

CRRT: CONCETTI DI BASE 4 ALTRE FORME DI ECOS E LORO INTERAZIONE

Slide # 1

Silvia De Rosa, MD, MS, FCCN

Anesthesia and Intensive Care - Azienda Ulss 8 Berica

International Renal Research Institute of Vicenza

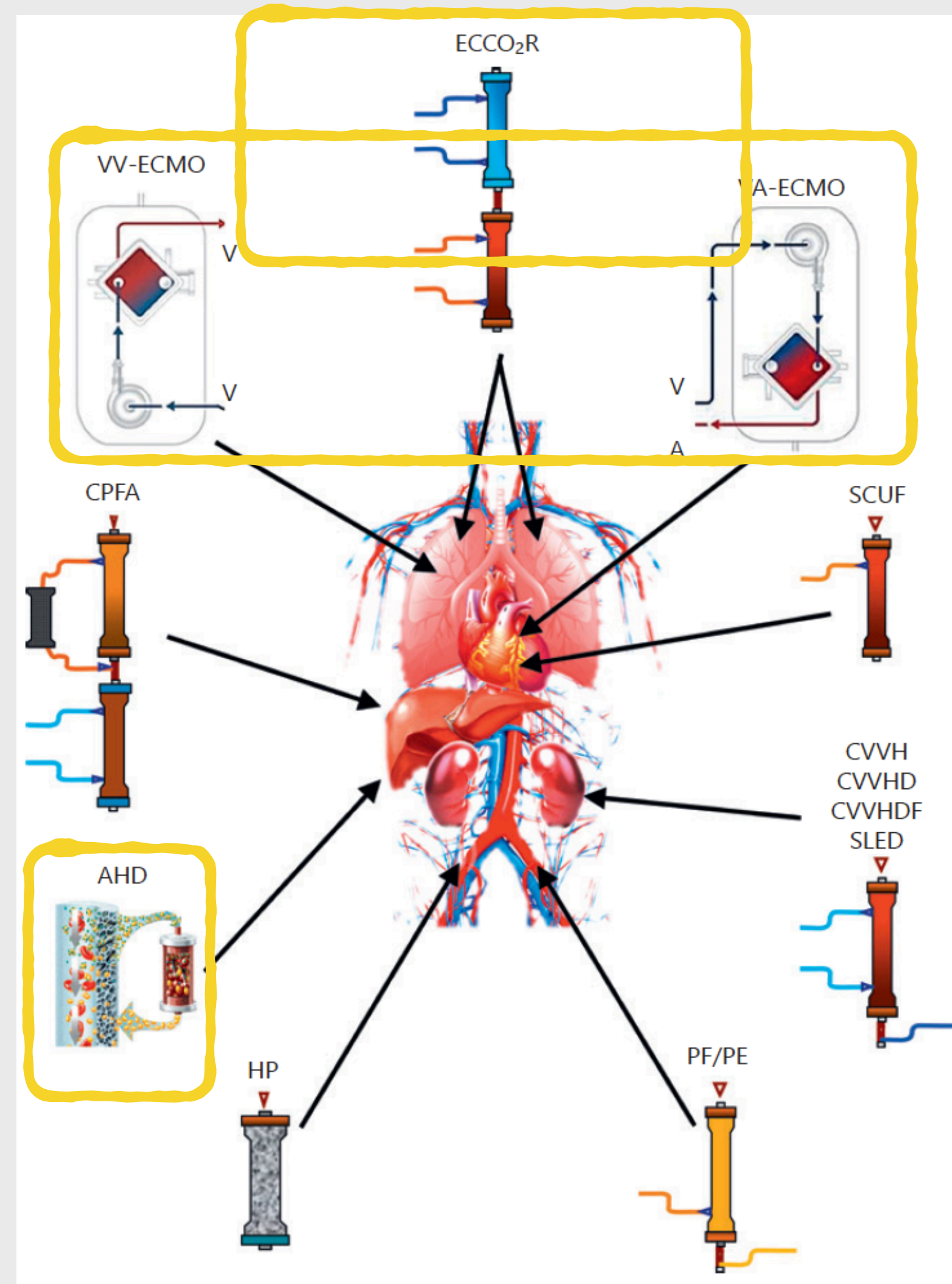
Consigliere Regionale SIAARTI - Regione Veneto

ESICM NEXT Committee - Clinical Training and DPD - Mentoring Program Coordinator

ALTRE FORME DI ECOS

Heart support
VA-ECMO

Lung support
VV-ECMO
ECCO2R



Liver support
MARS
Prometheus
SPAD

LIVER SUPPORT

“Un quadro variabile di disfunzione epatica è spesso presente in molte delle condizioni patologiche osservabili in terapia intensiva.”

Slide # 3

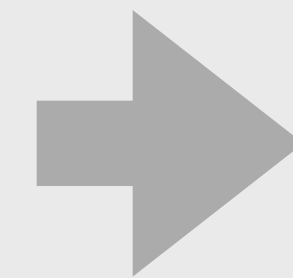
- L'insufficienza epatica acuta consiste in un rapido peggioramento della funzionalità epatica con coagulopatia ed insorgenza di encefalopatia in un individuo precedentemente sano.
- La manifestazione clinica comprende ittero, encefalopatia ed ematemesi o melena; tuttavia, a differenza di epatopatia cronica, ascite e portale l'ipertensione è vista raramente.
- Con il termine di "supporto epatico extracorporeo" si descrivono tutte le tipologie di trattamento extracorporeo che mirano a supportare qualsiasi funzione epatica al fine di ridurre il numero di organi con insufficienza a seguito di insufficienza epatica.
- L'obiettivo finale del supporto epatico extracorporeo è **prolungare il tempo di sopravvivenza dei pazienti con insufficienza epatica prevenendo la progressione dell'insufficienza di organi secondari.**

INDICAZIONI

Slide # 4

RIMOZIONE DI TOSSINE EPATICHE LEGATE ALL'ALBUMINA

- ❖ ACIDI BILIARI
- ❖ BILIRUBINA
- ❖ RAME
- ❖ BENZODIAZEPINE ENDOGENE
- ❖ OSSIDO NITRICO
- ❖ FENOLI
- ❖ TRIPTOFANO
- ❖ PROSTACICLINE
- ❖ ACIDI GRASSI A CATENA MEDIA E CORTA
- ❖ MERCAPTANI



- BRIDGE AL TRAPIANTO EPATICO
- BRIDGE PER CONSENTIRE UNA RIGENERAZIONE EPATICA
- MIGLIORARE LA STABILITA' CLINICA DEL PAZIENTE

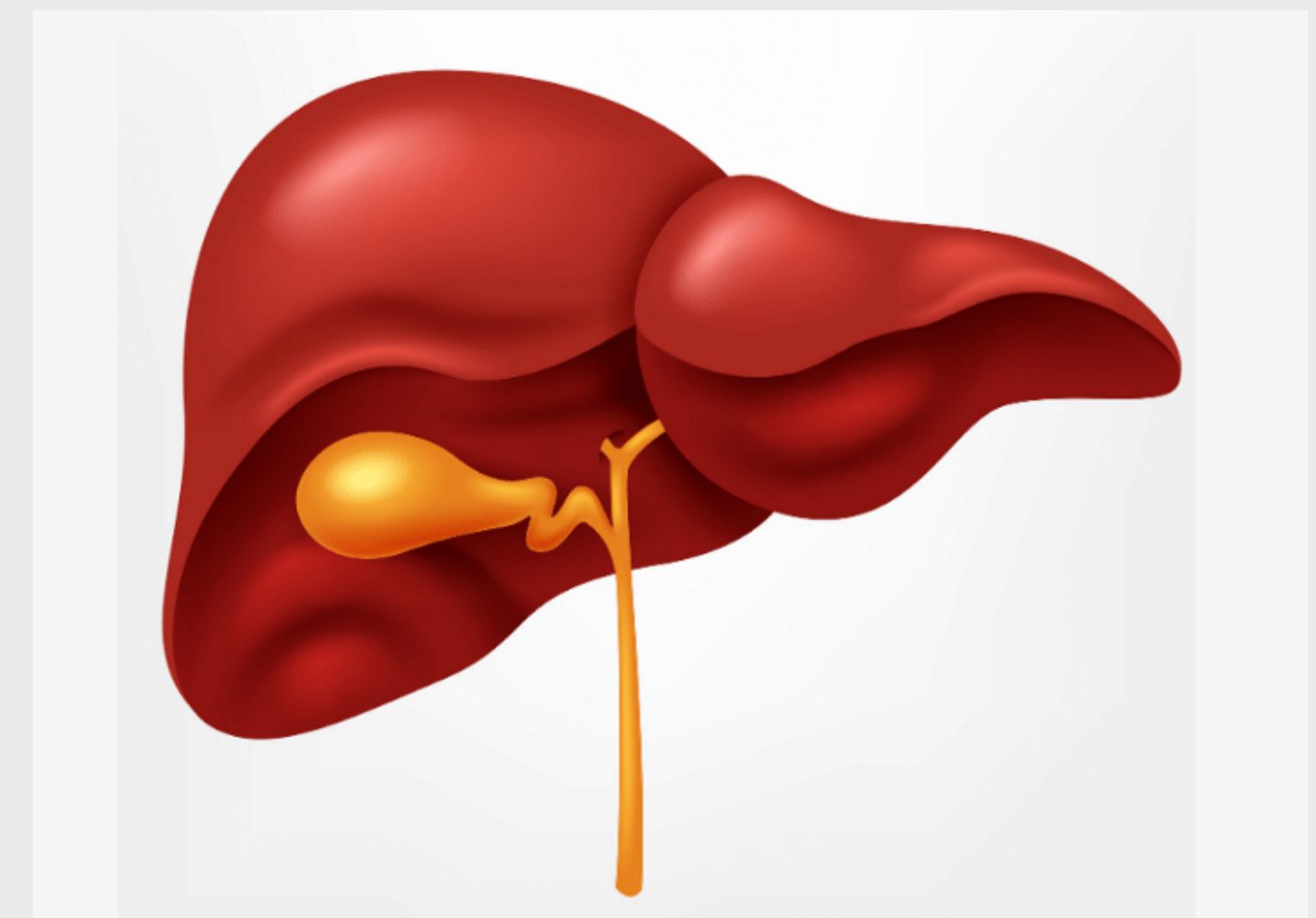


I sistemi di supporto artificiale non sono stati ampiamente utilizzati nell'insufficienza epatica, perché **le tossine epatiche sono legate all'albumina** e quindi non possono essere rimosse dalla dialisi convenzionale.

LIVER SUPPORT

Slide # 5

- 1958, primo trattamento del coma epatico attraverso l'ausilio dell'emodialisi
- 1958, primo trattamento dell'iperammoniemia usando una colonna per scambio ionico
- 1965, primo trattamento di adsorbimento usando charcoal attivato
- 1968, plasma exchange
- 1978, sistema incorporato di plasmaferesi ed emodialisi
- 2000, Molecular adsorbents recirculating system (MARS)



QUALE TIPO DI SUPPORTO EPATICO?

Slide # 6

I DUE PRINCIPALI TIPI DI APPROCCI AL SUPPORTO EPATICO SONO:

- ARTIFICIAL / NON CELL BASED

Rimozione di molecole accumulate potenzialmente dannose consentendo un recovery

- BIOARTIFICIAL O CELL BASED

Cellule epatiche in un framework sintetico

QUALE TIPO DI SUPPORTO EPATICO?

Slide # 7

Tipo di supporto epatico	Device per supporto epatico	Device per supporto epatico bio-artificiale
Componente cellulare	No	Si
Funzione epatica raggiunta	Solo detossificazione	Tutte le funzioni epatiche
Costo	Ridotti	Elevati costi di design e gestione
Facilità d'uso	Relativamente facile	Difficoltà nel mantenimento delle componenti in vita
Efficacia	Limitata	Risultati attesi molto promettenti

LIVER SUPPORT: ARTIFICIAL

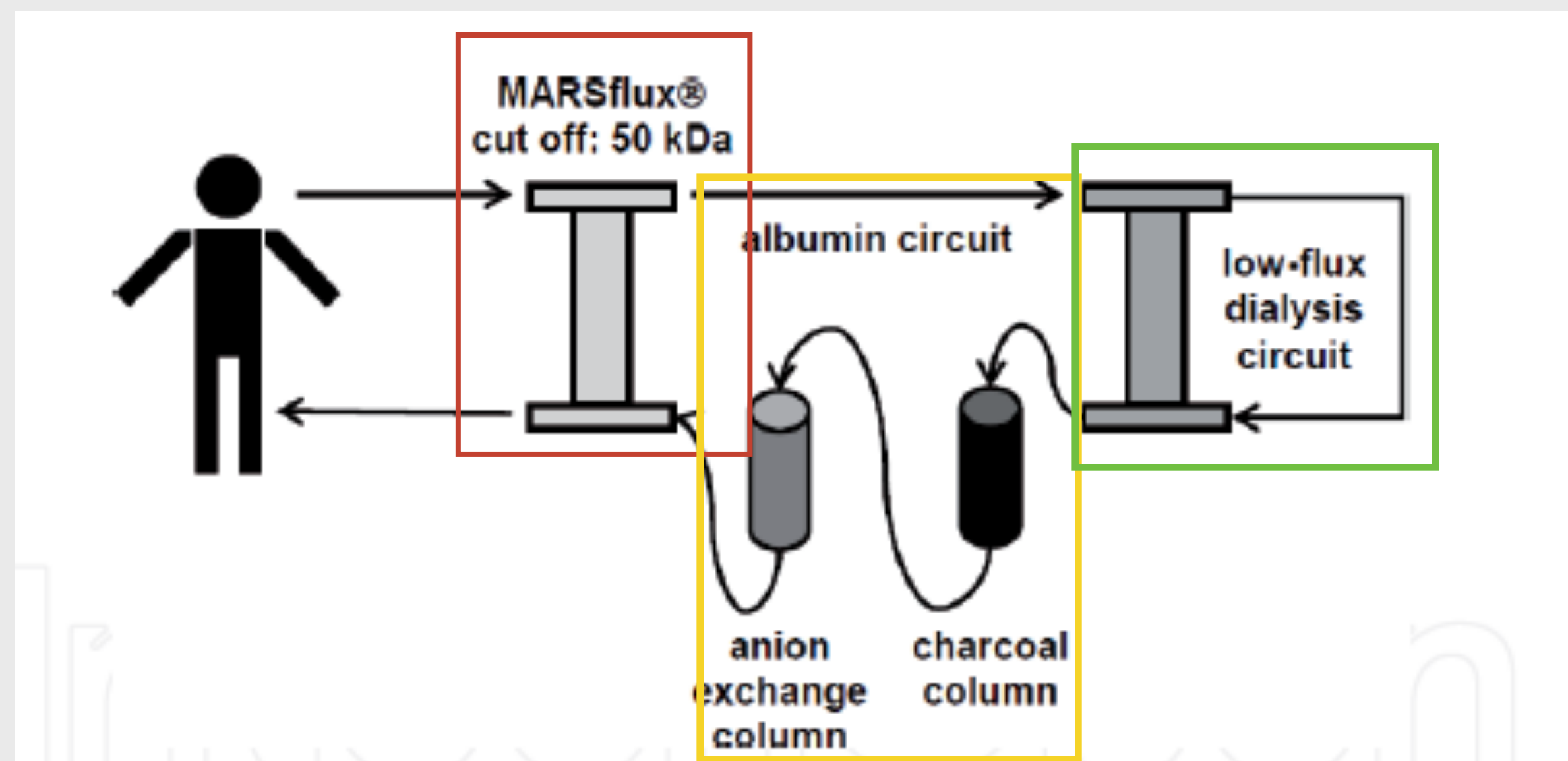
Slide # 8

- Peritoneal dialysis
- Emodialisi
- Emofiltrazione
- Plasma exchange
- Charcoal hemoperfusion
- CRRT
- **Molecular adsorbents recirculating system (MARS)**
- **Fractionated plasma separation and adsorption (prometheus)**
- **Single pass albumin dialysis (SPAD)**

