

Trattamenti extracorporei nell'insufficienza cardiaca: fisiopatologia, indicazioni cliniche e risultati

G. Marenzi, I. Marana, P. Agostoni

Centro Cardiologico Monzino, I.R.C.C.S., Istituto di Cardiologia, Università di Milano, Milano

Extracorporeal treatment in patients with heart failure: pathophysiology, indications and results

The removal of oedema by ultrafiltration in patients with severe congestive heart failure (CHF) is associated with significant clinical and hemodynamic improvement, correction of hyponatremia, restoration of urine output and diuretic responsiveness, and with a striking fall in neurohormonal activation. Through these effects, ultrafiltration is able to stop the progression of CHF toward refractoriness, improving the clinical condition of CHF patients to a lower functional class.

Fluid refilling from the hyperhydrated interstitium is the main compensatory mechanism allowing the prevention of hypovolemia during ultrafiltration.

Ultrafiltration can benefit also those patients affected by moderate cardiac failure (NYHA class III) whose hyperhydration is restricted to the pulmonary area significantly limiting their functional capacity.

In this setting, ultrafiltration, unlike diuretics, can remove the increased lung water content and improve clinical condition, exercise capacity and lung function. (G Ital Nefrol 2006; 23 (suppl 36): S46-51)

KEY WORDS: Hemofiltration, Heart failure, Lung water, Exercise capacity, Neurohormonal activation

PAROLE CHIAVE: Ultrafiltrazione, Scompenso cardiaco, Acqua polmonare, Capacità funzionale, Attivazione neuro-monale

Lo scompenso cardiaco congestizio (SCC) è una tra le più frequenti cause di morte nei paesi sviluppati, con una mortalità che è simile a quella delle patologie neoplastiche più aggressive (1). La mortalità raggiunge il 50% per i pazienti in classe più avanzata [classe NYHA IV (*New York Heart Association*)] (2, 3). La prevalenza dello scompenso cardiaco è in crescita esponenziale, in parallelo con il progressivo invecchiamento della popolazione, con la maggior sopravvivenza dei pazienti con sindrome coronarica acuta e con i progressi nel trattamento dello SCC (4). Rispetto alla popolazione generale, nei pazienti con SCC sono aumentate sia la mortalità per cause cardiologiche che quella complessiva (3). Inoltre, lo SCC è una tra le cause principali di ricovero ospedaliero (5). Sebbene i pazienti con grave SCC (classe NYHA IV) rappresentino solo il 13% di tutti i pazienti affetti da SCC, sono responsabili di quasi il 50% dei costi di ospedalizzazione per SCC, con una media annua di 4 ricoveri, frequentemente in terapia intensiva (3).

Lo SCC refrattario alla terapia medica convenzionale è frequentemente associato ad un peggioramento della funzione renale, la cosiddetta "sindrome cardiorenale" (6). Infatti, durante l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, circa il 25-30% dei pazienti sviluppa peggioramento acuto della funzione renale dovuto in parte alla bassa portata cardiaca e, in parte, al trattamento diuretico aggressivo (7-9). La disfunzione renale e il sovraccarico di liquidi sono importanti aspetti dello SCC refrattario e sono associati ad una prognosi peggiore (10-12). Tuttavia, la maggioranza delle nuove strategie terapeutiche non farmacologiche come il trapianto cardiaco, i device di assistenza meccanica del ventricolo sinistro, i defibrillatori impiantabili e la stimolazione biventricolare (2) hanno posto il cuore come l'unico *target* terapeutico dello scompenso cardiaco cronico. Invece molteplici studi sperimentali e clinici dimostrano un ruolo chiave del bilancio idrico e quindi del rene nello SCC. L'insufficienza renale è, infatti, frequente nei

