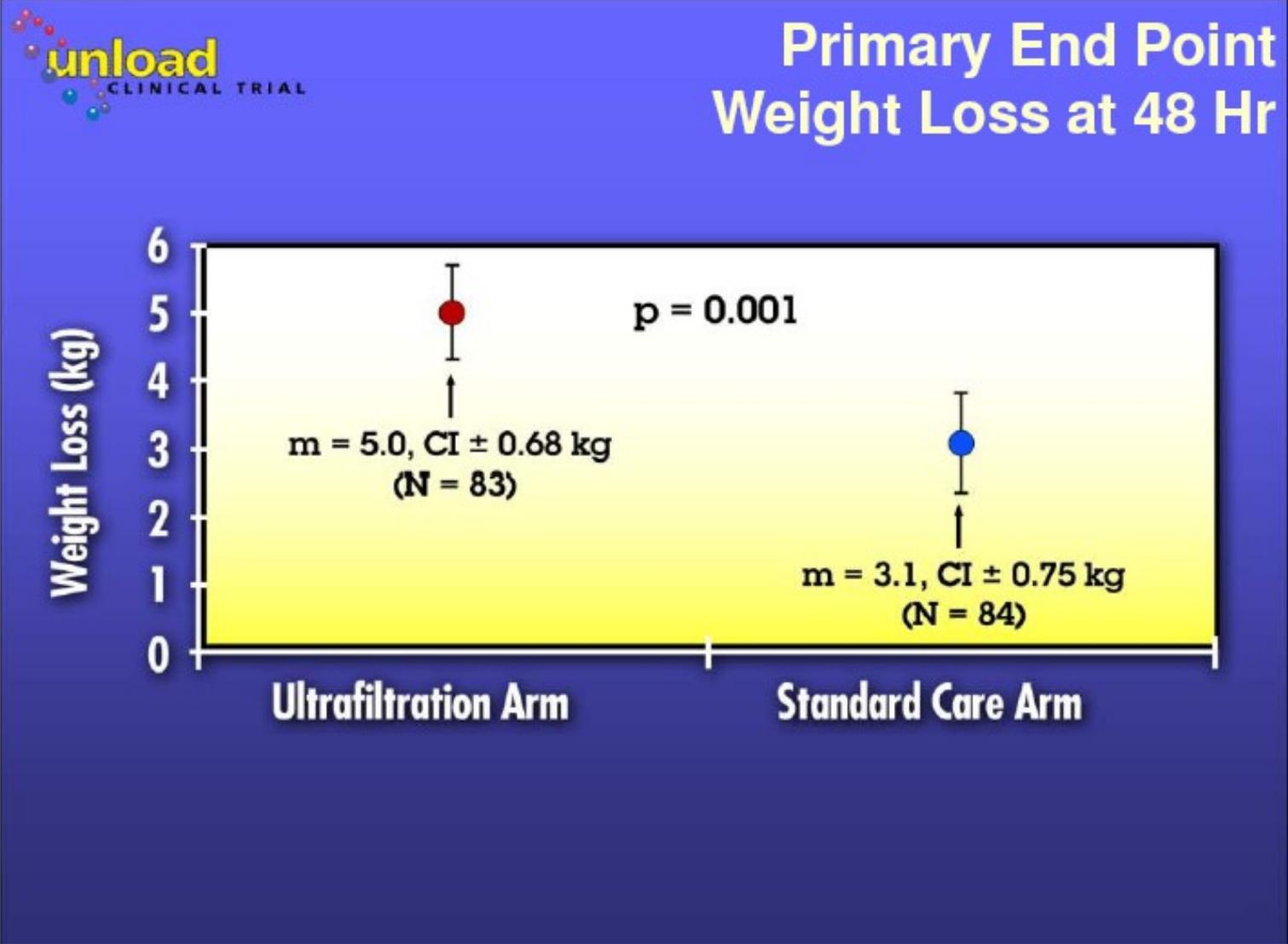
UF vs DIURETICO e.v.



Methods Study Procedures

- Ultrafiltration arm (100 pts):
 - Ultrafiltration rate up to 500 cc/hour
 - Duration/rate of fluid removal decided by treating physicians
 - IV diuretics prohibited during ultrafiltration
- Standard Care arm (100 pts):
 - IV diuretics as bolus or continuous infusions
 - IV doses at least 2 times daily PO dose for the first 48 hours after randomization