MARS

Slide # 9

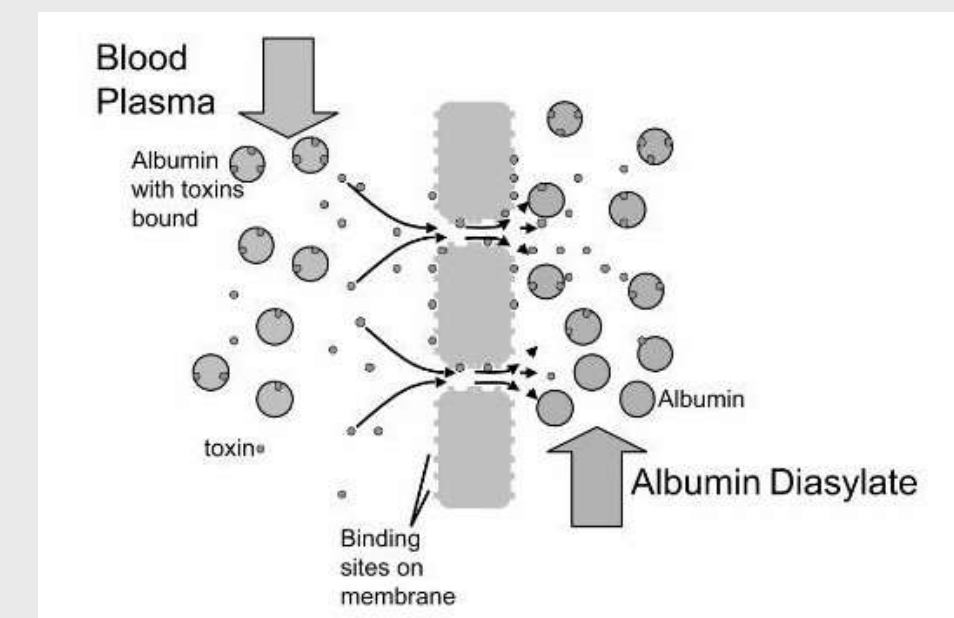
Circuito extracorporeo, che provvede alla rimozione delle tossine legate all'albumina (dialisi albuminica) e di quelle idrosolubili (emodialisi) che vengono prodotte nell'insufficienza epatica, consentendo stabilità emodinamica, dell'equilibrio acido-base, idrico ed elettrolitico, e l'assestamento dei livelli di glucosio e lattati.



Il sistema MARS consiste di 3 compartimenti:

- **Compartimento Sangue** (Q_b 150 ml/min)
- **Compartimento Albumina** (600 ml di albumina umana al 20% - Q 150 ml/min)
- **Compartimento HD / HF**

Anticoagulazione: Eparina 250 - 1000 IU / hr



Durata sessione: 8 ore circa eseguite ogni giorno o in alternanza di giorni

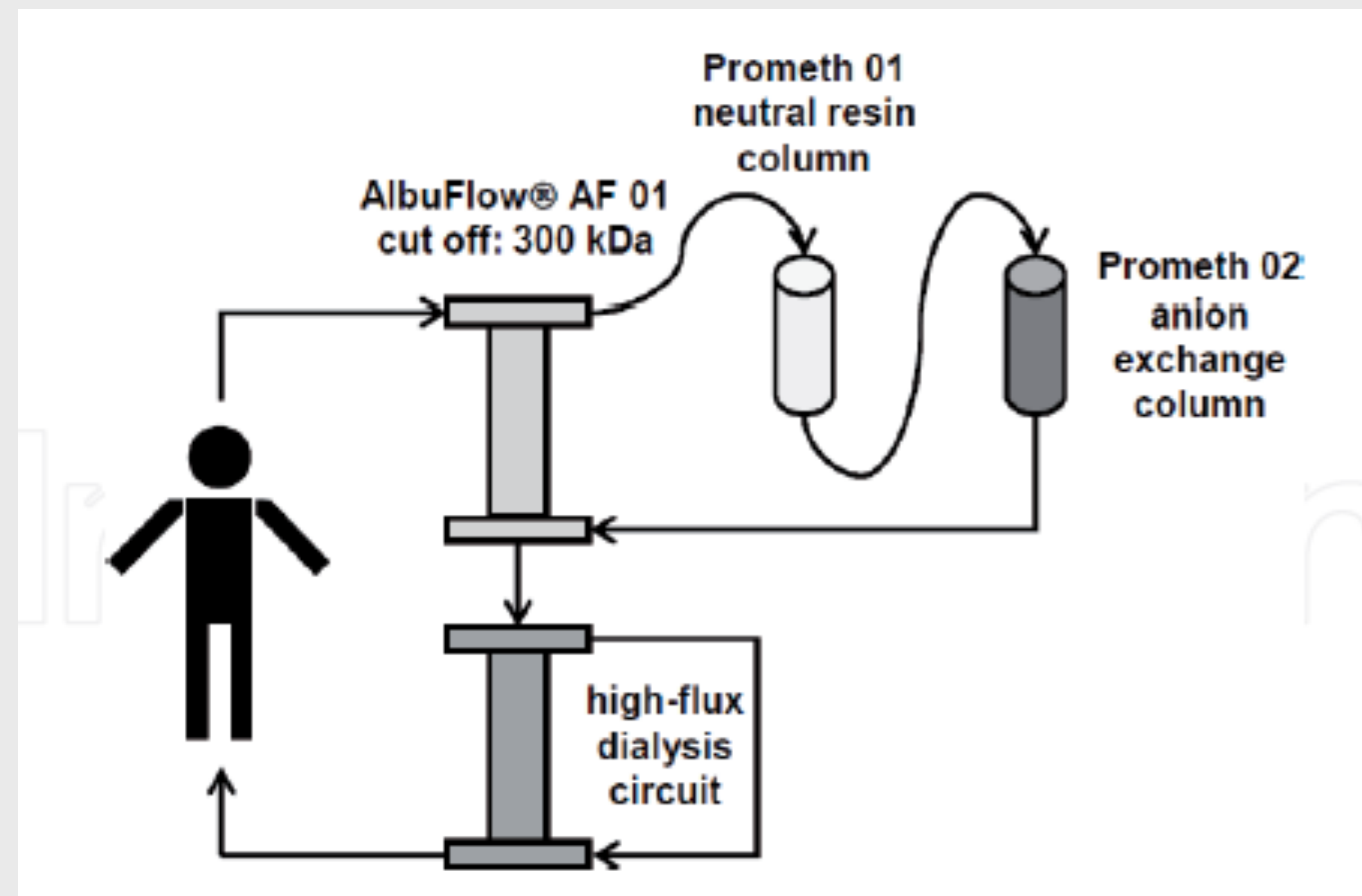
Generalmente **5 sedute** sono adeguate per ridurre bilirubina ed acidi biliari, enzimi epatici, ammonio ecc

- ◆ La metodica non solo ha dimostrato di essere molto efficace nella rimozione delle tossine epatiche, ma anche di molecole esogene di per sé tossiche (es. Amanitossina negli avvelenamenti da Amanita Falloide) o tali se assunte in elevati dosaggi come il paracetamolo e molti altri farmaci che si legano all'albumina.
- ◆ Il controllo dell'equilibrio idroelettrolitico ed acido-basico avviene come nell'emodialisi.
- ◆ L'efficacia del MARS nel sostituire la funzione detossificante del fegato è ormai comprovata da estese evidenze in letteratura, anche contrastanti, ma con dati suggestivi per un **miglioramento della sopravvivenza accompagnata da significativo miglioramento dell'encefalopatia, del controllo emodinamico e della coagulazione, con decremento dei livelli sierici della bilirubina, dei tossici uremici e dell'ammonio.**

PROMETHEUS

Slide # 11

Circuito extracorporeo primario (plasmafiltro e dializzatore) ed uno secondario (filtri adsorbenti per la rimozione della bilirubina) che realizza una rimozione combinata di molecole tossiche legate all'albumina e di molecole tossiche idrosolubili mediante l'utilizzo di un sistema di adsorbimento e separazione frazionata del plasma



- 1) La frazione composta dall'albumina passa attraverso una membrana di polisulfone (AlbuFow)
- 2) La frazione contenente l'albumina e sostanze ad essa legate passa nel circuito secondario in cui il plasma viene purificato mediante adsorbimento diretto su speciali supporti adsorbenti (Prometh 01 e Prometh 02).
- 3) Il plasma subisce emodiafiltrazione standard (dializzatore FX50) allo scopo di rimuovere le sostanze idrosolubili.

Il catetere di dialisi standard a doppio lume viene connesso al circuito ematico extracorporeo (circuito primario);

Dal momento che i circuiti hanno un funzionamento indipendente dall'unità, l'operatore può decidere se effettuare una emodialisi convenzionale o se associarla alla detossificazione albuminica.

PROMETHEUS

Slide # 12

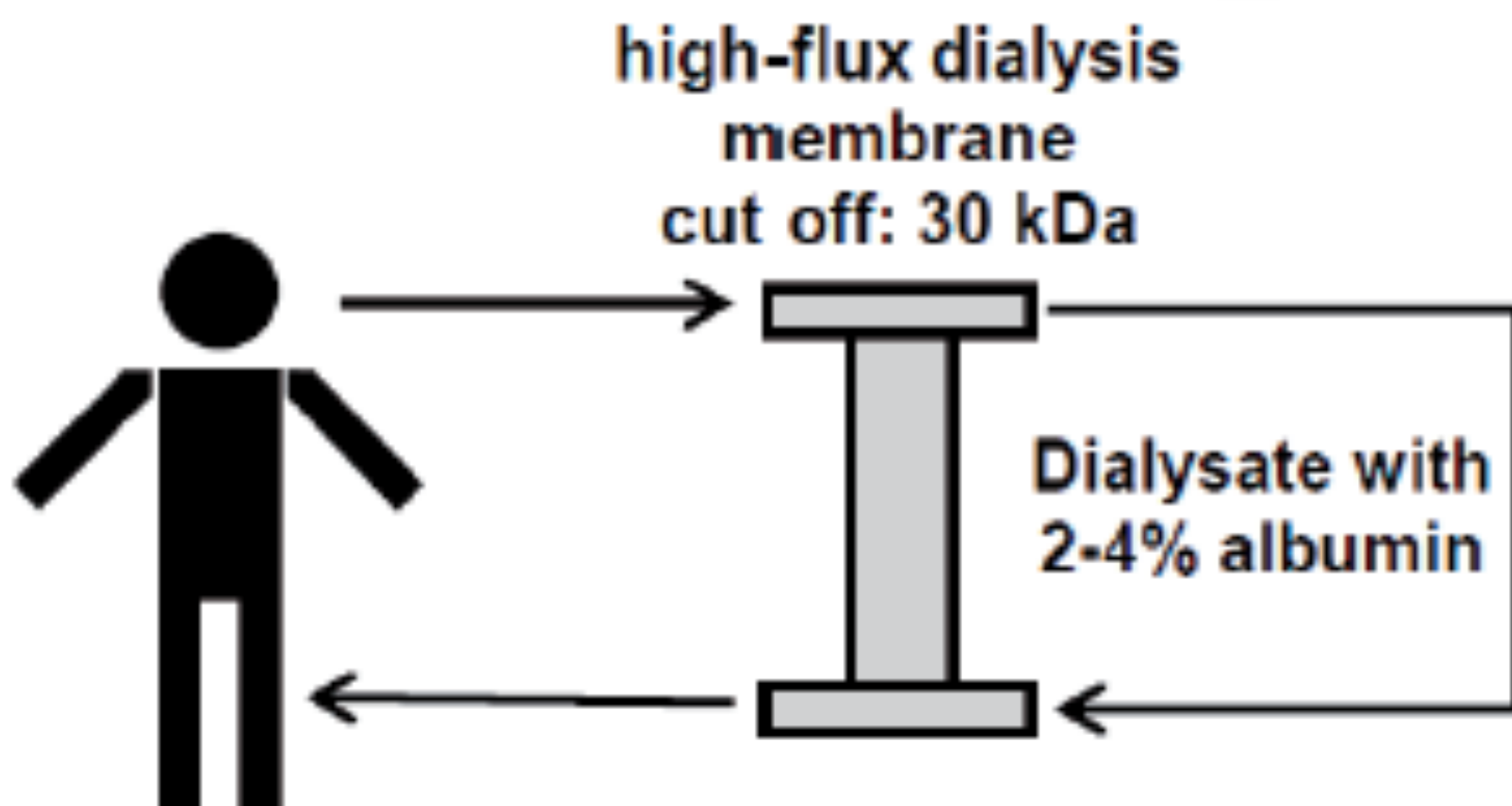
- ◆ Durante il primo decennio del suo utilizzo sul mercato, Prometheus ha mostrato una migliore efficacia rispetto a MARS sia per gli studi in vitro che in vivo sulla rimozione dell'ammonio, bilirubina o acidi biliari.
- ◆ Pochi sono gli studi in letteratura che riportano gli effetti della terapia con Prometheus sul livello di citochine, come la IL-6, la IL-2 e il TNF- α e anche questi con risultati contraddittori. Non sono ancora stati condotti studi che descrivano un'ampia varietà di fattori infiammatori e la loro relazione con i parametri clinici e/o laboratoristici dei pazienti.



SPAD

Slide # 13

La forma più semplice di dialisi albuminica , che utilizza macchine da CRRT in CVVHDF



- 1) Il sangue del paziente scorre attraverso un dializzatore standard ad alto flusso impermeabile all'albumina e viene dializzato controcorrente utilizzando un dialisato contenente albumina
- 2) il dialisato viene scartato una volta passato nel dializzatore ("Single Pass").