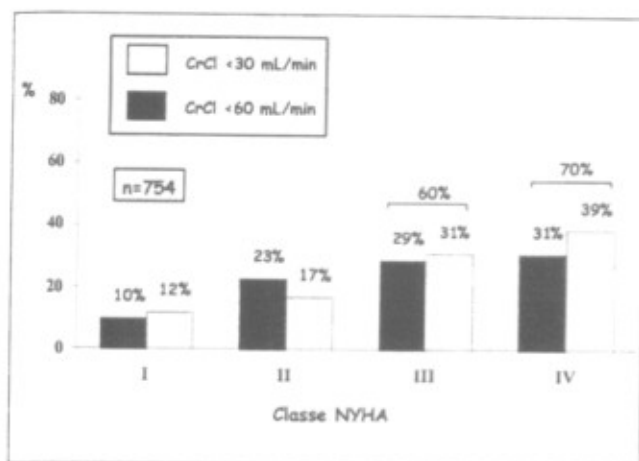


Fig. 1 - Prevalenza dell'insufficienza renale nello scompenso cardiaco congestizio (adattata da McAlister et al.¹¹). CrCl = clearance della creatinina.

pazienti scompensati e la sua prevalenza aumenta proporzionalmente con la gravità della malattia raggiungendo rispettivamente il 60% e il 70% nei pazienti in classe NYHA III e IV (13) (Fig. 1). L'insufficienza renale e la resistenza ai diuretici sono associate ad una degenza ospedaliera più prolungata e persino una lieve insufficienza renale in pazienti con SCC è un fattore predittivo indipendente di morbilità e mortalità (8, 14). Infine, il rene ha un ruolo primario nello sviluppo e nel mantenimento del circolo vizioso responsabile della progressione da disfunzione asintomatica del ventricolo sinistro a SCC refrattario. Per tutti questi motivi, i trattamenti non farmacologici indirizzati al supporto o alla sostituzione della funzione renale sono di notevole interesse e il crescente numero di pazienti con SCC associato a disfunzione renale richiede una più stretta collaborazione tra cardiologi e nefrologi.

Il concetto di rimozione extracorporea di fluidi con l'ultrafiltrazione (UF) è nota da oltre 50 anni (15). L'UF rappresenta la forma più semplice di trattamento sostitutivo renale e molteplici studi ne hanno dimostrato l'efficacia clinica e la sicurezza. L'UF è stata usata essenzialmente per far fronte a situazioni acute di sovraccarico di fluidi in pazienti con SCC oligurici e anche le linee guida internazionali per il trattamento delle SCC indicano che il suo utilizzo può produrre significativi benefici clinici (2).

Rispetto alla dialisi, che agisce prevalentemente per via diffusiva, l'UF funziona attraverso un meccanismo convettivo che permette l'eliminazione di fluido extravascolare iso-osmolare rispetto al plasma. Durante l'UF il sangue viene spinto da una pompa peristaltica attraverso un circuito extracorporeo nel quale è inserita la membrana di un emofiltro altamente permeabile. Il circuito origina e termina nella stessa vena (preferibilmente la vena femorale) utilizzando un singolo catetere a doppio lume a forma di Y. Sia l'acqua che i soluti di medio-basso peso molecolare sono rimossi attraverso la membrana grazie ad un gradien-

