

# CVVH in pre e post diluizione

## Ing. Davide Accomasso

Product Manager Linea Emofiltrazione  
EDWARDS LIFESCIENCES - Milano

### INTRODUZIONE

Le prime esperienze nell'utilizzo di tecniche continue di sostituzione renale (CRRT) su pazienti critici con insufficienza renale acuta (IRA) risalgono a circa 25 anni fa<sup>1</sup>. Si eseguiva allora l'emofiltrazione artero-venosa (CAVH): incannulando un'arteria ed una vena e sfruttando la differenza di pressione tra le due, si creava un flusso ematico in circolazione extracorporea convogliato in un filtro con membrana ad alta permeabilità; ciò permetteva di ottenere un volume di ultrafiltrato che veniva in parte reintegrato con una soluzione sostitutiva reinfusa post filtro (post-diluizione). Questa tecnica pur aprendo la strada alle terapie continue di sostituzione renale presentava diverse limitazioni: rischi legati all'incannulazione arteriosa, limitata clearance dei soluti, ripetute coagulazioni del circuito extracorporeo dovute al ridotto flusso ematico. Gli indubbi vantaggi rispetto alla dialisi intermittente erano invece costituiti da una migliore stabilità emodinamica del paziente, più accurati controlli del volume circolante e del supporto nutrizionale.

Tra le prime modifiche alla CAVH originaria ci fu l'introduzione dell'infusione della soluzione sostitutiva pre filtro (pre-diluizione) nel tentativo di prolungare la durata del filtro e quindi di ottenere una aumentata clearance della creatinina.<sup>2</sup>

Altre modifiche poi seguirono come l'utilizzo di un bagno di dialisi in contro-corrente (emodiafiltrazione artero-venosa continua CAVHDF) e, sicuramente la più rilevante, l'introduzione della tecnica veno-venosa<sup>3</sup> (CVVH, CVVHDF): utilizzando un catetere venoso centrale a doppio lume ed una pompa peristaltica si ottiene un flusso ematico controllato e una maggiore sicurezza per il paziente che si concretizza nell'eliminazione delle complicanze per l'incannulazione arteriosa, nell'uso di trappole per le bolle d'aria e di dispositivi di monitoraggio delle pressioni nel circuito extracorporeo.

Oggi, pur essendo in aumento, la percentuale di scelta per il trattamento di pazienti critici con IRA delle CRRT rispetto alla dialisi, riscontra variazioni significative nelle varie parti del globo: circa il 20% negli Stati Uniti<sup>4</sup>, più comune in Europa<sup>5</sup> ma con forti differenze regionali, fino ad essere considerata la terapia di elezione in Australia<sup>6</sup>.

L'incremento del numero di trattamenti continui è dovuto anche all'allargamento dei criteri di utilizzo; infatti oltre all'ormai consolidato uso per il trattamento dell'IRA la CVVH può trovare valide applicazioni, che però devono essere ancora approfondite, anche in campi quali: la circolazione extracorporea durante cardiocirurgia, la sindrome distress respiratorio acuta (ARDS), l'insufficienza cardiaca congestizia e cronica, l'acidosi lattica, la sepsi e altre sindromi infiammatorie<sup>7</sup>.

### DOSE TERAPEUTICA ED ALTI VOLUMI

Dato l'uso estensivo della CVVH è importante stabilirne la dose terapeutica, tenendo pure in considerazione le diverse tipologie di paziente.

A questo riguardo è di grande rilevanza lo studio svolto da Ronco su 425 pazienti con IRA, suddivisi in 3 gruppi e assegnati ad una prescrizione di 20 ml/Kg/h, 35ml/Kg/h e 45 ml/Kg/h di ultrafiltrato<sup>8</sup> (somma di scambio fluidi e perdita peso del paziente). Le percentuali di sopravvivenza all'interno dei 3 gruppi sono risultate rispettivamente del 41%, 57% e 58%.

I dati indicano che la prescrizione per pazienti con IRA ("dose renale") non dovrebbe essere inferiore ai 35ml/Kg/h di ultrafiltrato (es. per un paziente di 70 kg scambio di circa 2,5 litri).