Il sistema prevede, quindi, l'aggiunta di albumina alla sacca del dialisato in modo da ottenere una concentrazione di albumina del 2% (10 flaconi di albumina al 20% in sacche da 5 litri). Per la CVVHDF-SPAD il flusso del dialisato è di 1 Lt/h. (il consumo di albumina è di circa 48 flaconi die)



Il sistema SPAD si caratterizza dunque per essere un sistema facile da usare ma con costi elevati

RESEARCH

Open Access

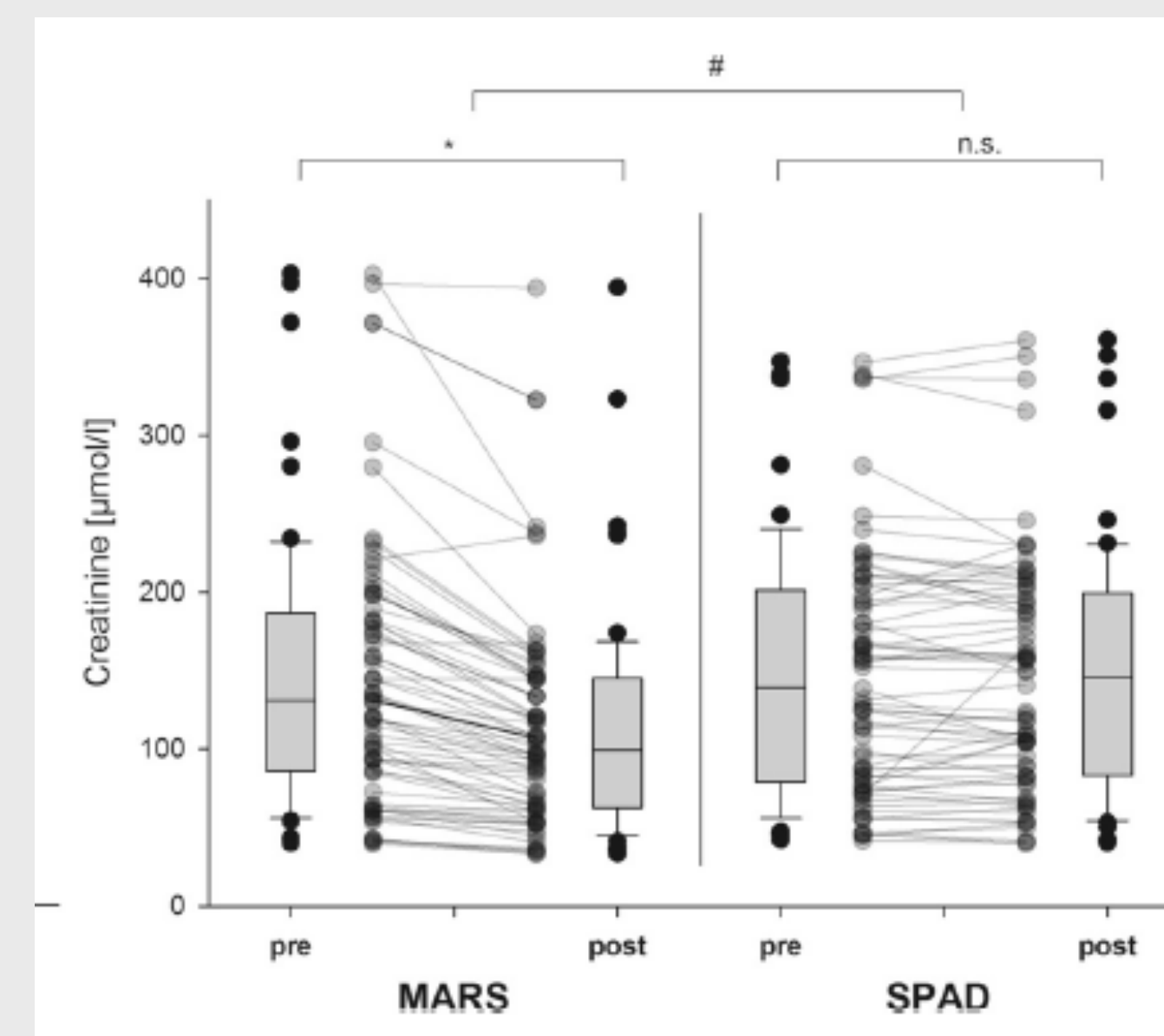
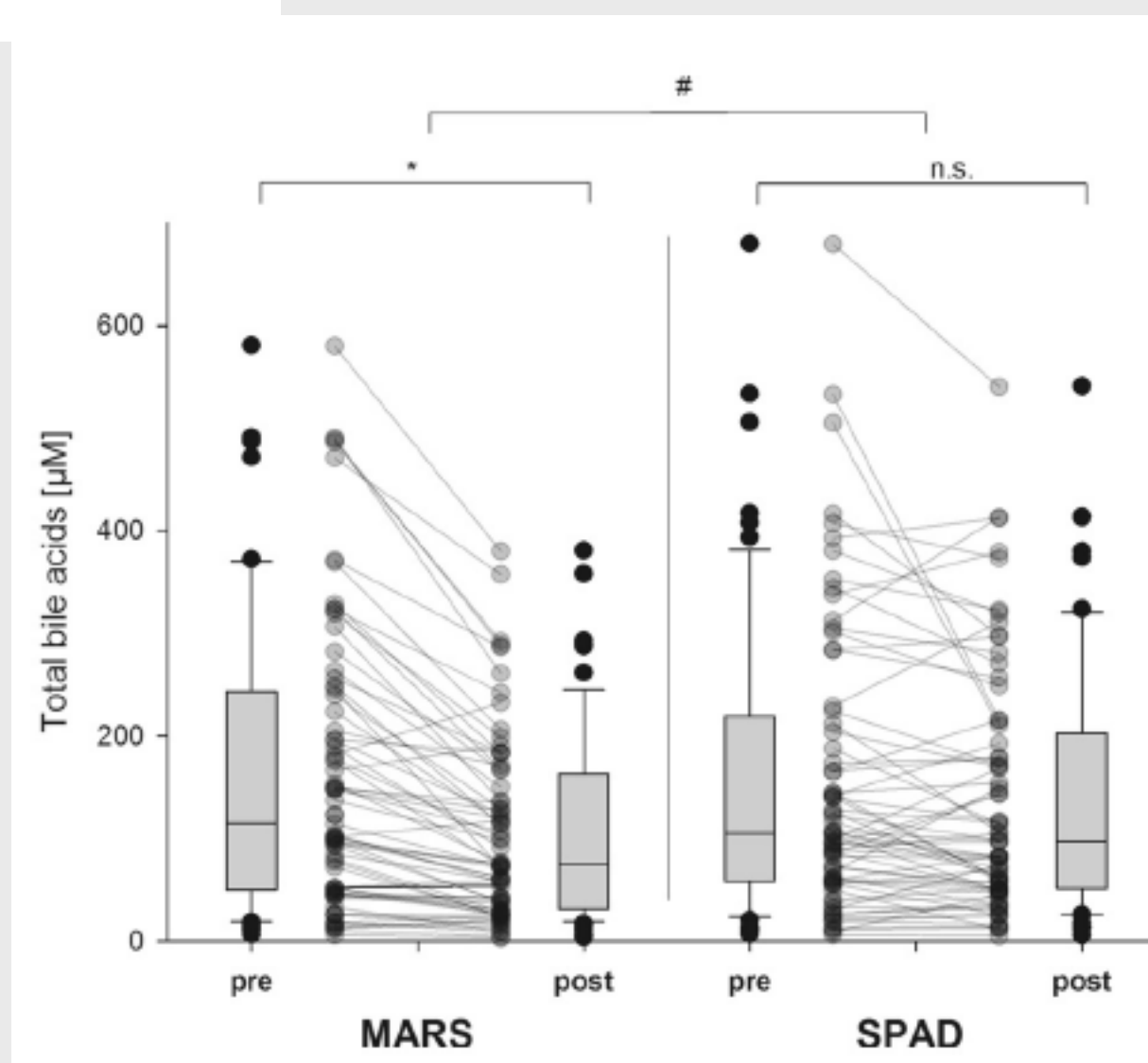
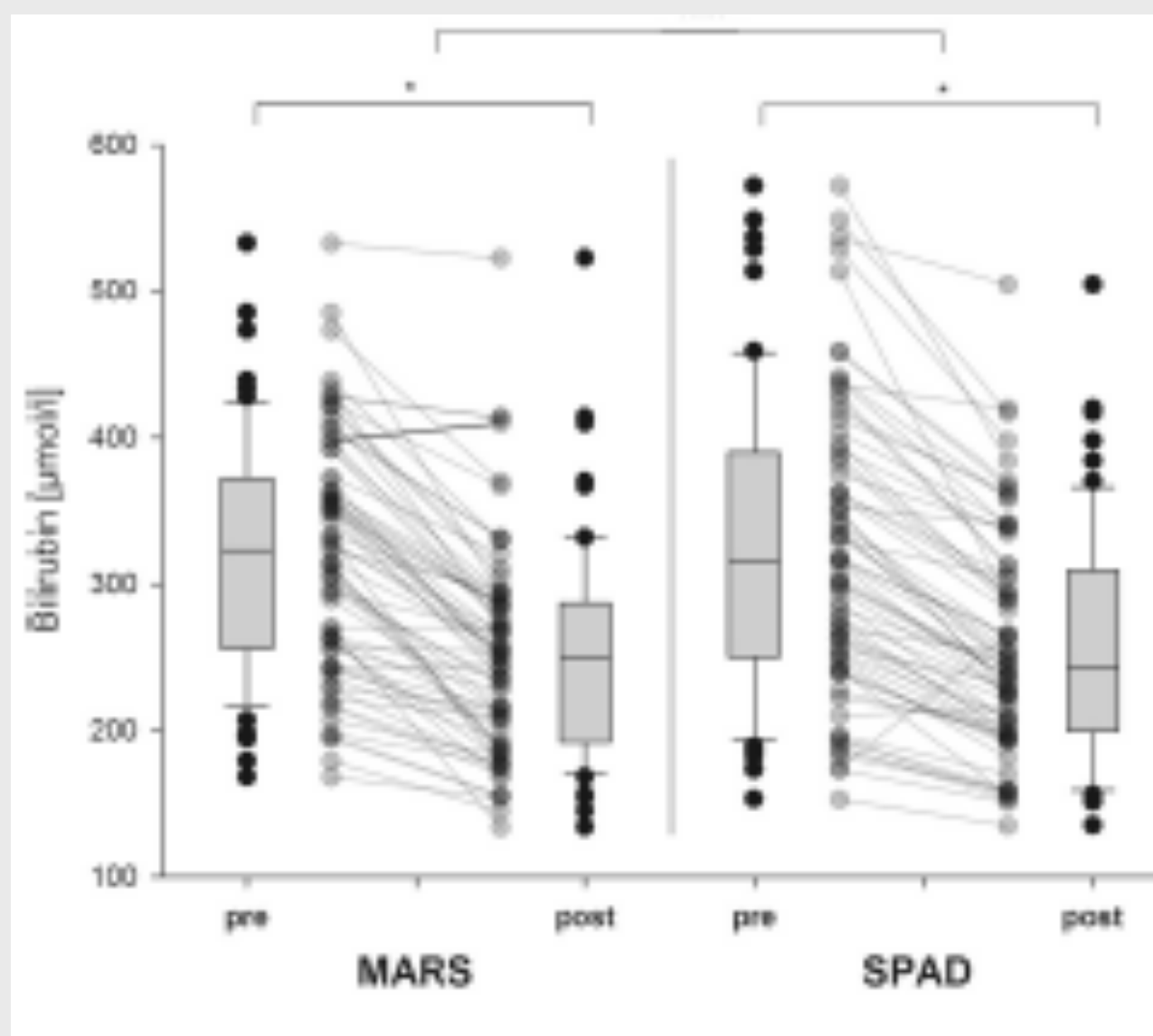


Molecular adsorbent recirculating system and single-pass albumin dialysis in liver failure – a prospective, randomised crossover study

Christoph Sponholz¹, Katja Matthes¹, Dina Rupp¹, Wolf Backaus¹, Sebastian Klammt², Diana Karailieva^{3,4}, Astrid Bauschke⁵, Utz Settmacher⁵, Matthias Kohl⁶, Mark G. Clemens^{4,7,8}, Steffen Mitzner^{9,10}, Michael Bauer^{1,4} and Andreas Kortgen^{1,4*}

SPAD VS MARS

Slide # 14



Solo simile riduzione dei livelli plasmatici di bilirubina senza significativa differenze tra queste due modalità

SYSTEMATIC REVIEW

Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials



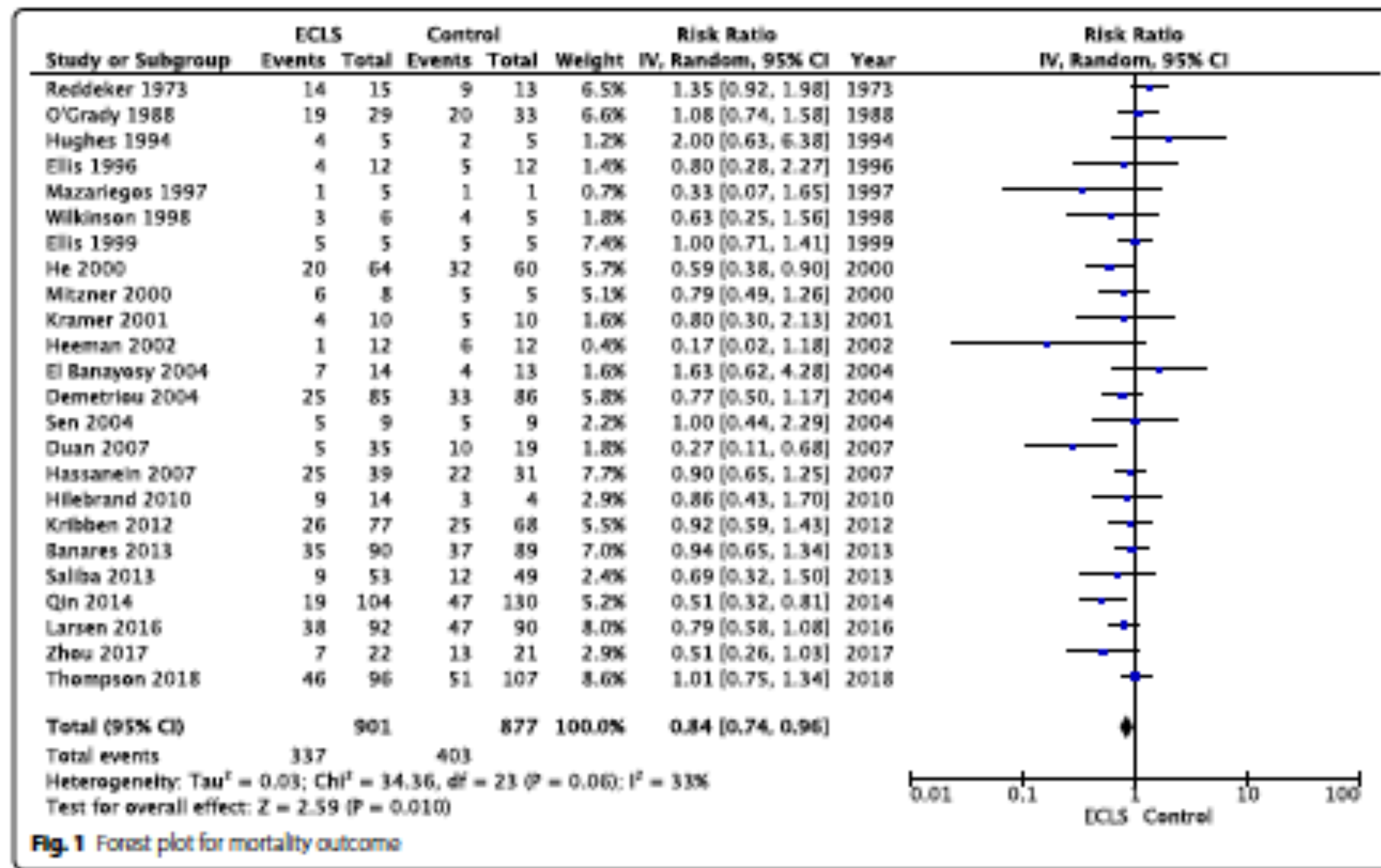
Fayez Alshamsi¹, Khalil Alshammari², Emilie Belley-Cote^{3,4}, Joanna Dionne^{3,4}, Talal Albrahim⁵, Budoor Albudoor⁶, Mona Ismail⁷, Bandar Al-judaibi⁸, Bandar Baw^{4,16}, Ram M. Subramanian^{9,10}, Randolph Steadman¹¹, Dragos Galusca¹², David T. Huang¹³, Rahul Nanchal¹⁴, Mustafa Al Quraini¹⁵, Yuhong Yuan¹⁶, Waleed Alhazzani^{3,4*} and The GUIDE Group

© 2019 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

RCT in population with ALF o ACLF with any form of Artificial o Bio-Artificial ECLS

Slide # 15

ECLS riduce la mortalità e migliora l'encefalopatia epatica nei pazienti con ALF o ACLF.