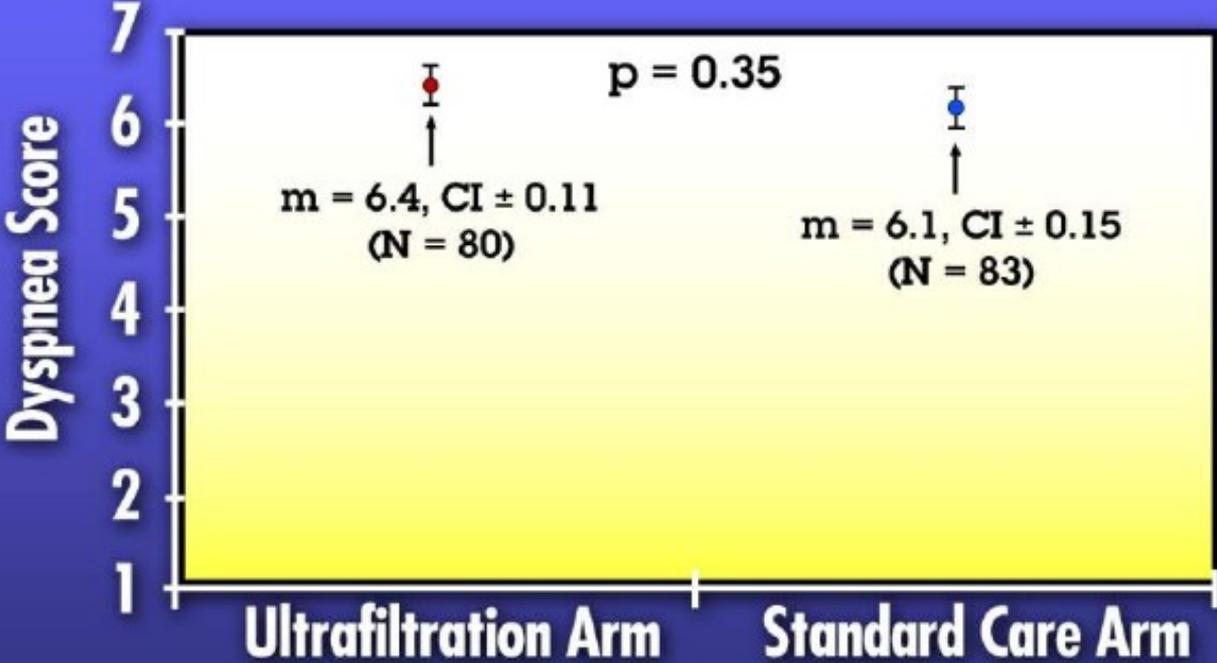
UF vs DIURETICO e.v.



UF vs DIURETICO e.v.



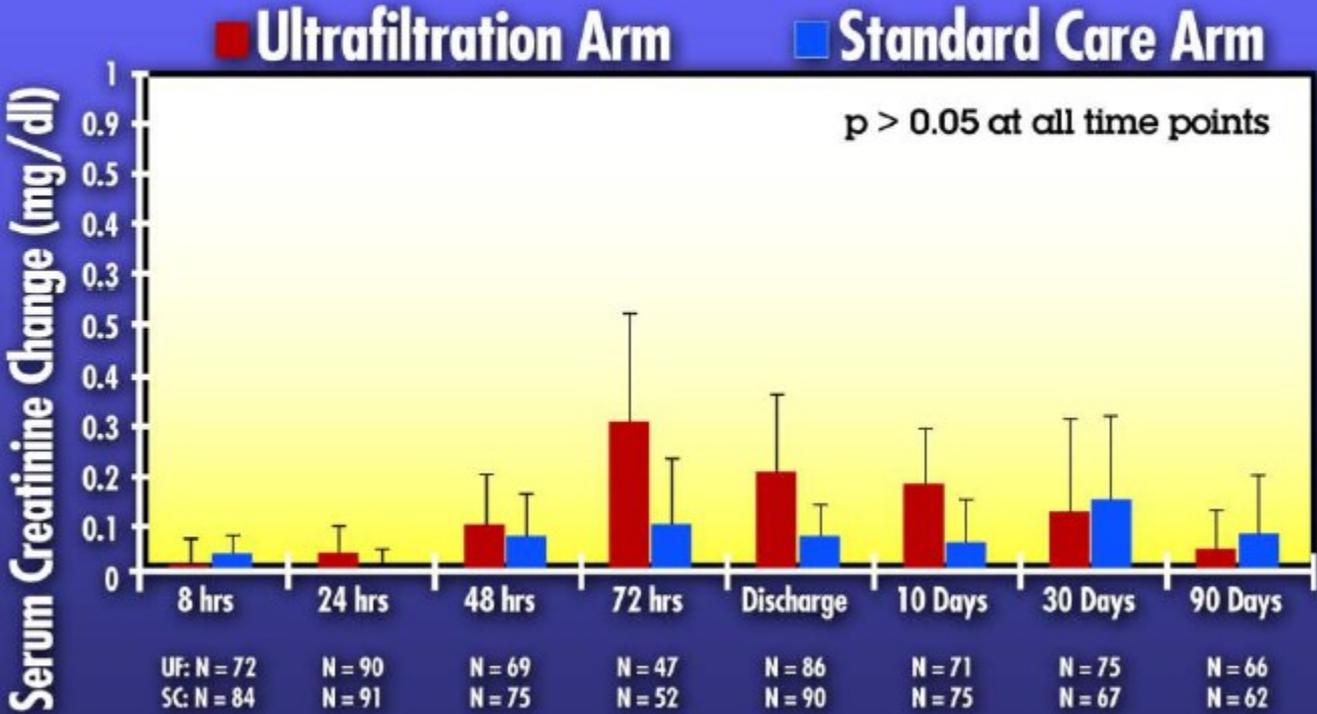
Primary End Point Dyspnea Score at 48 Hr



UF vs DIURETICO e.v.



Safety End Points: Change in Serum Creatinine (basal: 1.5 mg/dl)



UF vs DIURETICO e.v.