te pressorio dove la pressione idrostatica supera la pressione oncologica plasmatica. Durante l'UF, il fluido è rimosso dal compartimento intravascolare, ma il processo di "refilling" dallo spazio extravascolare evita l'effettiva riduzione del volume circolante (16). Il richiamo di liquidi dall'interstizio edematoso si basa sul movimento di fluidi attraverso le pareti dei capillari secondo il gradiente pressorio tra pressione idrostatica e oncologica all'interfaccia dello spazio intravascolare con quello extravascolare (17). Durante UF, quando la sostituzione di liquidi dallo spazio extravascolare è proporzionale all'entità di quelli rimossi dal compartimento intravascolare, non si verificherà ipovolemia né si osserverà instabilità emodinamica (18). Quindi la principale caratteristica dell'UF è quella di poter rimuovere i fluidi in eccesso dallo spazio extravascolare senza alterare il volume circolante. La maggior parte degli effetti clinici, emodinamici e respiratori, ottenuti con l'UF si basano proprio su questo meccanismo (18-20). Infatti, la riduzione dell'acqua polmonare extravascolare con l'UF permette il rapido miglioramento dei sintomi respiratori (dispnea ed ortopnea), degli scambi gassosi polmonari, dei segni radiologici di congestione polmonare e dell'edema interstiziale alveolare (21). Analogamente, la rimozione di liquidi extravascolari a livello sistemico induce la risoluzione degli edemi periferici, dell'ascite e dei versamenti pleurici e pericardici (18-23). Nei pazienti scompensati, la riduzione dell'acqua extravascolare, sia a livello polmonare che sistemico, esercita un effetto positivo a livello cardiaco principalmente per la riduzione della pressione intratoracica e quindi della sua negativa influenza sulla dinamica del cuore (21, 23-26). Il quadro emodinamico normalmente migliora dopo UF sia per la riduzione della costrizione extracardiaca che per la variazione del volume circolante (18). Infatti, persino la rimozione di molti litri di liquidi in un periodo di poche ore può essere effettuata in tutta sicurezza senza causare irreversibili o gravi conseguenze emodinamiche (18, 19). Ne è la prova che durante il trattamento con UF non si osservano variazioni della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa sistemica, della portata cardiaca e delle resistenze sistemiche nonostante un progressivo calo del riempimento ventricolare e delle pressioni polmonari (18-21). Nei pazienti con grave SCC, sia la portata cardiaca che la gettata sistolica possono persino aumentare dopo UF e, generalmente, il miglioramento emodinamico si mantiene per un lungo periodo. L'apparente paradosso della diminuzione della pressione di riempimento del ventricolo sinistro, senza una concomitante riduzione della portata cardiaca, suggerisce che nei pazienti con grave scompenso cardiaco il cuore stia già effettivamente lavorando sul tratto orizzontale della curva di funzione ventricolare e che si stia riducendo la pressione extramurale cardiaca. Infatti, durante UF, il volume circolante - il vero precarico cardiaco - è mantenuto stabile grazie al meccanismo di richiamo di liquidi dall'interstizio e quindi, la diminuzione della pressione di riempimento ventricolare, di entrambe le sezioni

cardiache, dipende direttamente dalla riduzione della pressione intratoracica e della rigidità polmonare conseguenti al riassorbimento dell'eccessiva acqua extravascolare (18, 23, 24, 27). L'aumento della pressione extracardiaca è causato dall'accumulo di acqua a livello polmonare e, qualora presenti, dai versamenti pleurici e dall'ascite (19, 20, 23, 26). L'eliminazione di questo meccanismo costringente extracardiaco con l'UF permette di ridurre le pressioni di riempimento ventricolare e migliorare le proprietà diastoliche e la funzione cardiaca (24).

L'UF, oltre a risolvere l'edema senza ripercussioni emodinamiche negative, produce altri effetti che sono di particolare rilievo nei pazienti gravemente scompensati; tra questi la correzione dell'iponatremia, la ripresa della diuresi e della risposta al trattamento diuretico, la riduzione dei livelli circolanti di neuroormoni, quali noradrenalina, renina, aldosterone e la possibile rimozione dei mediatori ad azione depressiva sulla funzione cardiaca (19, 20, 28, 29) (Tab. I). La ripresa della risposta al trattamento diuretico è il beneficio sicuramente più significativo dal punto di vista clinico perché permette di mantenere, o addirittura migliorare, nei giorni e nei mesi successivi, i risultati positivi ottenuti al termine di una singola seduta di UF. Quindi, grazie alla ripresa della diuresi e della risposta ai diuretici, l'UF è in grado di interrompere la progressione dello SCC verso la refrattarietà e migliorare la condizione clinica e ridurre la classe funzionale del paziente.