Inoltre malgrado i 2 gruppi con prescrizioni maggiori non si discostino in modo significativo (57% e 58% di sopravvivenza), se si prende in considerazione la presenza di sepsi nei pazienti dei singoli gruppi, i dati di sopravvivenza evidenziano che questa particolare categoria di pazienti potrebbe beneficiare di una dose più alta di scambio. Infatti i pazienti settici hanno sopravvivenza maggiore nel gruppo trattato con 45 ml/Kg/h di ultrafiltrato (es. per un paziente di 70 kg scambio di circa 3,1 litri).

Altri recenti studi hanno evidenziato su pazienti settici che, aumentando la prescrizione (arrivando a 6l/h di ultrafiltrato per 8 ore<sup>9</sup> oppure a 9l/h per 4 ore<sup>10</sup>), si migliorano la sopravvivenza ed i parametri emodinamici.

Considerando l'alta incidenza dell'IRA tra i pazienti critici (circa 17%<sup>11</sup>) e l'ancor più alta incidenza della sepsi (circa 27%<sup>12</sup>) si rende quindi necessario nella stragrande maggioranza dei casi in cui la CVVH viene utilizzata intervenire incrementando l'ultrafiltrato oltre i 35 ml/kg/h.

### LIMITI ALL'APPLICAZIONE DELLA TERAPIA

Sopra si è discusso della gestione clinica dell'emofiltrazione per ottenere una ideale efficacia terapeutica; è necessario però verificare se dal punto di vista pratico la prescrizione è realmente applicabile e con quali tecniche.

Arrivare ai dosaggi richiesti implica lo scontro con la più frequente causa di interruzione della terapia continua: la coagulazione all'interno del filtro.

Infatti la durata del filtro è proporzionale principalmente ai seguenti parametri:

- Flusso sangue
- Dose eparina (Test ACT)

e inversamente proporzionale a:

- Numero piastrine (Test di conta piastrinica)
- Ematocrito
- Pressione di Transmembrana (TMP).<sup>13</sup>

Non agendo direttamente su tali parametri ma aumentando l'ultrafiltrato, si rischia di limitare in modo significativo la vita del filtro poichè:

- si accentua l'emoconcentrazione nel comparto ematico alzando l'ematocrito, in quanto l'ultrafiltrato deriva dalla sola componente acquosa del sangue
- aumenta la TMP a causa della maggiore pressione negativa nel comparto dell'ultrafiltrato, necessaria per l'incremento del flusso.

Si consideri ora dal punto di vista tecnico-clinico in che intervalli è possibile intervenire sui parametri citati per controbilanciare l'aumento dell'ultrafiltrato.

#### Flusso sangue

Il parametro, considerando la classica CVVH in postdiluzione, che ci fornisce una importante informazione sull'emoconcentrazione è la Frazione di Filtrazione (FF%) dove:

$$FF\% = \frac{\text{Ultrafiltrato}}{\text{Flusso sangue}} \times 100$$

Es.	Calo peso del paziente	= 200 ml/h	+
	<u>Scambio in postdiluzione</u>	= 2500 ml/h	
	Ultrafiltrato	= 2700 ml/h	
	Flusso Sangue	= 200 ml/min = 12000 ml/h	
	Frazione Filtrazione % =	$\frac{2600}{12000} \times 100 = 23\%$	

La pratica suggerisce per una vita prolungata del filtro, pur sfruttando in modo ottimale la sua capacità depurativa, di mantenere la FF% tra il 15 e il 25%.

Si deduce dalla relazione sopra riportata che per rimanere nell'intervallo ottimale rispettando la "dose renale" per un paziente adulto, il flusso sangue dovrebbe sempre essere superiore ai 180-200 ml/min. Se poi si considera il paziente settico il flusso teorico richiesto aumenta ancora arrivando a 300-400 ml/min. Il raggiungimento di tali valori in pratica è reso difficoltoso dal timore di alterare il delicato equilibrio emodinamico del paziente e soprattutto dalle limitazioni dell'accesso vascolare. Infatti i cateteri temporanei a doppio lume che vengono di solito utilizzati nei pazienti acuti (11-12 Fr.) difficilmente consentono di superare i 250 ml/min di flusso sangue.