Tuttavia, sono necessari ampi Trials per determinare l'entità dell'effetto, la modalità più efficace, e il sottogruppo di pazienti che potrebbe beneficiare di più dall'ECLS

HEART - LUNG SUPPORT

Slide # 16

In origine, il supporto cardiaco veniva inteso come rimozione dell'eccesso di fluido nel corpo attraverso l'ultrafiltrazione quando la terapia diuretica risultava insufficiente.

- 1950, sviluppo del primo ossigenatore in Laboratorio
- 1953, primo caso trattato con successo di bypass Cardiopolmonare
- 1971, Primo caso trattato con successo
- 1972, Primo caso pediatrico trattato con successo
- 1975-89, Trial in pazienti affetti da ARDS con 10% di sopravvivenza
- 1990, centri ecmo per pazienti pediatrici e neonatali
- 2000, centri ecmo per pazienti adulti
- 2009, CESAR trial : incremento crescita uso dell'ECMO in ARDS

ECMO



EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION (ECMO) HEART-LUNG MACHINE

Slide # 17

- Per Extracorporeal Life Support (ELS) si intende l'uso prolungato di un bypass cardiopolmonare extracorporeo in pazienti con insufficienza cardiaca o respiratoria acuta, reversibile che non rispondono alla gestione medica o farmacologica convenzionale.
- ECMO è il termine tradizionale associato a questa tecnica, mentre ECLS è l'attuale mnemonico preferito poiché il termine "supporto vitale" comprende funzioni diverse dall'ossigenazione, compresi il supporto cardiaco ed emodinamico e l'eliminazione dell'anidride carbonica.



L'ECLS non è un intervento terapeutico

INDICAZIONI

Slide # 18

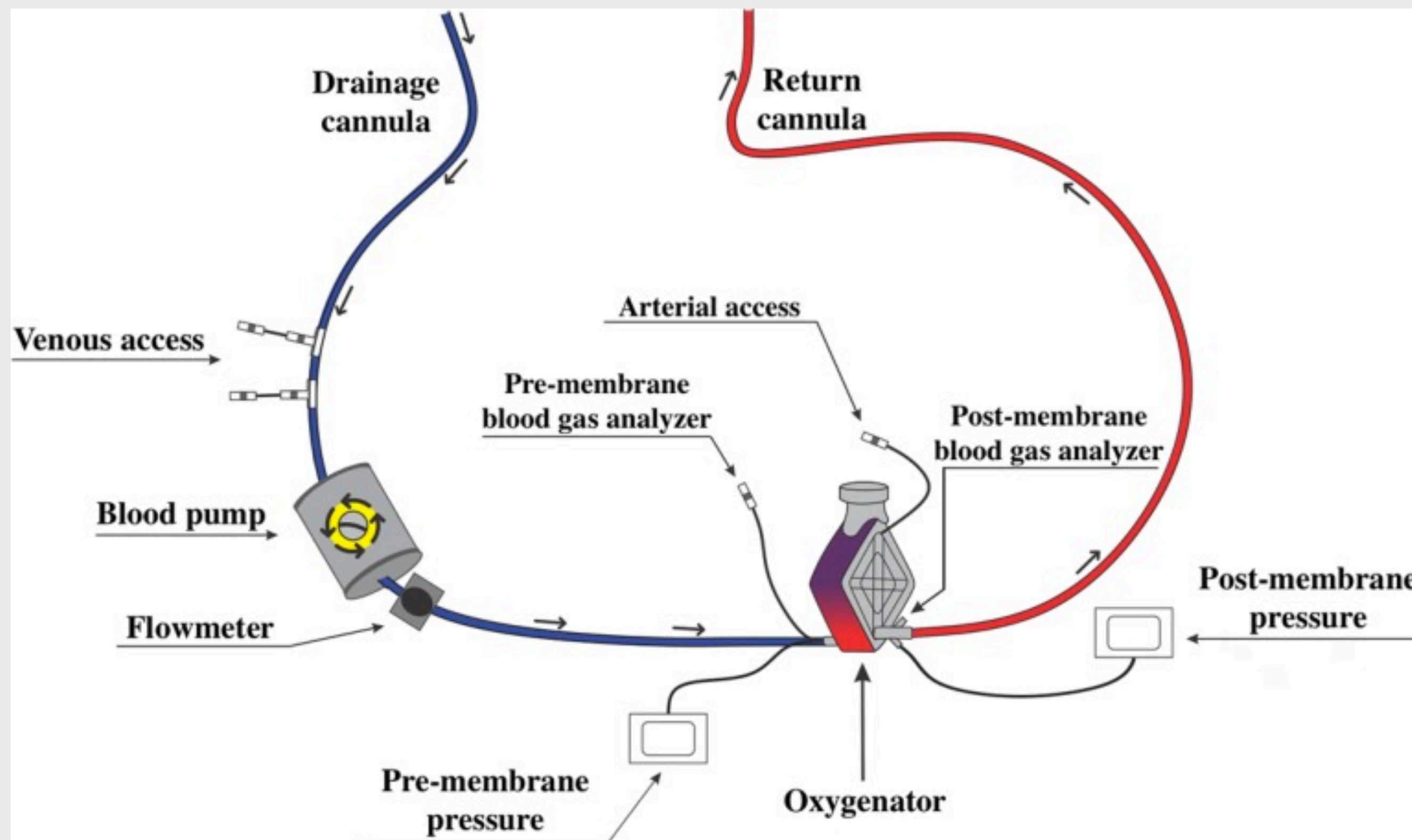
L'obiettivo di questa tecnica di assistenza è quello di supportare la funzione d'organo fino:

- Alla sua riabilitazione (bridge to recovery)
- Al trapianto (bridge to transplantation)
- Alla donazione a cuore non battente (bridge to explant)
- All'istituzione di una tecnica di assistenza meccanica a lungo termine (bridge to bridge)
- Bridge to decision

La sua attuazione è facile, veloce e può essere avviata al letto del malato. Il miglioramento delle attrezzature, una migliore conoscenza delle tecniche e delle indicazioni, e le politiche di salute pubblica hanno reso popolare questa tecnica.

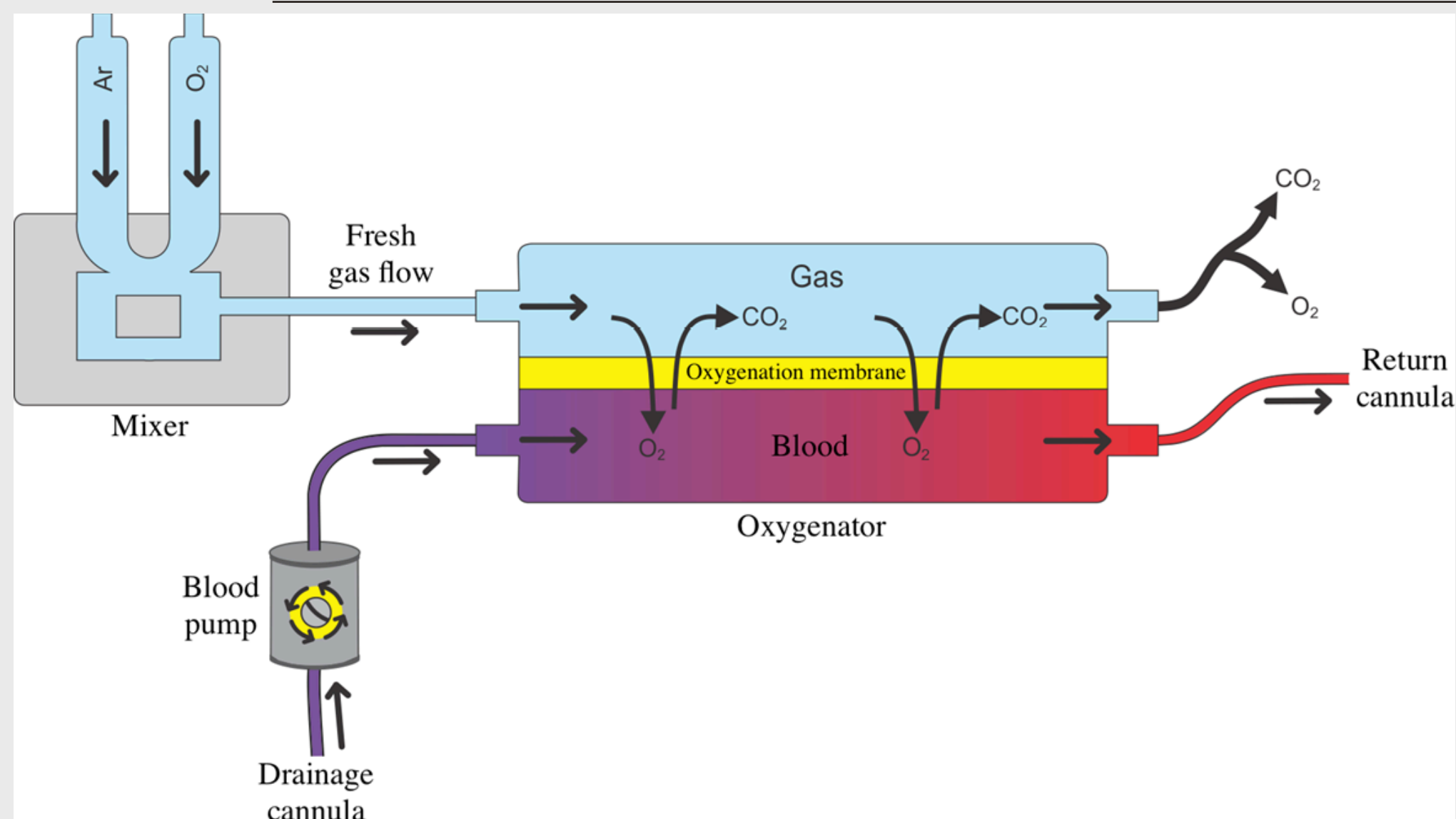
EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION (ECMO)

Slide # 19



Il circuito di base è semplice e comprende una pompa, un ossigenatore che assicura la funzione di ematosi (membrana che permette al sangue di caricarsi di O₂ e di eliminare CO₂) e delle vie d'accesso (una di drenaggio e una di reinfusione).

ECMO



La pompa è la componente del sistema che genera il flusso, fornendo l'energia cinetica necessaria a richiamare il sangue dalla cannula di drenaggio ed a forzarlo attraverso l'ossigenatore verso la cannula di reinfusione.

L'ossigenatore è **connesso** al **circuito** dei **gas freschi** per il rifornimento di O₂ ed aria in entrata mantenendo il gradiente pressorio di diffusione dei gas necessario all'ossigenazione del sangue ed alla rimozione di CO₂.

Il flusso dei gas può venire modulato quantitativamente (volume in litri/minuto) e qualitativamente (frazione di O₂ sul totale della miscela aria/ossigeno) attraverso un miscelatore di gas (gas blender) posizionato tra la fonte di gas e l'ossigenatore.



GAS EXCHANGE

Slide # 21

Lo scambio di OSSIGENO dipende da:

Tipo di membrana e caratteristiche di diffusione

Area della superficie della membrana

FiO₂ nella fase gas

Blood Flow Rate

Lo scambio di CO₂ dipende da:

Gradiente di diffusione

Dimensione della membrana

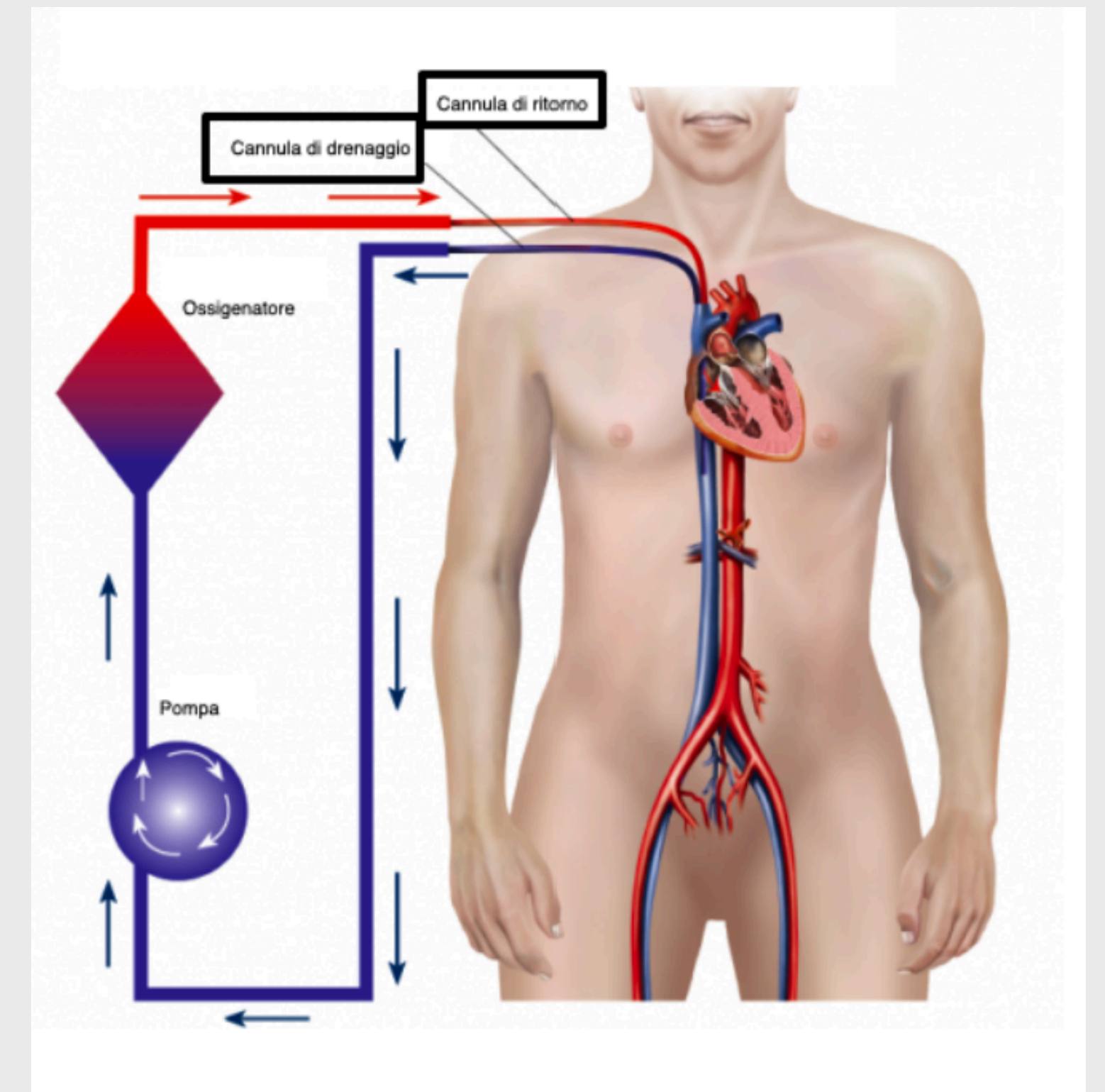
Fresh Gas Flow

Blood Flow Rate

CONFIGURAZIONI: VV-ECMO

Slide # 22

- Solitamente, utilizzato per supportare i pazienti con severa insufficienza respiratoria refrattaria a terapia convenzionali (insufficienza respiratoria isolata)
- V: drenaggio attraverso una cannula in una vena femorale;
- V: reinfusione attraverso una cannula in vena giugulare interna destra o vena femorale
- Il circuito può subire una modifica in itinere di una configurazione VV di partenza, per implementare il Blood Flow a fronte di circolo iperdinamico o cannule di piccolo calibro (due linee venose di drenaggio) e completa compromissione della funzione del polmone nativo (VVV-ECMO)