Il meccanismo alla base del miglioramento della funzione renale dopo UF può essere spiegato dall'interazione di molteplici fattori, quali la regressione della congestione renale, la ripresa di un efficace gradiente pressorio artero-venoso transrenale, la riduzione della concentrazione plasmatica di numerosi fattori neuroormonali con azione vasoconstrictrice e idroritensiva. Il calo dell'attivazione neuroormonale dopo UF è principalmente dovuto al recupero funzionale degli organi escretori in particolare del rene e del polmone (20, 28). Infatti, la netta caduta dei livelli circolanti di noradrenalina, renina e aldosterone durante UF è strettamente associata all'incremento della diuresi e dell'escrezione di sodio (20, 28) e ad una maggiore riduzione della concentrazione plasmatica di noradrenalina attraverso i polmoni (30).

I pazienti scompensati in classe NYHA III, con apparente stabile equilibrio idrico, possono avere comunque segni radiografici polmonari di congestione e di sovraccarico di liquidi. Questa idroritenzione polmonare contribuisce in modo significativo a limitare la capacità funzionale del paziente (23, 25, 31). La possibilità di migliorare la classe funzionale dei pazienti scompensati attraverso la normalizzazione dell'eccesso di acqua polmonare è stata proposta all'inizio degli anni '90 (23), e molti studi hanno dimostrato che l'UF è sicura e permette il miglioramento delle condizioni cliniche, della capacità di esercizio, del quadro ventilatorio polmonare e neuroormonale anche nei pazienti con SCC moderato (32). In uno studio controllato (23), si è

TABELLA I - PRINCIPALI EFFETTI CLINICI DELL'ULTRAFILTRAZIONE NELLO SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO

Rimozione dell'edema del circolo sistemico e polmonare
Stabilità emodinamica
Correzione dell'iponatremia
Ripresa della diuresi e della sensibilità alla terapia diuretica
Riduzione dei livelli plasmatici dei principali neuroormoni ad azione vasoconstrictrice e sodio-ritentiva
Possibile rimozione di mediatori ad azione depressiva sulla funzione cardiaca e renale (citochine, TNF ecc.)

osservato che il miglioramento clinico e funzionale nei pazienti con scompenso cardiaco moderato si manteneva fino a 6 mesi dopo l'UF. Solo nei pazienti trattati con UF, i test di funzione respiratoria miglioravano e il "punteggio radiologico", relativo al contenuto idrico polmonare, diminuiva. Parallelamente si osservava un aumento della tolleranza all'esercizio e della capacità funzionale valutata con l'analisi dei gas respiratori. Si riducevano inoltre i livelli di noradrenalina a riposo con recupero parziale della risposta all'ortostatismo. Infine, l'anormale cinetica della noradrenalina durante attività fisica era parzialmente corretta nei pazienti sottoposti ad UF; infatti, durante esercizio, per un dato consumo d'ossigeno, i livelli plasmatici di noradrenalina erano più bassi dopo il trattamento. Il miglioramento della cinetica della noradrenalina persisteva, in media per 6 mesi, dopo UF indicando che la rimozione di liquidi, in particolare l'acqua polmonare extravascolare, permette un miglioramento funzionale prolungato dei pazienti con SCC moderato. Gli effetti positivi dell'UF in questa categoria di pazienti scompensati possono essere ricondotti alla riduzione della rigidità polmonare conseguente alla diminuzione del contenuto idrico polmonare (20, 25, 33). Questo, a sua volta, consente un miglioramento della meccanica respiratoria, espressa dai cambiamenti dei parametri spirometrici a riposo e da sforzo (15, 20, 25, 26, 34, 35). Infatti, al picco dell'esercizio, la ventilazione migliora dopo UF, come dimostrato dall'aumento del volume corrente, dalla riduzione del rapporto tra spazio morto e volume corrente e dalla riduzione della relazione tra ventilazione e produzione di anidride carbonica; in concomitanza si osserva miglioramento della *performance* fisica con aumento del consumo di ossigeno al picco ed alla soglia anaerobica. Tutti questi dati dimostrano che dopo UF la ventilazione oltre ad aumentare diventa anche più efficiente. Viene infatti modificato il quadro restrittivo tipico dello SCC che si è instaurato per l'aumento del contenuto idrico polmonare extravascolare (26), del volume plasmatico polmonare (27), del rapporto tra spazio morto e volume corrente (36)