Per riuscire a raggiungere alti flussi ematici è necessario utilizzare cateteri bilume dal diametro maggiore (13,5 – 14 Fr) oppure due cateteri monoluma; queste soluzioni sono difficilmente applicabili per i pazienti critici, poichè vi sono spesso problematiche relative alla qualità dei vasi utilizzati per l'accesso e al numero degli accessi stessi.

### Infusione eparina

L'infusione continua di eparina nel circuito viene di solito tenuta nell'intervallo 3-15 UI/kg/h.

E' utile comunque la misurazione periodica dell'ACT (Activated Clotting Time) eseguendo il prelievo in un punto della linea ematica il più vicino possibile al filtro. L'infusione di eparina dovrebbe essere regolata in modo da mantenere l'ACT tra i 180 e 210 secondi: ciò consente di limitare i rischi di coagulazione e di non somministrare anticoagulante in maniera eccessiva.

Anche in questo caso la necessità "tecnica" di mantenere scoagulato il circuito extracorporeo collide con il bisogno clinico di ridurre il rischio di complicanze emorragiche sul paziente.

Una possibile soluzione è l'infusione di protamina nella via ematica di rientro al paziente in quantità tali da neutralizzare l'eparina (100mg di protamina per 100 UI di eparina) ottenendo così un'eparinizzazione regionale, ma la procedura è abbastanza complessa.

### Piastrine

Vi sono due diversi approcci per limitare l'attivazione piastrinica: farmacologico e tecnologico.

Nel primo caso, infondendo nel circuito extracorporeo anti-aggreganti piastrinici come la prostaciclina, spesso usati in combinazione con eparina, è possibile limitare l'adesione piastrinica alla membrana.

Lo stesso risultato può essere ottenuto "tecnologicamente" con membrane maggiormente biocompatibili: è stato provato che le membrane sintetiche attivano meno le piastrine di quelle celluloseiche<sup>14</sup>.

Tra le membrane di recente commercializzazione da segnalare il polietersulfone che dimostra di essere altamente biocompatibile<sup>15</sup> e, durante uno studio su 76 trattamenti, di risentire di limitatissimi episodi di precoce coagulazione (4%)<sup>16</sup>.

### TMP

Le caratteristiche della membrana, ed in particolare la sua permeabilità idraulica, incidono in modo significativo sulla TMP. L'alta porosità infatti decrementa la resistenza al flusso di ultrafiltrato e garantisce una certa stabilità della TMP. Anche in questo caso la membrana in polietersulfone si rivela una delle più permeabili sul mercato<sup>17,18</sup>.

### Ematocrito

Insieme alla scelta oculata della tipologia del filtro, l'ematocrito all'interno del filtro è il parametro su cui l'operatore può intervenire in modo più flessibile senza particolari controindicazioni per il paziente avendo a disposizione apparecchiature per terapie continue in grado di operare l'infusione della soluzione sostitutiva sia in pre che in post diluizione.

## **PRE-DILUIZIONE E POST-DILUIZIONE**

E' idea comune che la post-diluizione si associ all'ottimizzazione depurativa, mentre la pre-diluizione ben si coniughi con il prolungamento della vita del filtro limitando però i valori di clearance dei metaboliti.

L'affermazione è nel complesso vera ma merita alcune considerazioni.