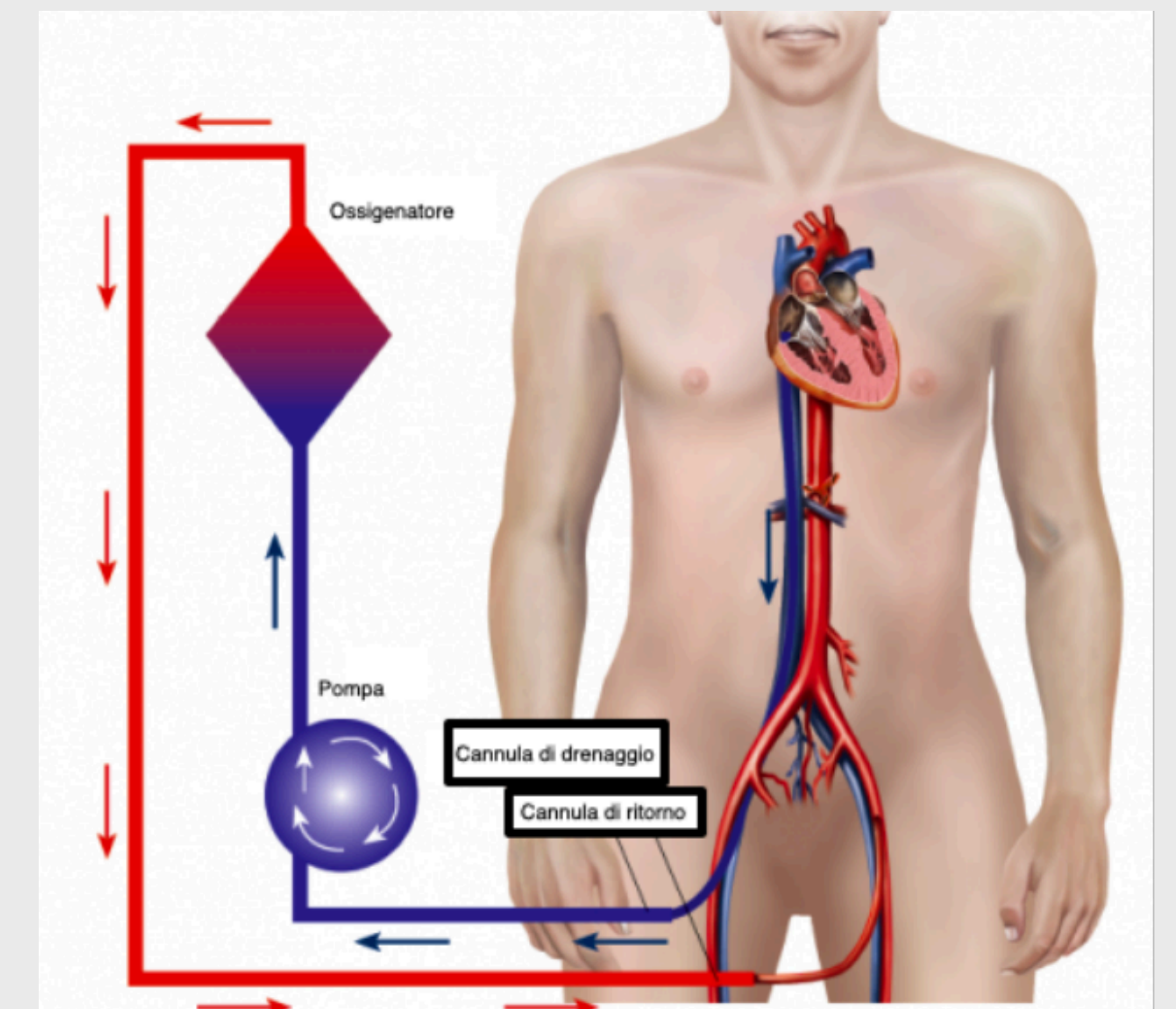


L'ECMO Veno-Venoso non garantisce un supporto emodinamico diretto, quindi si può applicare quando la funzionalità cardiaca sia preservata o solo moderatamente compromessa

CONFIGURAZIONI: VA-ECMO

Slide # 23

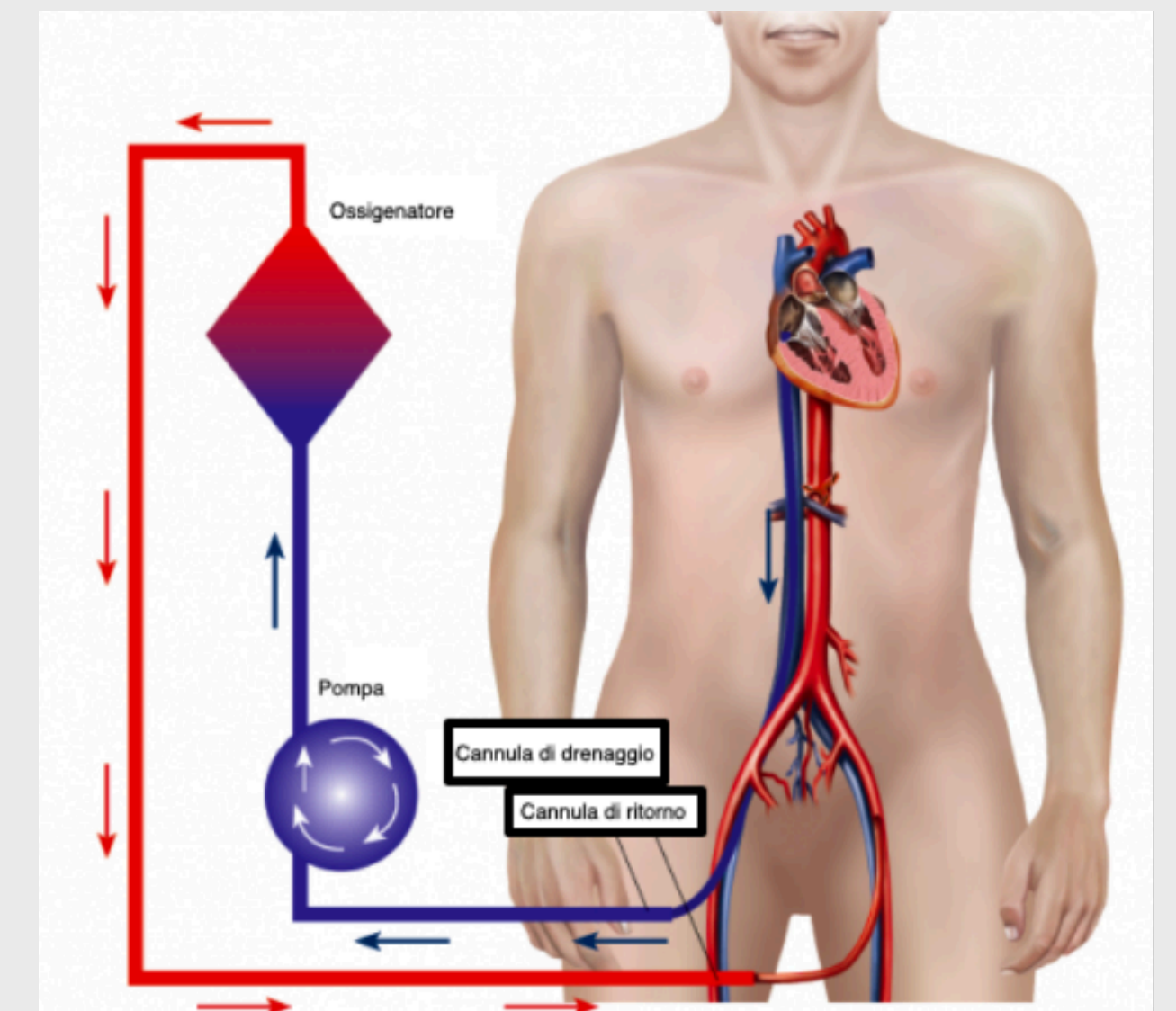
- Solitamente, utilizzato per supportare i pazienti con severa insufficienza cardiaca (con o senza insufficienza respiratoria)
- V: drenaggio attraverso una cannula in vena giugulare interna o femorale (ECMO periferico) o in atrio destro (ECMO centrale);
- A: reinfusione attraverso una cannula in una arteria periferica, femorale, succlavia e meno comunemente l'arteria ascellare per l'adulto; l'estremità della cannula "periferica" è in aorta. La cannula può essere posizionata direttamente a livello dell'arco aortico.
- Il circuito può subire una modifica in itinere di una configurazione VV di partenza, per perfondere con sangue arterializzato cuore e cervello in situazioni di completa **compromissione della funzione del polmone nativo ma funzione ventricolare sinistra in ripresa** (una linea arteriosa e una venose di reinfusione - per **perfondere con sangue arterializzato** cuore e cervello in situazioni di completa **compromissione** della **funzione** del **polmone nativo** ma **funzione ventricolare sinistra in ripresa** VAV-ECMO)



CONFIGURAZIONI: AV-ECMO

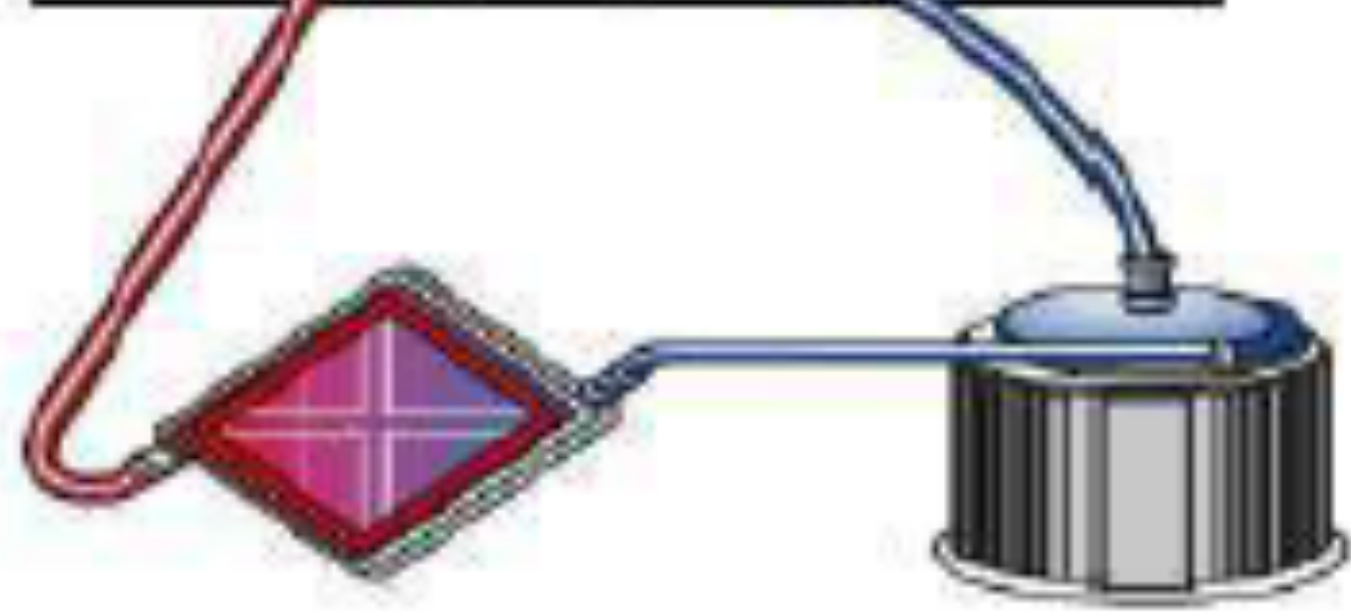
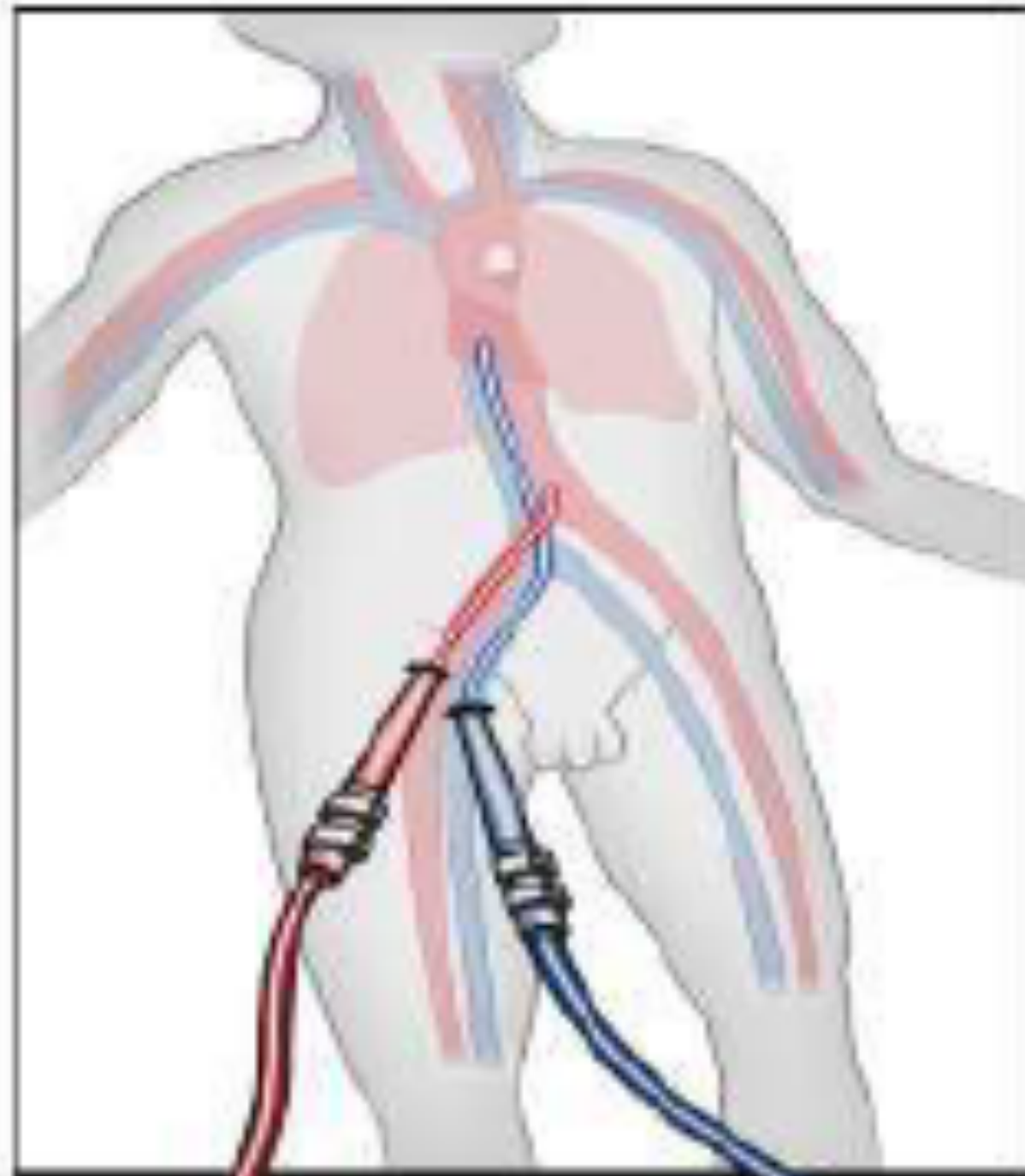
Slide # 24