e delle dimensioni cardiache (37). In breve, l'UF riduce il lavoro esterno cardiaco attraverso la rimozione dell'effetto restrittivo esercitato dal polmone congesto sul cuore (25, 26, 35). Lo studio dei cambiamenti indotti dall'UF durante attività fisica nello SCC moderato ha ulteriormente evidenziato la stretta interazione tra polmone e cuore (25). Dopo UF, la curva di Starling di entrambi i ventricoli, durante attività fisica, mostra un'effettiva riduzione delle pressioni di riempimento a portata cardiaca costante. Questo parallelismo delle variazioni, in entrambe le sezioni cardiache, conferma l'ipotesi che dipendano direttamente da un fenomeno extracardiaco (38). Sebbene l'origine della costrizione non sia stata ancora completamente chiarita ed un effetto restrittivo pericardico non possa essere escluso, sembra probabile che i polmoni congesti generino quest'effetto, tant'è che la normalizzazione dell'acqua polmonare produce un benefico effetto emodinamico. In questo nostro studio è stata inoltre calcolata la *compliance* dinamica polmonare, come il rapporto tra i cambiamenti del volume rispetto a quelli pressori. Al termine dell'UF, i miglioramenti della *compliance* polmonare durante esercizio permettono una riduzione del lavoro respiratorio e potrebbero contribuire all'effettivo miglioramento clinico. Infatti la maggior elasticità polmonare permette di ridurre il lavoro esterno che il cuore deve compiere contro i polmoni durante ogni ciclo cardiaco (39). I meccanismi finora considerati, e cioè la riduzione del contenuto idrico polmonare, l'incremento della *compliance* dinamica polmonare, il miglioramento della curva di Starling di entrambi i ventricoli, il miglioramento dei parametri ventilatori e la maggior tolleranza allo sforzo fisico, sono interdipendenti.

I risultati positivi ottenuti a livello emodinamico, neuroormonale e ventilatorio dopo UF in pazienti con SCC cronico stabile non sono riproducibili in analoghi pazienti trattati con terapia diuretica anche se infusione (34). Nei pazienti sottoposti ad UF, al contrario di quelli trattati con terapia diuretica, i livelli plasmatici di noradrenalina, attività reninica ed aldosterone mostrano una prolungata riduzione a partire dalle 48 ore post-procedura e ancora apprezzabile dopo 3 mesi. Questi dati mostrano come gli effetti clinici a breve e lungo termine dell'UF e dei diuretici siano effettivamente diversi, sebbene la loro efficacia nel rimuovere acutamente liquidi sia sovrapponibile. I meccanismi alla base di questa differente risposta non sono stati ancora completamente chiariti, ma potrebbero verosimilmente dipendere dal fatto che i liquidi rimossi con i due trattamenti hanno un diverso contenuto di sodio (tonicità); l'UF elimina liquidi con concentrazione di sodio simile a quella plasmatica, infatti per ogni litro di ultrafiltrato sono estratti circa 140 mmol di sodio, mentre le urine dei pazienti con SCC sono ipotoniche rispetto al plasma essendo la concentrazione di sodio pari a circa 50 mmol per litro che può raggiungere i 100 mmol dopo somministrazione di furosemide (40). Ne consegue quindi, che l'UF permette l'estrazione di una maggior quantità di sodio a parità di volume di

liquido rimosso. È verosimile che la diversa quantità di sodio rimossa, e non solo il volume di acqua, possa essere responsabile della differente risposta neuroormonale che determina il raggiungimento di un più favorevole equilibrio idrosalino dopo UF (minor introduzione di acqua senza recupero del peso corporeo) rispetto ad un rapido ripristino delle condizioni di partenza dopo diuretico. Queste osservazioni enfatizzano la rilevanza clinica e fisiopatologica di una normalizzazione del contenuto idrosalino più "fisiologica" nello SCC, ma non è ancora noto quale delle diverse terapie sostitutive renali possa essere più efficace nei pazienti con SCC in considerazione della loro maggior capacità di dissociare la rimozione del sodio da quella dell'acqua. Infatti, non sono stati finora condotti degli studi che confrontino l'UF con altre metodiche sostitutive della funzione renale in pazienti con SCC e sono pure carenti le informazioni circa le eventuali diverse indicazioni a seconda delle diverse necessità cliniche (il trattamento dello SCC riacutizzato oppure la prevenzione degli episodi di peggioramento acuto).