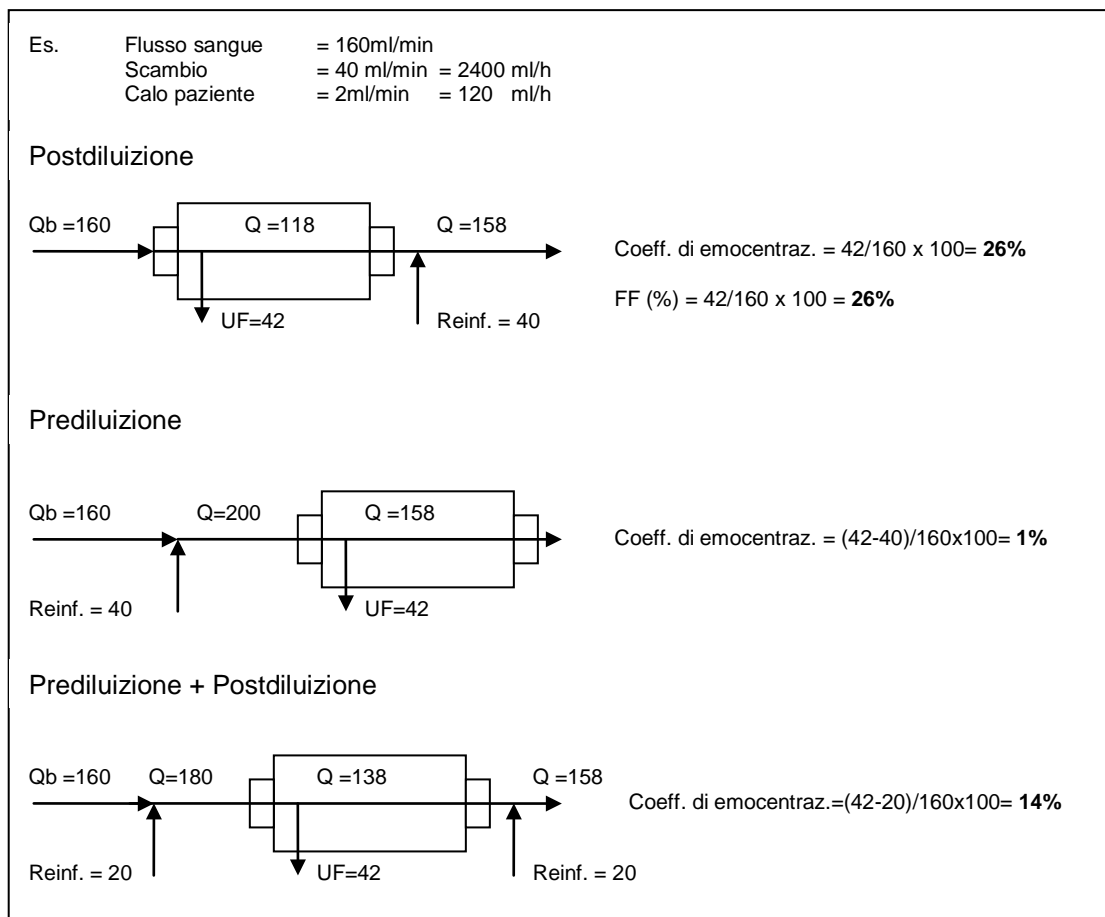
### Durata del filtro

Mentre con la post-diluizione nel filtro si sottrae direttamente dal sangue una massa di liquidi pari alla somma dei fluidi reinfusi post-filtro e della rimozione liquidi al paziente, con la pre-diluizione il sangue viene preventivamente diluito e quindi l'emoconcentrazione si riferisce solo alla rimozione fluidi al paziente.

Nel caso di utilizzo di prediluizione la Frazione di Filtrazione non è più correlabile con l'emoconcentrazione. E' possibile introdurre un "Coefficiente di Emoconcentrazione" (che nella pratica non dovrebbe superare il 25%) che metta in relazione i liquidi realmente sottratti al sangue, scorporando la prediluizione, con il sangue in ingresso al filtro (Qb)

$$\text{Coeff. Emocon. (\%)} = \frac{\text{Ultrafiltrato Tot.} - \text{Prediluizione}}{Q_b} \times 100 = \frac{\text{Calo peso} + \text{Postdiluizione}}{Q_b} \times 100$$

Si noti che se viene utilizzata solo la postdiluizione il "Coeff. di Emoconcentrazione" corrisponde alla frazione di filtrazione.



E' chiaro che utilizzando solo prediluizione o pre e post contemporaneamente è possibile raggiungere buoni livelli di scambio senza concentrare troppo i soluti plasmatici e riducendo il rischio coagulazione.

La conferma viene da uno studio condotto su 48 pazienti utilizzando più di 300 filtri ed applicando pre o post diluizione: la durata media del filtro è significativamente inferiore nel caso della postdiluizione (13 h contro le 18h in pre)<sup>19</sup>.