Worsening Heart Failure in 90 days

	UF	SC	P Value
Patients Re-hospitalized %	18	32	0.022
Re-hospitalization cost			0.037
Number of Re-hospitalizations days/patient			0.022
Days Re-hospitalized	123	330	0.022
(Unscheduled office + ED visits) %	21	44	0.009

**Vantaggio
di UF vs Furo**

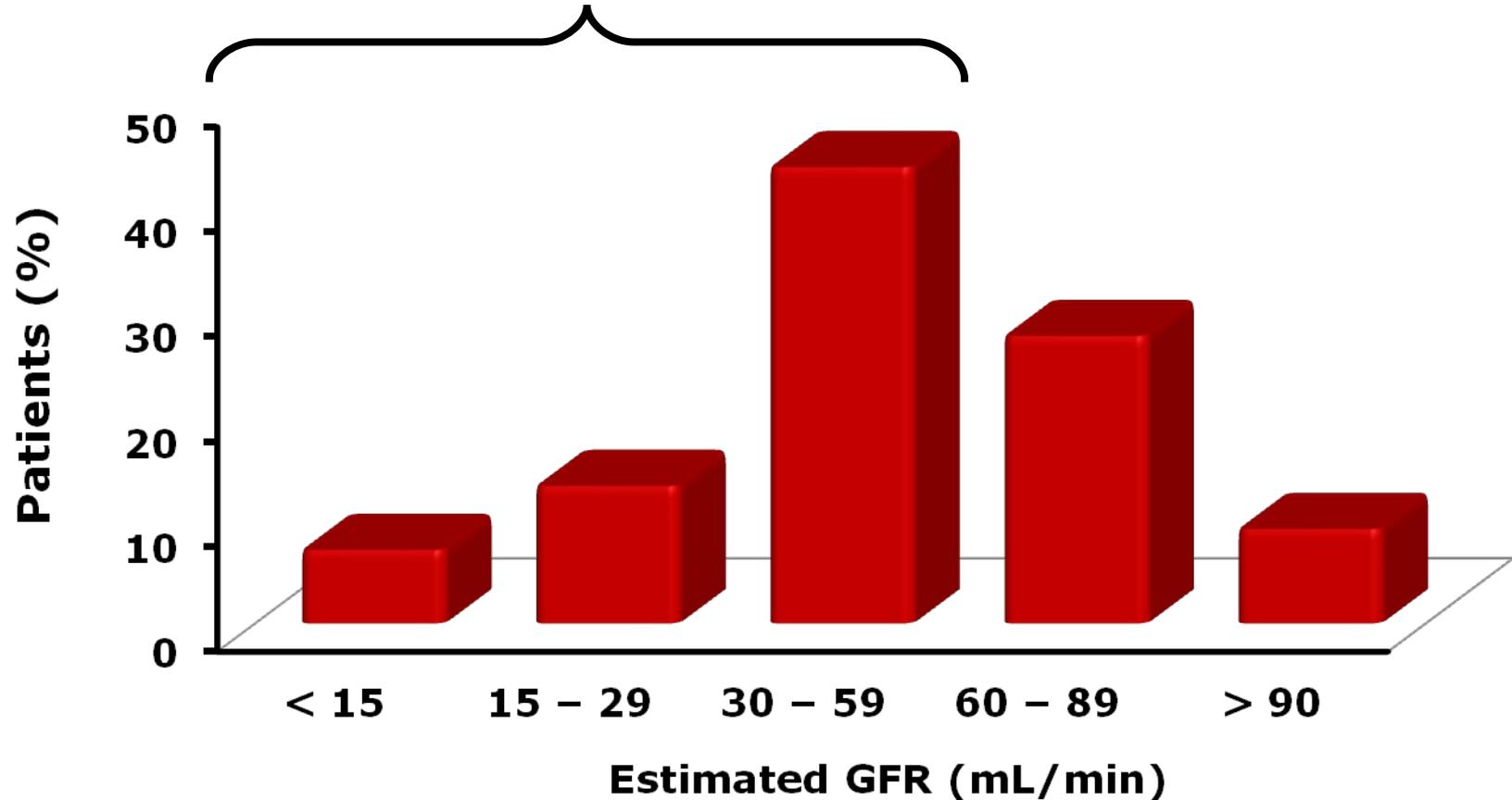
Principali Modalità CRRT

- **Slow Continuous UltraFiltration (SCUF)**
Ultrafiltrazione con scarsa rimozione di soluti
- **Continuous Veno-Venous Hemofiltration (CVVH)**
Ultrafiltrazione con rimozione di soluti

Hospitalized Acute Decompensated HF: Prevalence of renal dysfunction

N = 118,465

65% have at least moderate CKD



Slow Continuous UltraFiltration (SCUF)

- Necessità di pompa sangue e pompa UF
- Non necessità di liquido di dialisi né di reinfusione
- Rimozione fino a 6-7 L/die
- Tasso di UF: 4-5 ml/min
- Q_b : circa 80 ml/min
- Frazione di filtrazione: circa 10%
- Filtro a bassa permeabilità.

Continuous Veno-Venous Hemofiltration (CVVH)