- Tipologia di supporto viene messa in atto con un sistema pumpless: non prevede l'utilizzo di una pompa per il drenaggio perchè sfrutta il ΔP , gradiente pressorio, artero-venoso per determinare un flusso di sangue attraverso l'ossigenatore, posto tra la linea arteriosa e quella venosa
- A: drenaggio attraverso una cannula posizionata normalmente in arteria femorale;
- V: reinfusione attraverso una cannula posizionata normalmente in vena femorale



Basso Blood Flow, sufficiente a garantirne l'efficacia in termini di rimozione di CO₂, ma con una drastica riduzione delle potenzialità di ossigenazione

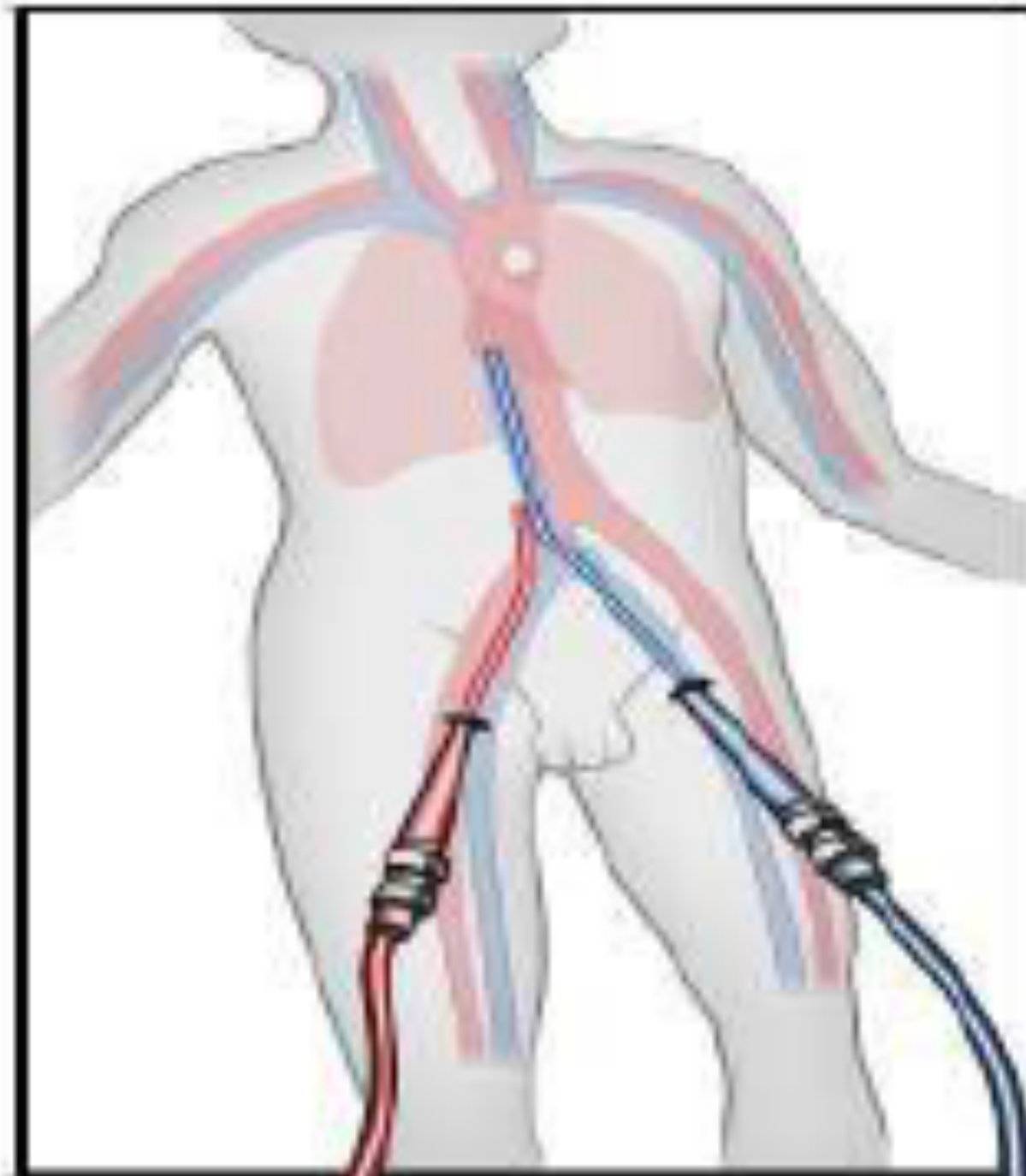
Veno-arterial



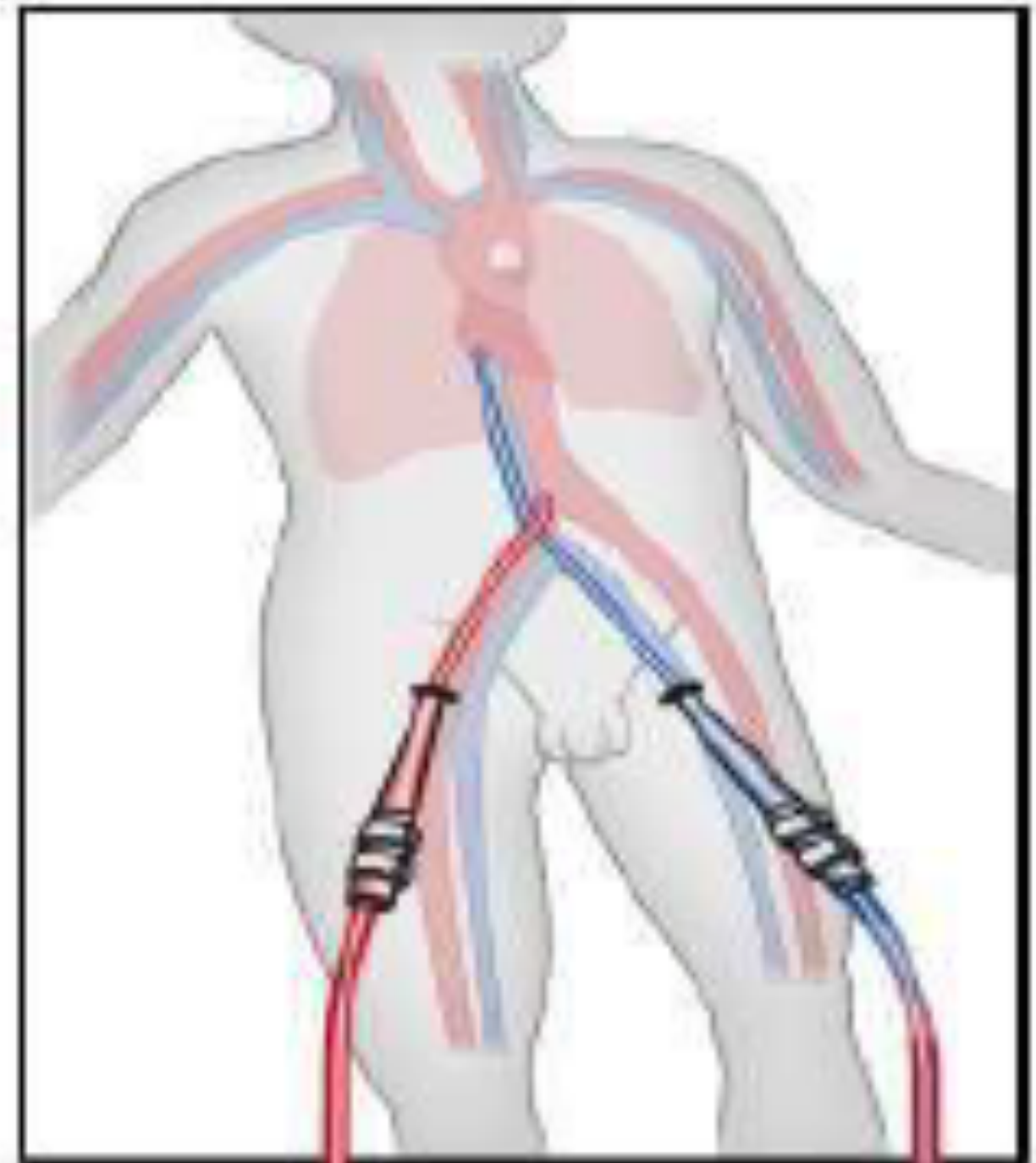
Oxygenator

Pump

Veno-venous



Arterio-venous



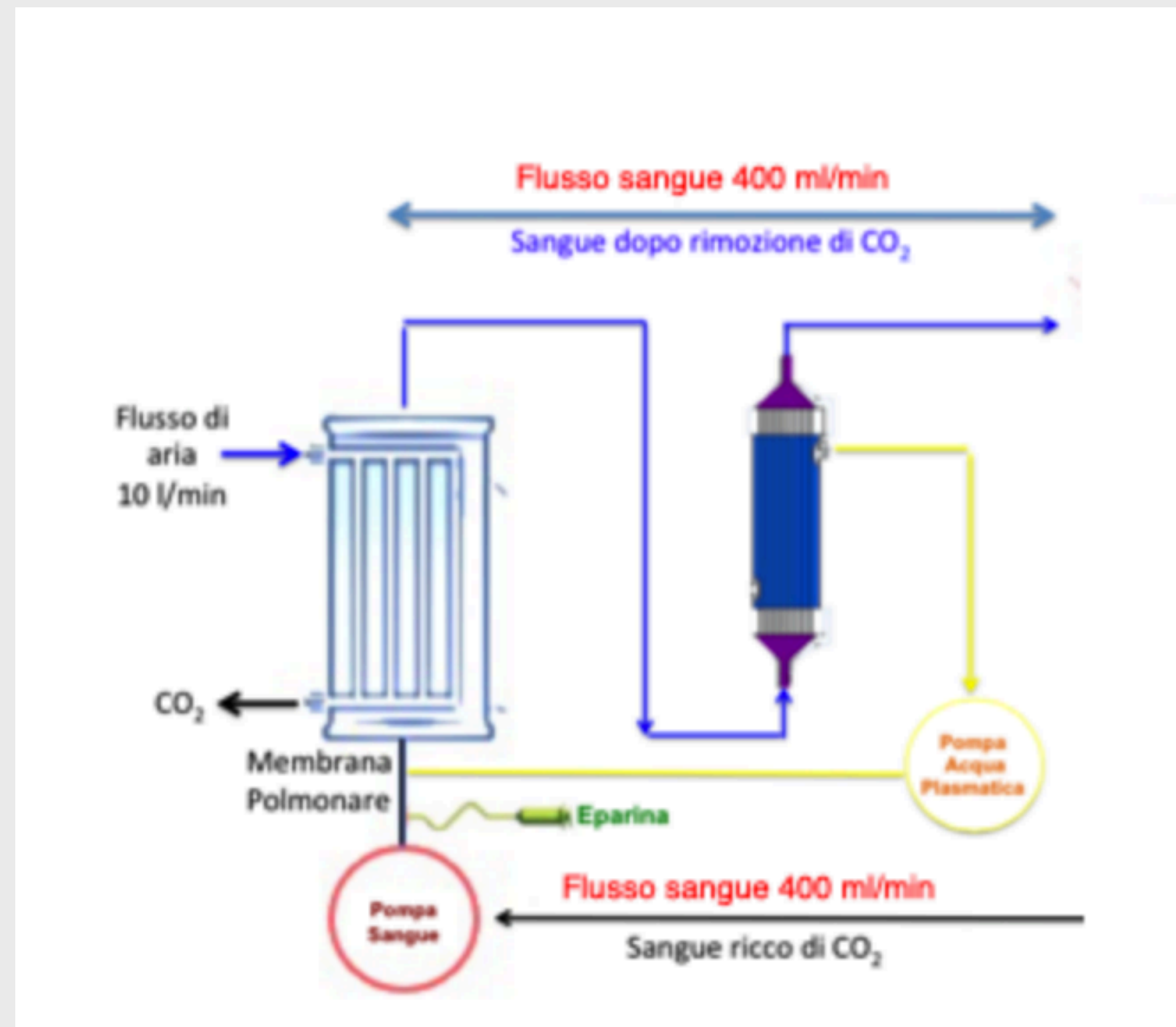
EXTRACORPOREAL CARBON DIOXIDE REMOVAL (ECCO2R)

Slide # 26

- Si definisce decapneizzazione la rimozione continua della CO₂ dal sangue mediante un presidio medico definito decapneizzatore inserito in un circuito ematico extracorporeo.
- La rimozione extracorporea di anidride carbonica (CO₂) è una tecnica di supporto parziale extracorporeo, designata primariamente alla rimozione di anidride carbonica in combinazione alla ventilazione meccanica convenzionale nel trattamento dell'acidosi respiratoria.