#### Clearance metaboliti

In linea di massima è vero che aumentando la prediluizione le concentrazioni dei metaboliti nel sangue diminuiscono e quindi anche la massa trasferita nell'ultrafiltrato è ridotta rispetto allo stesso scambio effettuato in postdiluizione<sup>20</sup>, ma vi sono alcuni importanti fattori da considerare:

- **modificazioni nei coefficienti di sieving.**

Il coeff. di Sieving dell'urea tende ad aumentare con l'aumento della prediluizione, controbilanciando in parte la diminuzione del trasferimento di massa dato dalla diluizione<sup>21</sup>. L'aumento del coefficiente di sieving è prodotto dal movimento dell'urea fuori dagli eritrociti per effetto della diluizione del plasma.

Per quanto riguarda le medie molecole (il cui tipico marcatore è la beta 2-M), il coefficiente di sieving in postdiluizione tende a diminuire in modo significativo col tempo di trattamento, probabilmente a causa della alta viscosità del sangue e concentrazione proteica. Questo fenomeno è meno accentuato usando la prediluizione<sup>20</sup>.

- **tempo di fermo trattamento.**

Nel contesto dei trattamenti continui, l'efficienza terapeutica e le clearance, dovrebbero essere valutate non istantaneamente ma nell'arco della giornata. Partendo da questo presupposto, nella valutazione di pre e post diluizione assume importanza il tempo di fermo trattamento causato dalla coagulazione del filtro e dalla sua sostituzione. In questo contesto si hanno esempi in cui la postdiluizione non ha apportato alcun vantaggio significativo rispetto alla pre nella gestione del controllo

azotemico giornaliero<sup>21</sup>, probabilmente proprio a causa del fatto che la vita media del filtro è maggiore con la prediluizione.

Da quanto trattato si può concludere che l'uso contemporaneo di pre e post diluizione è da considerarsi un'ottima soluzione in quanto consente di poter aumentare gli scambi fino ai valori terapeutici desiderati pur avendo un flusso sangue limitato, mantiene in efficienza il filtro e riduce i tempi di fermo terapia, consente di mantenere alta la clearance dei metaboliti a basso peso molecolare e una buona rimozione convettiva delle medio molecole.

La proporzione tra pre e postdiluizione dovrebbe essere adeguata alle condizioni di lavoro (coefficiente di emoconcentrazione <25%, minore l'infusione di anticoagulante maggiore il rapporto pre/post) e agli obiettivi terapeutici (più veloce rimozione urea e creatinina aumentando la post, migliore rimozione medie molecole con la pre)

## CONCLUSIONI

Riassumendo, i fattori su cui agire per una buona riuscita tecnico/clinica della CVVH sono:

- **Flusso sangue:** proporzionale agli scambi desiderati e possibilmente superiore ai 180 ml/min per ridurre l'emoconcentrazione
- **Scambio:** nell'ordine dei 35ml/Kg/h per il trattamento dell'IRA, superiore ai 45ml/kg/h per la sepsi, possibilmente effettuato sia in pre che in postdiluizione contemporaneamente per ottimizzare durata del filtro e depurazione del paziente
- **Filtro:** alta biocompatibilità per ridurre coagulazione ed adesione piastrinica; alta permeabilità e superficie adeguata al volume di scambio in modo da contenere la TMP (superficie circa 1 m<sup>2</sup> per IRA, 1.5-2 m<sup>2</sup> per sepsi).

In conclusione è necessario ricordare che per gestire al meglio tali fattori è fondamentale il buon utilizzo degli strumenti che la tecnologia mette a disposizione: cateteri venosi centrali di diverso diametro (11Fr -basso flusso ematico, 14 Fr -alto flusso) e materiale (poliuretano –breve permanenza, silicone –media/lunga permanenza), apparecchiature che consentano una gestione flessibile dei volumi di scambio (volumi per IRA e Sepsis) e dell'infusione (pre e post contemporanee) e filtri di varie dimensioni con membrane sintetiche di ultima generazione (polisulfone, polietersulfone).