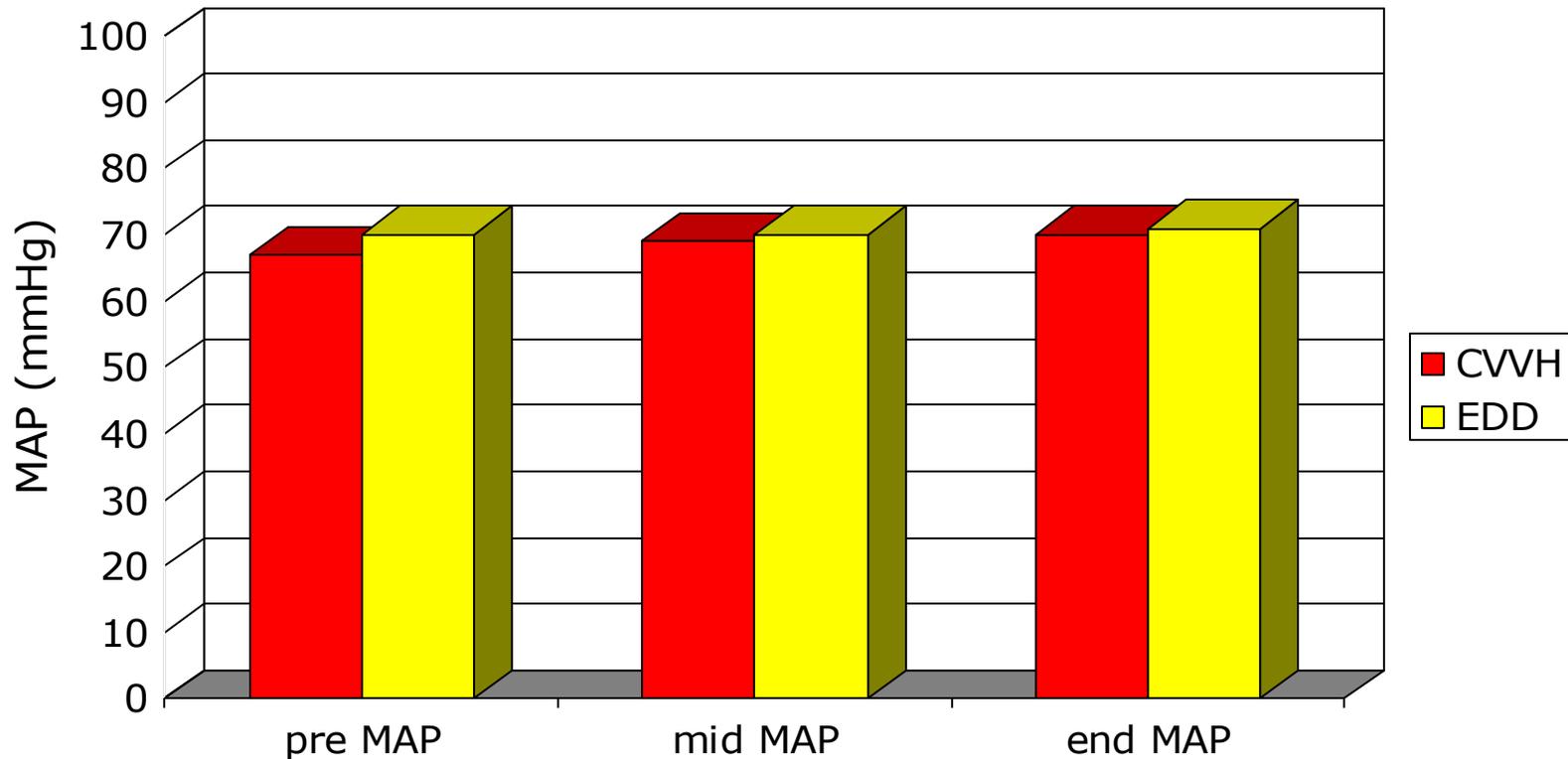
- Necessità di tre pompe: sangue, UF e reinfusione
- Non necessita del dialisato
- Tasso di UF fino a circa 10 vv maggiore vs SCUF
(35 ml/Kg/h)
- Reinfusione: 12-50 L/die
- Q_b : 150-200 ml/min
- Filtro ad alta permeabilità

EXTENDED DAILY HEMODIALYSIS (EDD):

EDD (n=25, Qb 200 and Qd 300 mL/min) **vs** **CVVH** (n=17)

EDD: Tx/pt 9 (3-39), Tx length 7.5 (6-8) hrs, median daily UF 3.000

CVVH: Tx/pt 6 (3-15), Tx length 19.5 (13.4-24) hrs, median daily UF 3.028



Terapia Intermittente (HD) o Continua (CRRT) ?

	<u>HD</u>	<u>CRRT</u>
Stabilità emodinamica	-	+
Bilancio idro-elettrolitico	-	+
Rebound post-dialitico dei soluti	-	+
Adeguate perfusione cerebrale	-	+
Dose anticoagulanti	+	-
Costi e aspetti organizzativi	+	-
Immobilizzazione del paziente	+	-

IHD vs CRRT: Costo materiale per settimana

IHD (4 sedute da 210 min)

- **Filtri**
- **CVC doppio lume**
- **Linee venose**
- **Linee arteriose**
- **Kits preparazione**
- **Kits disinfezione**

Totale costo: 400 Euro

CRRT (CVVH)

- **Filtri**
- **CVC doppio lume**
- **Liquido reinfusione
n. 25 lt./die**
- **Linee ematiche**
- **Sacche raccolta effluente**

Totale costo: 1300 Euro

Terapia Intermittente (HD) o Continua (CRRT) ?