ECCO2R (FORMA UMIDA)

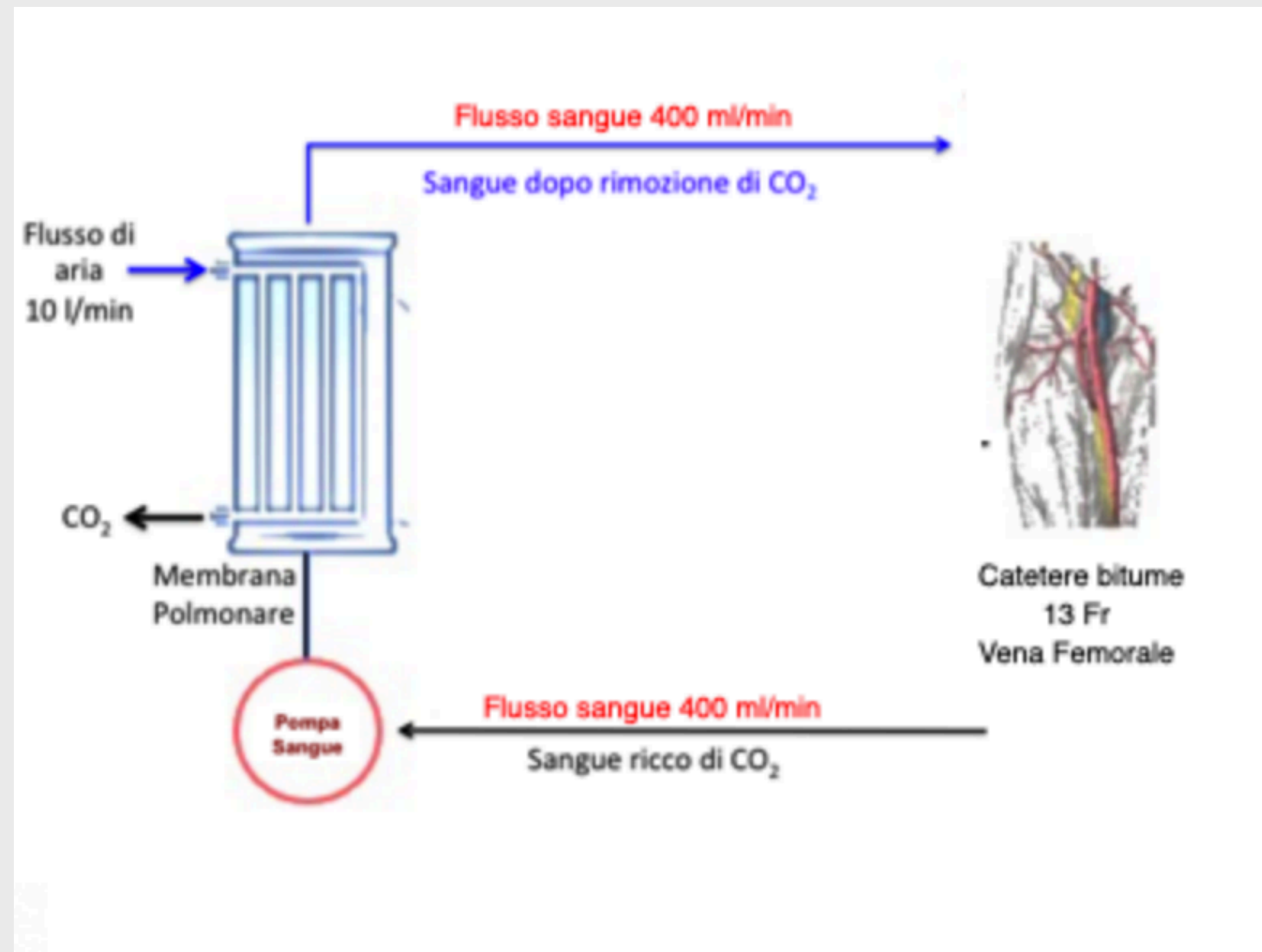
Slide # 27



Sono dispositivi che rimuovono la "CO₂ dal sangue in forma umida" che combina tecniche di CRRT, come SCUF, CVVH, CVVHDF, alla rimozione della CO₂ grazie all'interposizione di un emofiltro dopo la membrana polmonare inserita nel decapneizzatore.

ECCO2R (FORMA SECCA)

Slide # 28



Lo scambio di O₂ e CO₂ avviene per differenza di pressioni parziali nei due compartimenti.

pCO₂ = 60 mmHg

CO₂ content = 52 ml/100 ml blood

pCO₂ = 80 mmHg

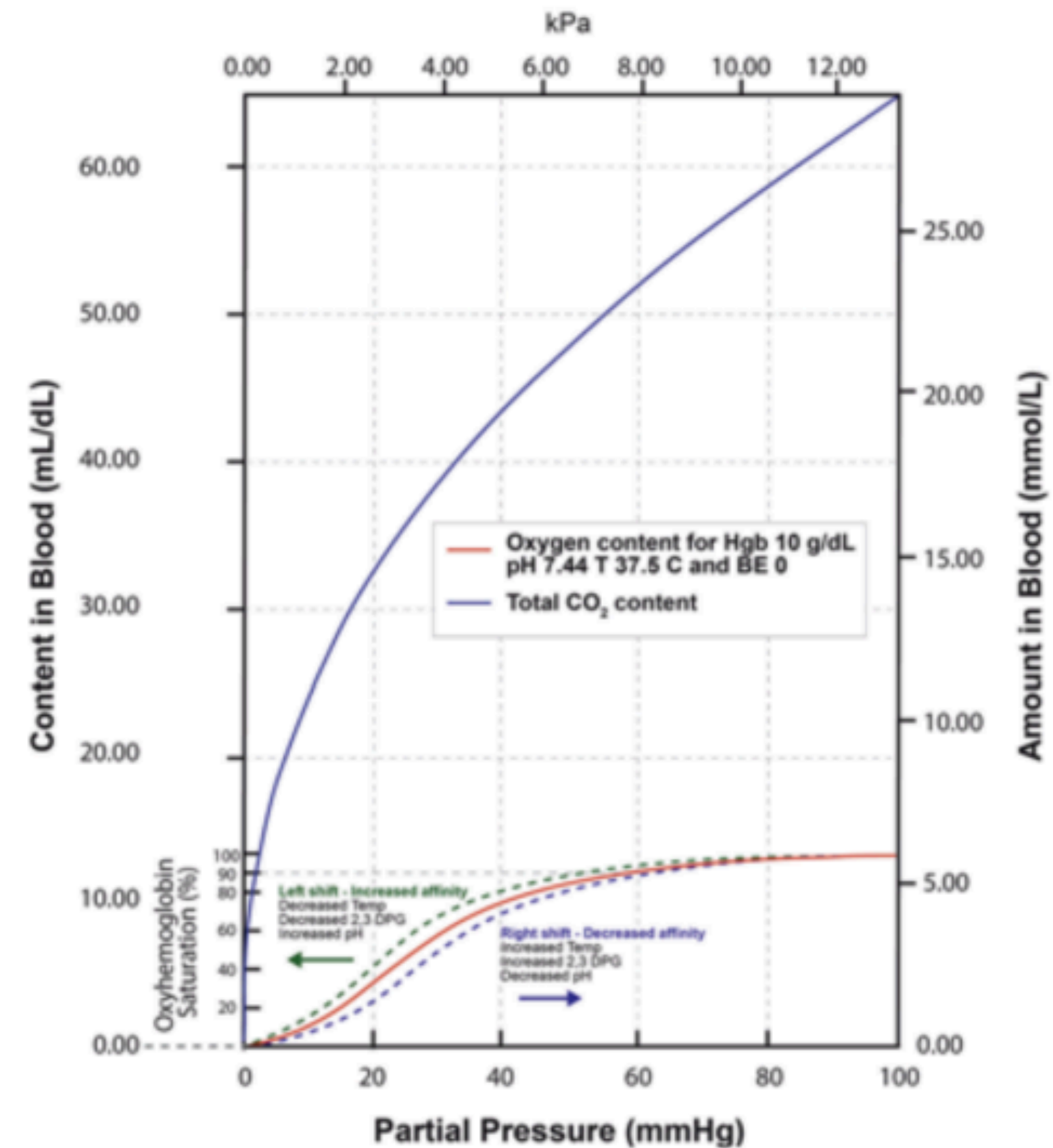
CO₂ content = 60 ml/100 ml blood

pCO₂ = 90 mmHg

CO₂ content = 70 ml/100 ml blood

Significant CO₂ amount is contained
in **400 ml/min of blood**

O₂ and CO₂ content vs Partial Pressure



ECCO2R AV O VV?

Tipologia di ECCO2R	AV	Moderno VV
Accesso Vascolare	Percutaneo e monolume (13-15 F per la cannula arteriosa; 15-17 F per la cannula venosa)	Percutaneo e bilume (dimensioni variabili dal 14 F a un max di 18-24 F)
Flusso Sangue (L/min)	1.0 – 2.5	0.3 - 0.5
Priming approssimativo del circuito (mL)	350	300
Proprietà e Superficie della membrana (m²)	PMP 1.3	PMP 1.3
Necessità di Eparina (IU/min)	4-18	3.5-10
Estrazione di CO₂ (% rispetto al valore basale)	25	50
Trasferimento di O₂ (ml/min)	10	20-60

Il circuito ECCO2R, in base alla scelta dell'accesso vascolare, può essere classificato in AV-ECCO2R e VV-ECCO2R.

COMPLICANZE	AV-ECCO ₂ R	VV-ECCO ₂ R
Ischemia degli arti inferiori		
Sindrome compartimentale	✓	
Sanguinamento durante la cannulazione	✓	
Trombosi della cannula		
Trombosi a livello della membrana di scambio		
Malfunzionamento della pompa		✓

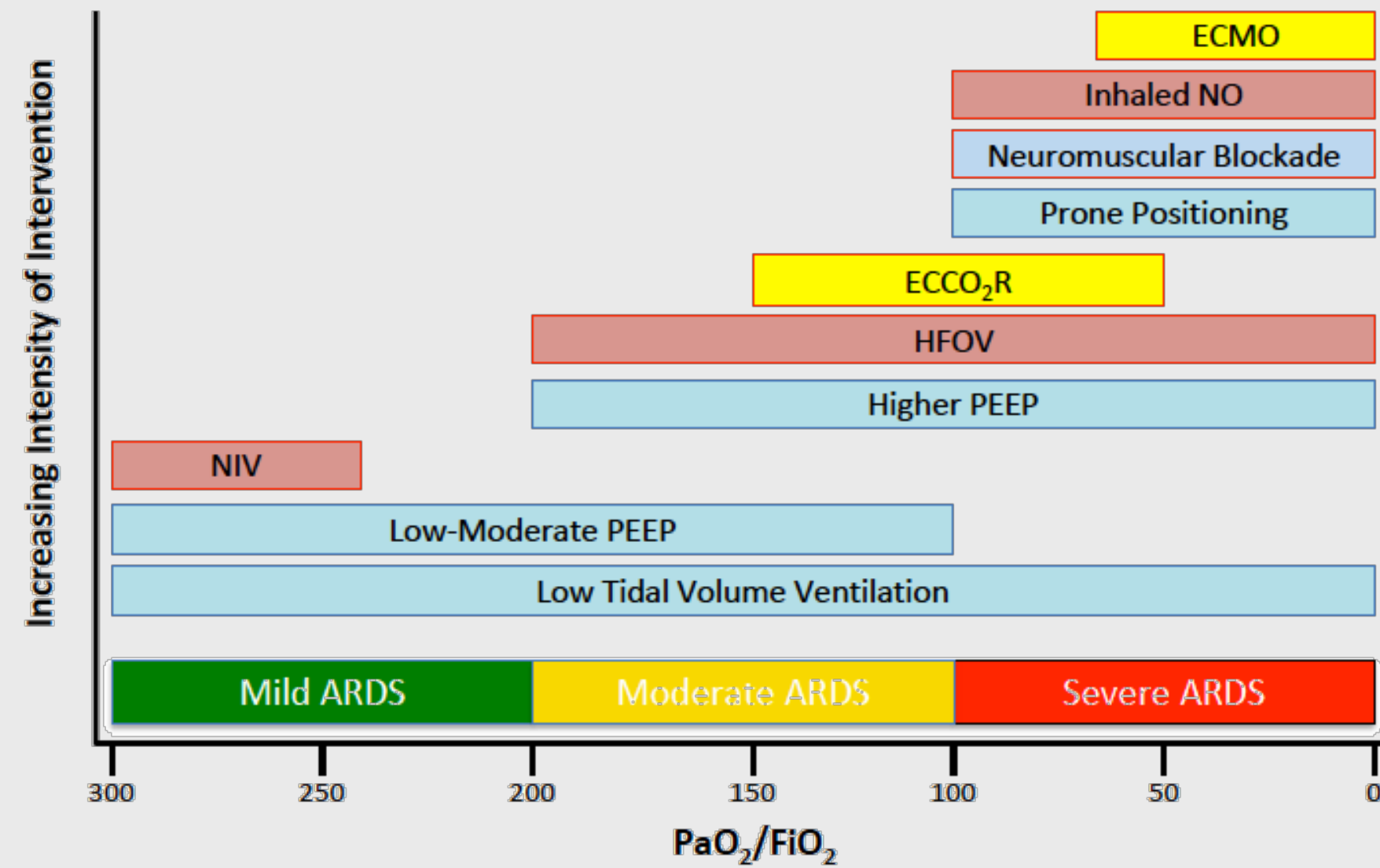
INDICAZIONI

Le principali situazioni patologiche in cui la decapneizzazione può essere applicata sono le seguenti:

- Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
- Insufficienza respiratoria ipercapnica ipossica
- Chirurgia toracica della trachea
- ARDS
- Bridge al trapianto polmonare

MODERATE ARDS

Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition



Blood Flow [ml/min] 0 400 2.000 4.000

MINI-INVASIVE ECCO₂-R
for PREVENTING VILI & REDUCING
potential adverse hemodynamic, pro-
inflammatory and neurohormonal
effects of ARDS and MECHANICAL
VENTILATION ON RENAL FUNCTION

DECAP SMART®

Slide # 33



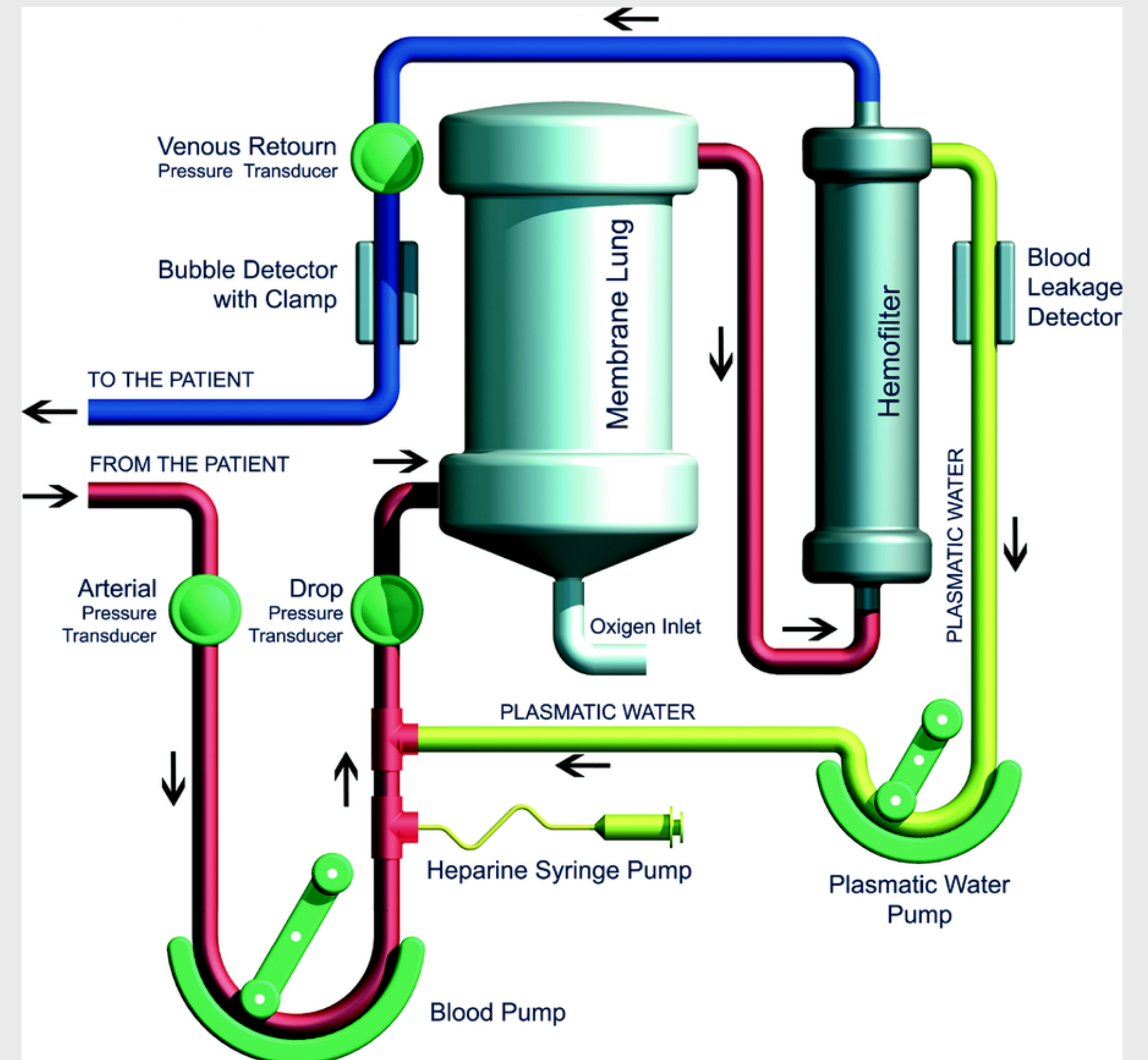
Blood flow rate: 200–500 mL/min

Membrane oxygenator surface area: 1.35–1.8 m²

Catheter size: 13

Insertion site: Internal jugular vein/femoral vein

RRT connection: alone or in series with HD hardware (Diapact, Omni)