---

## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F (1977) Arteriovenous hemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Wien KlinWochenschr* 55: 1121-1122

<sup>2</sup> Ronco C, Bellomo R (1999) Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Critical Care Med* 25:781-789

<sup>3</sup> Bellomo R, Parkin G, Love J, Boyce N (1993) A prospective comparative study of continuous arteriovenous hemodiafiltration and continuous veno-venous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Kidney Dis* 21: 400±404

<sup>4</sup> Mehta R, Letteri J (1996) NKF Council on Dialysis. Current status of renal replacement therapy (RRT) for acute renal failure (ARF): A survey of US nephrologists. *J Am Soc Nephrol* 7:1457

<sup>5</sup> Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R, Colardijn F (1998) The place of intermittent hemodialysis in the treatment of acute renal failure in the ICU patient. *Kidney Int* 66:S110–119

<sup>6</sup> McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Silvester W (1997) Prospective study of renal replacement therapy for acuterenal failure in 21 hospitals in state of Victoria, Australia. *Blood Purif* 15:147–152

<sup>7</sup> Schetz M (1998) Classical and alternative indications for continuous renal replacement therapy. *Kidney International*, Vol. 53, Suppl. 66: S129-S132

<sup>8</sup> Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G (2000) Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* Vol.356 N.9223:26-30

- 
- <sup>9</sup> Cole L, Bellomo R, Journouis D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P (2001) High volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 27: 978-986
- <sup>10</sup> Honore PM, Jamez J, Wauthier M, Lee PA, Dugernier T, Pirenne B, Hanique G, Matson JR (2000) Prospective evaluation of short term, high volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 28:3581-357
- <sup>11</sup> Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA (2003) Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol*. Apr;14(4):1022-30
- <sup>12</sup> Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K (2003) Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*. Sep;31(9):2332-8.
- <sup>13</sup> Holt AW, Bierer P, Bersten AD, Bury LK, Vedig AE (1996) Continuous renal replacement therapy in critically ill patients: monitoring circuit function. *Anaesth Intensive Care*. Aug;24(4):423-9.
- <sup>14</sup> Cases A, Reverter JC, Escolar G, Sanz C, Lopez-Pedret J, Revert L, Ordinas A (1993) Platelet activation on hemodialysis: influence of dialysis membranes. *Kidney Int Suppl*. Jun;41:S217-20
- <sup>15</sup> Bonomini M, Di Stante S, Sirolli V(2003) Biocompatibility of DIAPES *Contrib Nephrol* (138):117-25
- <sup>16</sup> Pacitti A, Cantaluppi V, Fenoglio R, De Nitti C, Tetta C (2003) Continuous hemofiltration with polyethersulfone membranes evaluated by tele-monitoring. *Contrib Nephrol*. (138):126-43
- <sup>17</sup> Ronco C, Crepaldi C, Brendolan A, Bordoni V, D'Intini V, Bellomo R (2003) Performance of DIAPES filters in CRRT. *Contrib Nephrol*. (138):144-52
- <sup>18</sup> Samtleben W, Dengler C, Reinhardt B, Nothdurft A, Lemke HD (2003) Comparison of the new polyethersulfone high-flux membrane DIAPES HF800 with conventional high-flux membranes during on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. Nov;18(11):2382-6.
- <sup>19</sup> Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. (2003) Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract*. 94(4):c94-8
- <sup>20</sup> Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Sama F. (2000) Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int*. Nov;58(5):2155-65
- <sup>21</sup> Uchino S, Cole L, Morimatsu H, Goldsmith D, Ronco C, Bellomo R. (2003) Solute mass balance during isovolaemic high volume haemofiltration. *Intensive Care Med*. Sep;29(9):1541-6. Epub 2003 Jul 10.

## DOMANDE

- Per un paziente critico, non settico, del peso di 100 kg con insufficienza renale acuta, quale dovrebbe essere la prescrizione clinica minima di scambio fluidi in CVVH:
  - 3,5 l/h**
  - 4,5 l/h
  - 5,5 l/h
- Trattando in CVVH un paziente settico, per non emoconcentrare eccessivamente il sangue all'interno del filtro rischiando di coagularlo, si consiglia di:
  - ridurre l'ultrafiltrato sotto i 45 ml/Kg/h per ridurre la TMP
  - aumentare l'infusione di prostaciclina o di eparina
  - usare pre e post diluizione contemporaneamente**
- Rispetto all'uso della postdiluizione con lo stesso volume di scambio, con la prediluizione:
  - aumenta la clearance dell'urea e delle medie molecole
  - aumenta il coefficiente di Sieving dell'urea anche se la sua clearance è minore**
  - è più difficoltosa la rimozione delle medie molecole a causa della formazione di uno strato proteico sulla membrana