Nonostante questi risultati promettenti, non c'è ancora nessuno studio clinico che valuti nel tempo gli effetti della UF come trattamento cronico dello SCC. Gli effetti dell'UF in termini di contenuto di sodio, di variazione del volume intravascolare (conservato per UF e ridotto con i diuretici), di equilibrio elettrolitico e di attivazione del sistema renina-angiotensina sono differenti rispetto a quelli ottenibili dal diuretico. In particolare l'attivazione del sistema renina-angiotensina è ridotta con UF e aumentata con i diuretici. Quindi, siccome l'iponatremia, l'ipopotassiemia e l'attivazione del sistema renina-angiotensina sono fattori prognostici negativi nello SCC, è possibile che il trattamento in cronico con UF (sessioni periodiche) possa avere, rispetto al trattamento con diuretici, un differente impatto sulla progressione della malattia, sulla comparsa dell'edema e infine sulla mortalità. Finora non esistono dati in letteratura che dimostrino l'eventuale capacità di queste metodiche di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con SCC, ma è sicuramente riconosciuto e apprezzato il beneficio dell'UF in termini di miglioramento della qualità di vita e riduzione della durata e del numero delle ospedalizzazioni. La Tabella II riassume le principali indicazioni cliniche all'impiego dell'UF nell'ambito dello SCC.

Recentemente, sono state introdotte nuove tecniche di ultrafiltrazione per il trattamento dello SCC al di fuori dei reparti di terapia intensiva; queste prevedono l'utilizzo di cateteri di dimensioni minori, meno interventi dell'operatore e minore sorveglianza infermieristica. In tre studi preliminari è stata dimostrata la sicurezza, l'efficacia e l'applicabilità clinica di questa UF "mini-invasiva" per il trattamento dei pazienti scompensati con sovraccarico di liquidi (41-43). Il trattamento precoce con UF in 20 pazienti con SCC riacutizzato, ospedalizzati per congestione e resistenza alla terapia diuretica, ha permesso la dimissione del 60% dei pazienti entro 3 giorni e l'aggressiva rimozione di liqui-

TABELLA II - PRINCIPALI INDICAZIONI CLINICHE ALLA ULTRAFILTRAZIONE NELLO SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO

Scompenso cardiaco congestizio grave resistente alla convenzionale terapia medica

Trattamento a lungo termine (ultrafiltrazione periodica) in pazienti con controindicazione al trapianto cardiaco e frequenti destabilizzazioni cliniche

Trattamento temporaneo per pazienti in attesa di trapianto cardiaco o di altro intervento cardiocirurgico

Procedura di emergenza in caso di grave insufficienza cardiaca acuta

Scompenso cardiaco congestizio di grado ancora moderato ma con segni clinici di aumentato contenuto idrico polmonare e con ridotta tolleranza fisica all'esercizio

di con l'UF (> 8 L) non era associata a peggioramento della funzione renale, a squilibri elettrolitici, o ad ipotensione arteriosa sintomatica. Inoltre, dopo UF si è osservato un brusco calo dei livelli di BNP (Brain Natriuretic Peptide). Solo un paziente è stato riospedalizzato entro 30 giorni (42). In un altro studio, 40 pazienti con SCC e sovraccarico idrico sono stati randomizzati al trattamento tradizionale (n=20) o all'UF associata al trattamento tradizionale (n=20). Anche in questo studio, l'UF è stata ben tollerata ed ha consentito un significativo calo ponderale e rimozione di liquidi (43). Attualmente sono in corso molteplici *trial* randomizzati e osservazionali per definire l'efficacia a lungo termine dell'UF sia nello scompenso cardiaco acuto che in quello cronico.