"NO EVIDENCE OF A SURVIVAL BENEFIT OF CONTINUOUS HEMODIAFILTRATION COMPARED WITH INTERMITTENT DIALYSIS"

"CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPIES ARE PROBABLY THE MOST BENEFICIAL IN PATIENTS WHO ARE HEMODINAMICALLY UNSTABLE"

CRRT nello scompenso cardiaco:

CONCLUSIONI

- Il sovraccarico di volume resistente ai diuretici è la principale indicazione alla CRRT
- Diagnosi di diuretico-resistenza solo dopo implementazione di terapia adeguata
- CRRT favorisce la rimozione isotonica di liquido e può ripristinare la risposta al diuretico per os
- La scelta tra SCUF e CVVH dipende dalla necessità o meno di depurazione (Insufficienza Renale)

Aree grigie (No Linee Guida):

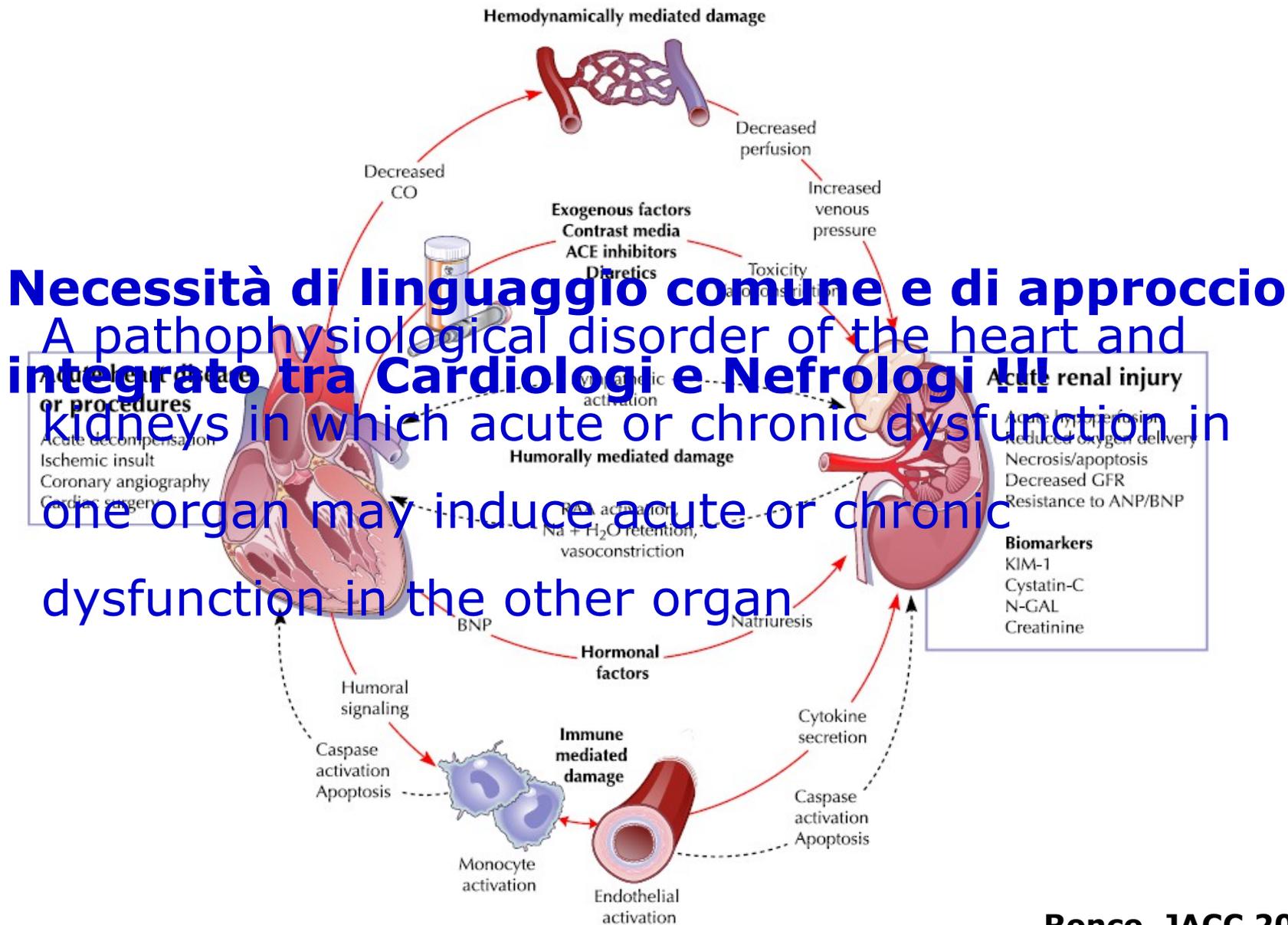
- **Modalità e dosi Tx diuretico**
- **Diuretico versus CRRT**
- **Tolvaptan versus CRRT**
- **CRRT versus EDD**

PRAGMATISMO:

Atteggiamento che tende a privilegiare i risultati concreti e le applicazioni pratiche più che i principi o i valori ideali.

Back-up slides

The Cardio-Renal Syndrome



Necessità di linguaggio comune e di approccio integrato tra Cardiologi e Nefrologi !!!

kidneys in which acute or chronic dysfunction in one organ may induce acute or chronic dysfunction in the other organ

Anticoagulazione

Lavaggio con salina: minimo rischio emorragico, efficace con bassa conta piastrinica, linee ematiche brevi, priming del filtro ridotto; metodica consigliata : CVVH in prediluizione. Molto complessa

Eparina sodica: Tecnica standard, possibile inattivazione con Protamina; sporadica piastrinopenia, mantenere il PTT intorno a 45". Bolo iniziale di 1000-2000 U.I., poi infusione continua 500 U.I./h (Hct <35%) – 1000 U.I./h (Hct >35%).

Eparina a basso peso molecolare: Si riduce il rischio di sanguinamento; emivita troppo lunga; solo parzialmente inattivabile con Protamina; in infusione continua 2,5 U.I./Kg./h.

Prostaciclina : Difficile il monitoraggio, rischio di ipotensione, durata d'azione prolungata, buona resa del filtro; non adatta a pazienti con grave ipotensione.