PRISMALUNG®

Slide # 34



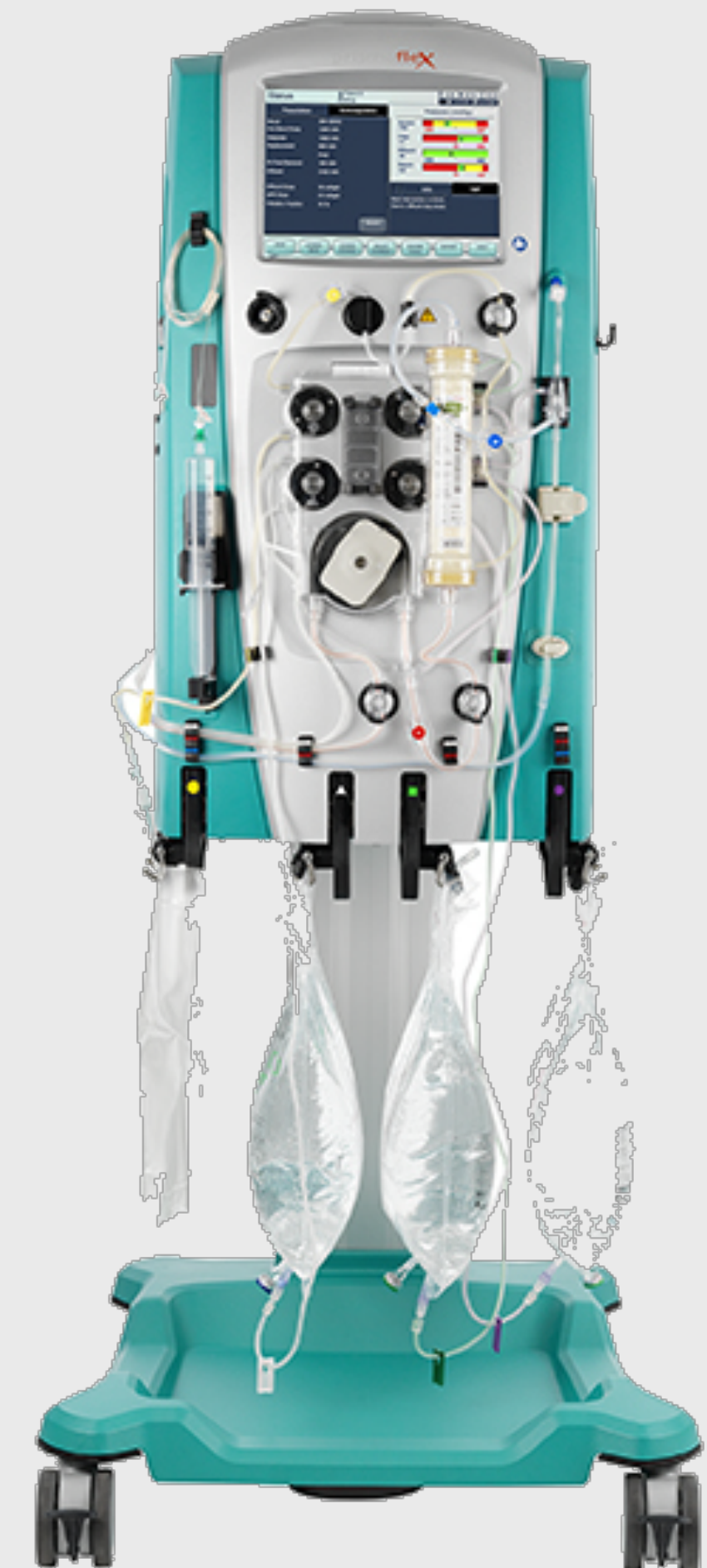
Blood flow rate: <450 mL/min

Membrane oxygenator surface area: 0.32 m²

Catheter size: 13-14

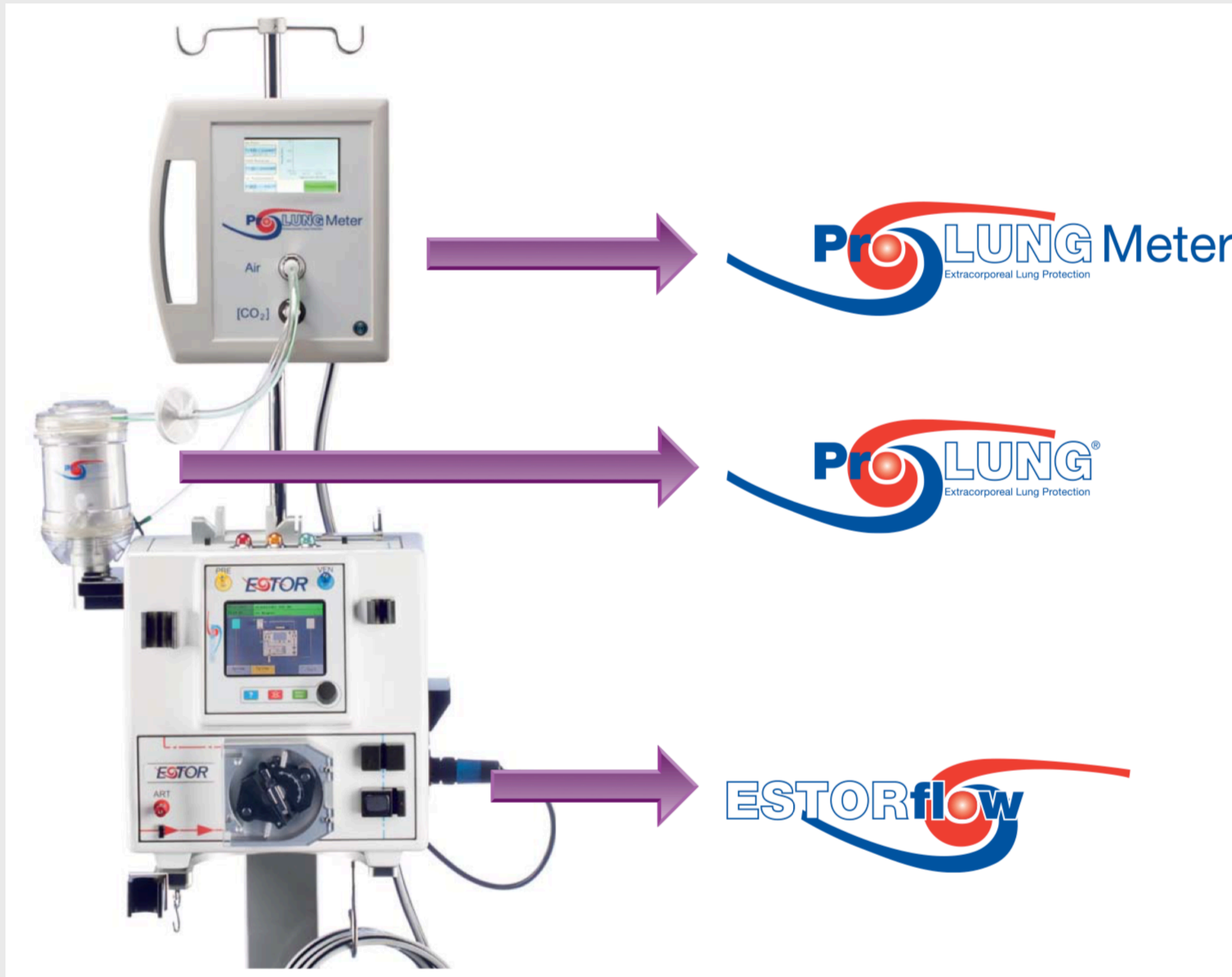
Insertion site: Internal jugular vein

RRT connection: First extracorporeal lung specifically designed for in-line attachment to existing HD hardware (PRISMAFLEX)



PROLUNG®

Slide # 35



Blood flow rate: 450 mL/min

Membrane oxygenator surface area: 1.8 m²

Catheter size: 13.5

Insertion site: Internal jugular vein/femoral vein

RRT connection: officially none

ECCO2R

LF-ECCO2-R SYSTEM	ARTIFICIAL LUNG (MEMBRANE)	ARTIFICIAL LUNG (SURFACE mq)	TECHNOLOGY	VCO2 MONITORING
BELLCO - ABYLCAP (MEDTRONIC)	POLYMETHYLPENTENE	0.67	Peristaltic Pump Catheter ≤ 14 Fr	NO
BAXTER - PRISMALUNG	POLYMETHYLPENTENE	0.35	Peristaltic Pump Catheter ≤ 14 Fr	NO
ALUNG - HEMOLUNG	POLYMETHYLPENTENE	0.59	Centrifugal Pump Catheter ≥ 15.5 Fr	YES
BBRAUN - DECAP	POLYPROPYLENE POLYMETHYLPENTENE	1.35 1.81	Peristaltic Pump Catheter ≤ 14 Fr	NO
ESTOR - PROLUNG	POLYMETHYLPENTENE	1.81	Peristaltic Pump Catheter ≤ 14 Fr	YES

CONTROVERSY 4: HOW SHOULD RRT BE APPLIED IN THE CONTEXT OF MULTI-ORGAN SUPPORT (A. ECLS; B. BLOOD PURIFICATION)?

Slide # 38

- Since KDIGO 2012, there have been significant advances and greater utilization in ECLS (i.e., ECMO, ECCO₂R) and greater evidence published on blood purification therapies in critically ill patients.
- **No prior KDIGO statement**
- Several questions on the optimal approach to patient selection, techniques, timing/indications; circuit integration; monitoring for ECLS and concomitant blood purification techniques remain uncertain and unresolved.
- There have been a number of trials observational data published on this theme that necessitates analysis and interpretation.
- Knowledge gaps/future directions to be addressed.



Controversy	Response to controversy
<p>Optimal technique (monitoring) in combining RRT with ECCO2R/ECMO</p> <p>- Using Side-Arm of ECCO2R/ECMO circuite instead of using separate circuit</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. We recommend the decision of how to combine RRT with ECCO2R/ECMO should depend on the local expertise, technology, and human resources available. 2. We recommend that such combine treatment should be based on multidisciplinary approach. 3. We recommend that more studies be performed to define the best strategy for training and practice.
<p>All RRT techniques should be performed by a continuous modality during RRT combining with ECCO2R/ECMO</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Although different RRT modalities can be used to support these patients during ECCO2R/ECMO, and comparative studies are not available. Because of hemodynamic status, we suggest that CRRT is more appropriate in this setting. 2. We recommend a Registry incorporating current definitions of AKI focused on patient receiving ECLS-RRT to understand epidemiology, technology, indications and complications associated with current practice.

Controversy	Response to controversy
<p>Indication for combining RRT with ECCO2R and ECMO</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. There is no clear evidence supporting that usual RRT indications should vary according to the presence or the absence of an ECMO/ECCO2R circuit. 2. Nonetheless, patients for whom ECMO or ECCO2R is required are known to be very sensitive to fluid overload. Therefore, in patients with ECMO/ECCO2R, earlier RRT (as compared to patients without ECMO/ECCO2R) may be required as part of the appropriate management of fluid overload. 3. We recommend a registry enrolling patients combining ECMO/ECCO2R AND RRT to better understand the current precise indications for initiating RRT in patients (adults and children) with ECMO/ECCO2R and fluid management in this setting.
<p>Optimal blood flow in ECCO2R</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. There is no consensus on the blood flow rate that should be applied with ECCO2R in clinical practice. It is therefore unclear whether ECCO2R could be efficiently applied in a system combining RRT and ECCO2R. 2. We recommend research focused on this technical aspect.
<p>Optimal Dialysate/ Replacement fluid composition during combining RRT with ECCO2R and ECMO</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respiratory dialysis (ECCO2R and ECMO) with modified dialysis solutions is currently limited to in vitro and experimental studies 2. We recommend research focused on this technical aspect.

Controversy	Response to controversy
<p>Anticoagulation in RRT circuit during combining RRT with ECCO2R and ECMO</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anticoagulation of RRT circuit when ECMO/ECCO2R is already running is not standardized 2. The administration of heparin may depend on patient factors (e.g. risk of bleeding), circuit set-up (e.g. connection to patient or to ECMO) and institutional protocols. 3. There is currently no recommendation to provide: it is possible to have RRT circuits without dedicated heparin in this setting unless excessively frequent clotting is observed 4. We recommend that study be conducted to compare different anticoagulation strategies in this setting.
<p>Citrate anticoagulation in RRT circuit during combining RRT with ECCO2R and ECMO</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Citrate anticoagulation during RRT added to ECMO/ECCO2R is possible. 2. Its feasibility and performance compared to other forms of anticoagulation remain untested 3. We recommend comparative studies of citrate anticoagulation in this setting.

CONCLUSIONI

Slide # 42

- Nel supporto multiorgano è necessario un approccio multidisciplinare per ridurre al minimo le interazioni negative e gli effetti collaterali indesiderati.
- La possibilità di supportare contemporaneamente polmoni / cuore e reni mediante l'implementazione di ECCO2R/ ECMO e CRRT in un'unica piattaforma è ancora una controversia e abbiamo bisogno di robuste evidenze !!!
- Complessivamente, non esiste ancora con certezza un esatto timing di inizio e se un inizio precoce può influire sul recupero della funzione degli organi ed ottimizzare l'utilizzo delle risorse
- Futuri studi devono esser indirizzati verso l'identificazione di gruppi di pazienti che possono trarre vantaggio dal supporto di organi multipli a breve e lungo termine

THANK
YOU