In conclusione, l'uso dell'UF rappresenta un importante progresso della terapia dello SCC che permette miglioramenti delle condizioni cliniche ed emodinamiche senza interferire sulla funzione cardiaca, corregge gli squilibri neuroormonali e ripristina una diuresi attiva con il recupero della risposta ai diuretici. I risultati di studi ancora in corso consentiranno di definire l'effettivo impatto dell'UF sullo

SCC in termini di morbilità (frequenza e durata delle ospedalizzazioni), costi complessivi e mortalità. Rimangono, tuttavia, meritevoli di ulteriore valutazione i meccanismi attraverso cui l'UF esercita i suoi effetti positivi e l'identificazione dei sottogruppi di pazienti in cui si possa ottenere il maggior beneficio clinico.

Riassunto

Il trattamento con ultrafiltrazione dei pazienti affetti da grave scompenso cardiaco cronico (SCC), riduce l'edema, migliora il quadro clinico e l'equilibrio emodinamico, e si associa inoltre alla ripresa della diuresi e della risposta al trattamento diuretico, alla correzione dell'iponatremia e alla riduzione dell'attivazione neuroormonale. Attraverso questi effetti l'ultrafiltrazione è in grado di interrompere la progressione dello SCC verso la refrattarietà con miglioramento delle condizioni cliniche e riduzione della classe funzionale. Durante ultrafiltrazione, il meccanismo di "refilling" che richiama liquidi dall'interstizio congesto è il principale meccanismo compensatorio che previene l'ipovolemia. L'ultrafiltrazione può essere utile anche nei pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato (classe NYHA III) in cui l'eccessivo accumulo di liquido è limitato al distretto polmonare e riduce la capacità funzionale. In questo caso l'ultrafiltrazione, a differenza dei diuretici, è in grado di rimuovere l'eccesso di acqua polmonare e di migliorare la condizione clinica, la tolleranza all'esercizio fisico e la funzione polmonare.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Piergiuseppe Agostoni
Centro Cardiologico Monzino
Via Parea, 4
20138 Milano
e-mail: piergiuseppe.agostoni@ccfm.it

Bibliografia

1. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV. More malignant than cancer? Five-years survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 315-22.
2. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 11: 1115-40.
3. Muntwyler J, Abetel G, Gruner C, Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23: 1861-6.
4. Reitsma JB, Dalstra JA, Bonsel GJ, et al. Cardiovascular disease in the Netherlands, 1975 to 1995: decline in mortality, but increasing numbers of patients with chronic conditions. *Heart* 1999; 82: 52-6.
5. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United