Somministrazione regionale di Citrato: si riduce il rischio di sanguinamento; eccellente resa del filtro; si consiglia l'applicazione a sistemi con componente anche diffusiva; maggiori costi; necessità di infondere calcio al pz.

ULTRAFILTRAZIONE

RAZIONALE	OBIETTIVO TERAPEUTICO
REGOLAZIONE DEI FLUIDI	Risoluzione edema polmonare
	Miglioramento ossigenazione
	Nutrizione parenterale e/o somministrazione sangue e derivati
	Ripristino della risposta alla terapia diuretica

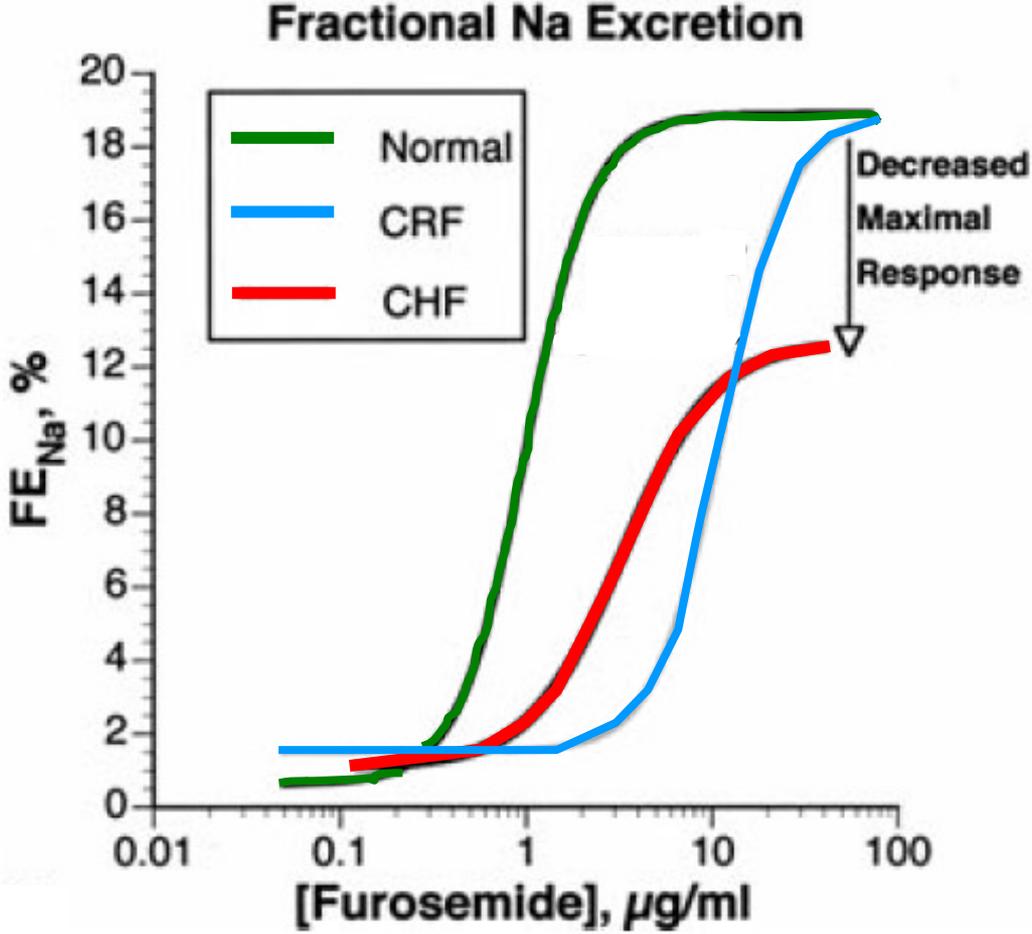
ULTRAFILTRAZIONE in AHF

QUADRO CLINICO	OBIETTIVO TERAPEUTICO
Post-cardiochirurgia	Recupero della funzione cardiaca
	Supporto della funzione renale
	Supporto all'intra-aortic balloon pump
Shock cardiogeno acuto	Regolazione dei fluidi
	Riduzione degli effetti sulla PA

ULTRAFILTRAZIONE in CHF

QUADRO CLINICO	OBIETTIVO TERAPEUTICO
CHF candidato al trapianto	Attesa di trapianto con mantenimento della funzione renale e del bilancio dei fluidi
	Ripristino della risposta al diuretico
CHF non candidato al trapianto	Ottimizzazione del bilancio dei fluidi
	Riduzione dei sintomi
	Ripristino della risposta al diuretico

Resistenza alla FURO nello scompenso cardiaco



IV FURO: Bolus versus Continuous Infusion

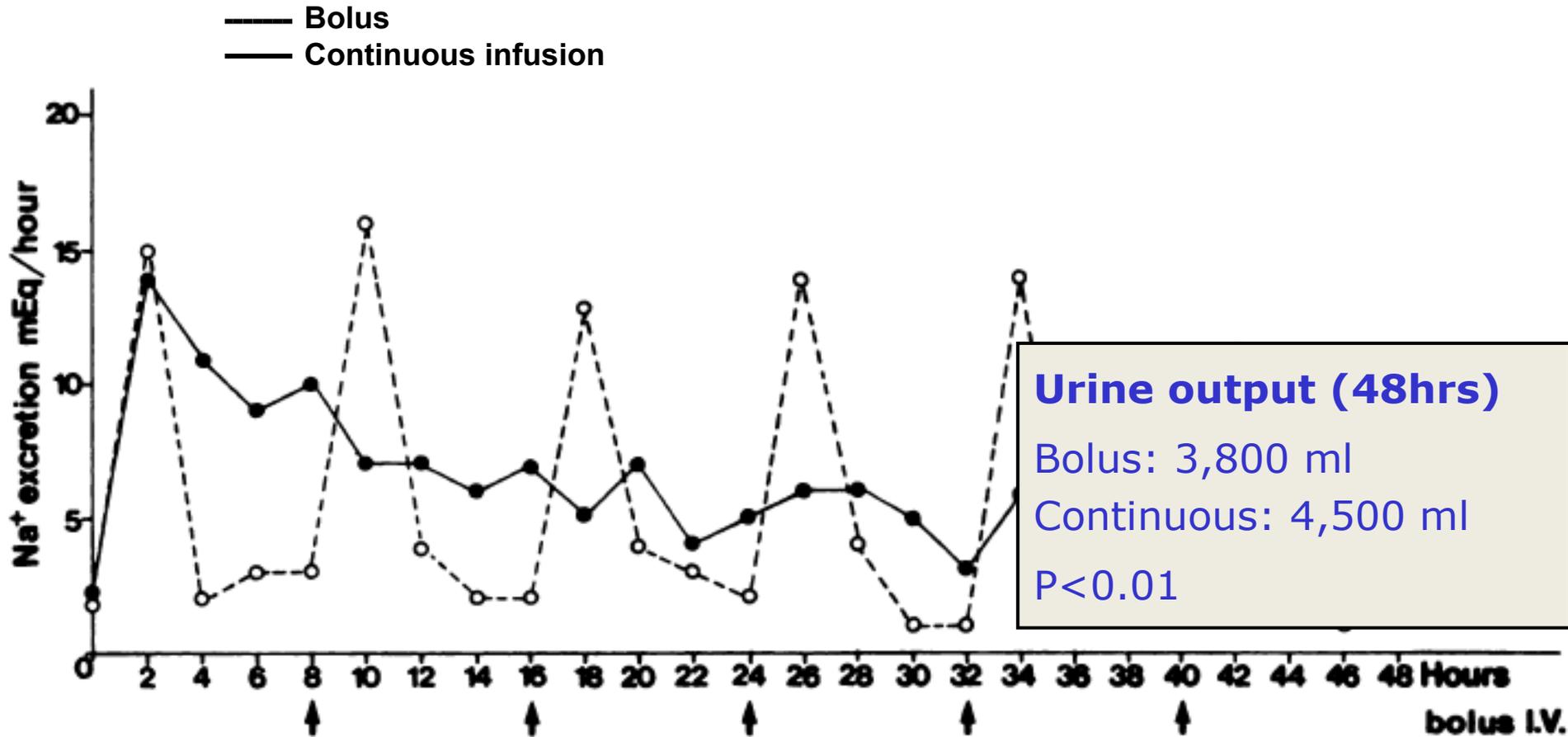
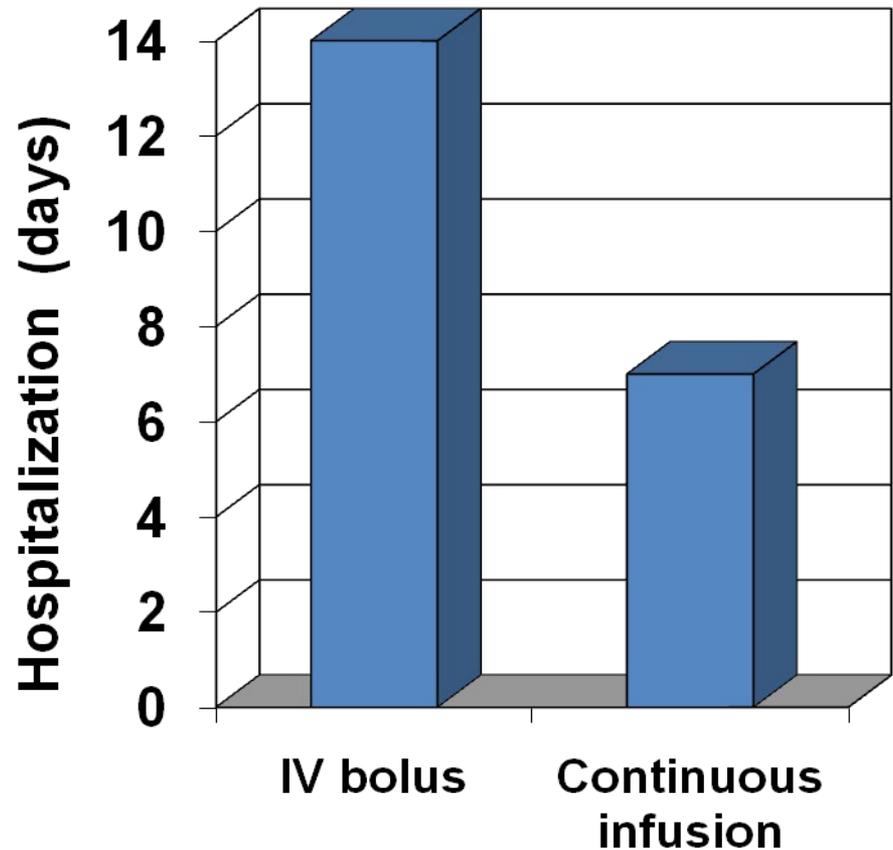


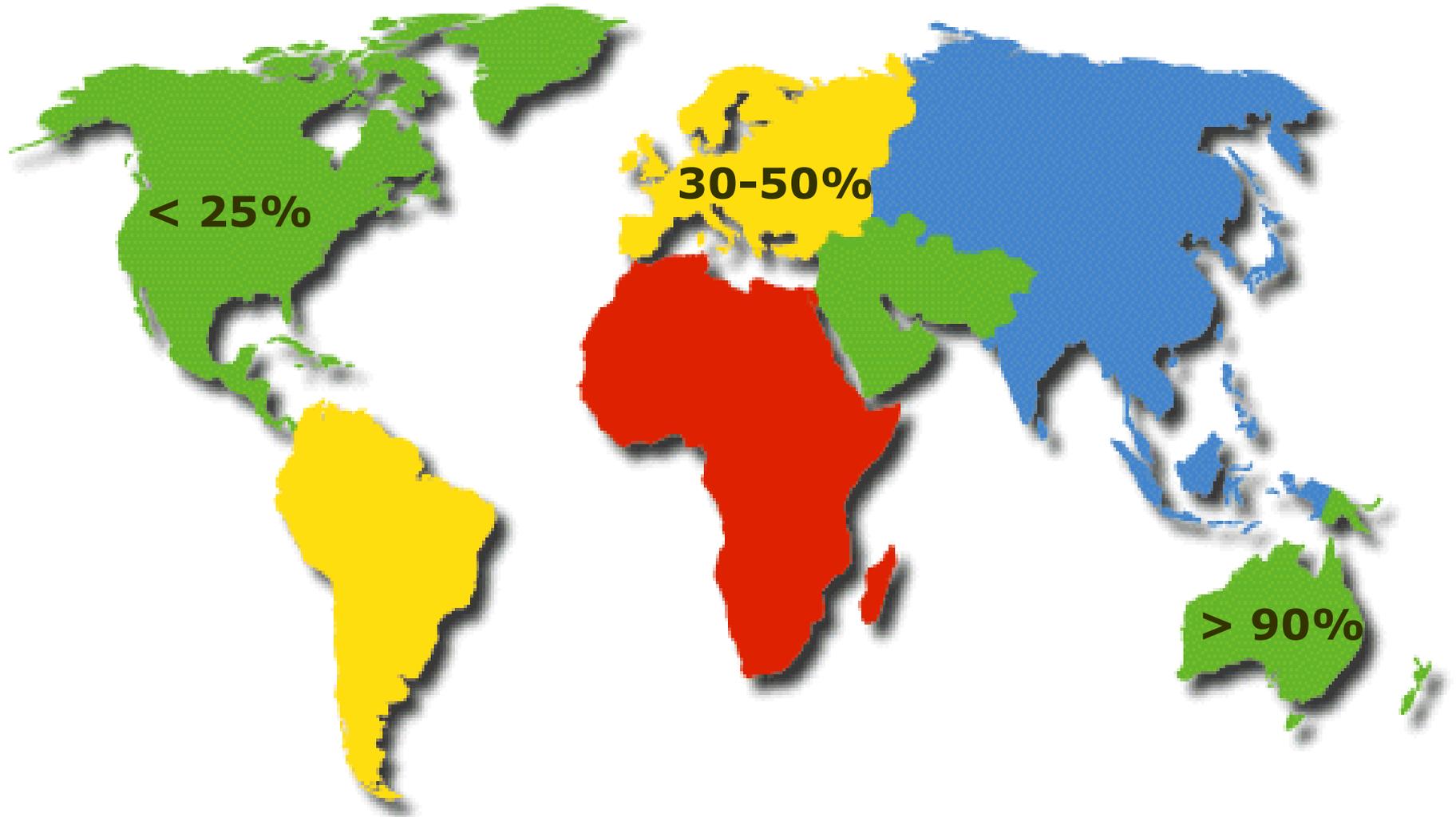
FIGURE 3. Mean hourly sodium excretion in six catheterized patients during intermittent furosemide administration (*open circles*) and continuous infusion with loading dose (*black circles*).

IV Bolus VS Continuous Infusion

- 39 patients with ADHF
 - 21 received IV bolus
 - 18 received continuous infusion
- Daily urine output ~65% greater with continuous infusion



Use of CRRT in the world



Dose ideale emofiltrazione (CVVH) secondo Ronco (Lancet 2000):

35 mL/kg/h= 2400 mL/h per PC di 70 kg

(High-volume HDF= 6 L/h per rimozione citochine)

Emofiltrazione (quantità ritrovata nella sacca-effluente)=

UF+REINFUSIONE (post-filtro)

Impostare:

1.UF 200 mL/h (-4.8 L/die)

2.Reinfusione 2200 mL/h (ca 53 L/die)

Frazione di Filtrazione (quantità emofiltrata/Qb) deve essere <20%
per evitare coagulazione filtro

Eparina: di solito 500 UI/h

Dose standard emofiltrazione (CVVH)

20 mL/kg/h= 1400 mL/h per PC di 70 kg

Emofiltrazione (quantità ritrovata nella sacca-effluente)=

UF+REINFUSIONE (post-filtro)

Impostare:

1.UF 100 mL/h (-2.4 L/die)

2.Reinfusione 1300 mL/h (ca 30 L/die)

Frazione di Filtrazione (quantità emofiltrata/Qb) deve essere <20%
per evitare coagulazione filtro

Eparina: di solito 500 UI/h