- States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-16.
6. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287: 628-40.
 7. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 285-90.
 8. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients >65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1110-3.
 9. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 71-7.
 10. Hillege H, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-210.
 11. Marenzi G, Lauri G, Guazzi M, et al. Cardiac and renal dysfunction in chronic heart failure: relation to neurohumoral activation and prognosis. *Am J Med Sci* 2001; 321: 359-66.
 12. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000; 140: 840-7.
 13. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109: 1004-9.
 14. Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. Relationship between heart failure and treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004; 147: 331-8.
 15. Kolff WJ, Leonards JR. Reduction of otherwise intractable edema by dialysis or filtration. *Cleve Clin Q* 1954; 21: 61-71.
 16. Lauer A, Saccaggi A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S, Bosch JP. Continuous arteriovenous hemofiltration in the critically ill patient: clinical use and operational characteristics. *Ann Intern Med* 1983; 99: 455-60.
 17. Simpson IA, Rae AP, Simpson K, et al. Ultrafiltration in the management of refractory congestive heart failure. *Br Heart J* 1986; 55: 344-7.
 18. Marenzi G, Lauri G, Grazi M, Assanelli E, Campodonico J, Agostoni PG. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 963-8.
 19. Rimondini A, Cipolla CM, Della Bella P, et al. Hemofiltration as a short-term treatment for refractory congestive heart failure. *Am J Med* 1987; 83: 43-8.
 20. Marenzi G, Grazi S, Giraldo F, et al. Interrelation of humoral factors, hemodynamics, and fluid and salt metabolism in congestive heart failure: effects of extracorporeal ultrafiltration. *Am J Med* 1993; 94: 49-56.
 21. Susini G, Zucchetti MC, Bortone F, et al. Isolated ultrafiltration in cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 1990; 18: 14-17.
 22. Katz AM. Cardiomyopathy of overload: A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 322: 100-10.
 23. Agostoni PG, Marenzi G, Pepi M, et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 424-31.
 24. Pepi M, Marenzi G, Agostoni PG, et al. Sustained cardiac diastolic changes elicited by ultrafiltration in patients with moderate congestive heart failure: pathophysiological correlates. *Br Heart J* 1993; 70: 135-40.
 25. Agostoni PG, Marenzi G, Sganzerla P, et al. Lung-heart interaction as a substrate for the improvement in exercise capacity following body fluid volume depletion in moderate congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 793-8.
 26. Agostoni PG, Guazzi M, Bussotti M, Grazi M, Palermo P, Marenzi G. Lack of improvement of lung diffusing capacity following fluid withdrawal by ultrafiltration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1600-4.
 27. Marenzi G, Grazi M, Susini G, et al. Intra- and extravascular volumes in congestive heart failure and their redistribution following extracorporeal ultrafiltration. *Cardiologia* 1998; 43: 1193-200.
 28. Cipolla CM, Grazi S, Rimondini A, et al. Changes in circulating norepinephrine with hemofiltration in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66: 987-94.
 29. Guazzi MD, Agostoni PG, Perego GB, et al. The apparent paradox of neurohumoral axis inhibition after body fluid volume depletion in patients with chronic congestive heart failure and water retention. *Br Heart J* 1994; 72: 534-9.
 30. Marenzi G, Agostoni P, Guazzi M, Lauri G, Assanelli E, Guazzi MD. The noradrenaline plasma concentration and its gradient across the lung. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 660-7.
 31. Agostoni PG, Butler J. Cardiopulmonary interaction in exercise. In: Whipp BJ, Wasserman K, eds. *Exercise. Pulmonary Physiology and Pathophysiology*. New York, Basel, Hong Kong: Dekker 1991: 221-52.
 32. Agostoni PG, Marenzi G. Sustained benefit from ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96: 183-9.
 33. Marenzi G, Lauri G, Guazzi M, Perego GB, Agostoni PG. Ultrafiltration in moderate heart failure: exercise oxygen uptake as a predictor of the clinical benefit. *Chest* 1995; 108: 94-8.
 34. Agostoni PG, Marenzi G, Lauri G, et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med* 1994; 96: 191-9.
 35. Agostoni PG, Marenzi G, Pepi M, et al. Changes in the physical characteristics of the lung can account for the improvement observed after ultrafiltration in patients with moderate heart failure. *Cardiologia* 1993; 38: 425-9.
 36. Wasserman K, Zhang Y, Gitt A, et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2221-7.
 37. Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M, Palermo P, Bussotti M, Marenzi G. Cardiomegaly as a possible cause of lung dysfunction in patients with heart failure. *Am Heart J* 2000; 140: 24-8.
 38. Janicki JS. Influence of the pericardium and ventricular interdependence on left ventricular diastolic and systolic function in patients with heart failure. *Circulation* 1990; 81(Suppl III): III-S15-20.
 39. Butler J. The heart is in good hands. *Circulation* 1985; 67: 1163-8.
 40. Canaud B, Leray-Moragues H, Garred LJ, et al. Slow isolated ultrafiltration for the treatment of congestive heart failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (Suppl.3): S67-73.
 41. Jaski BE, Ha J, Denys BG, Lamba S, Trupp RJ, Abraham WT. Peripherally inserted veno-venous ultrafiltration for rapid treatment of volume overloaded patients. *J Cardiac Fail* 2003; 9: 227-31.
 42. Costanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J, Sobotka P. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2047-51.
 43. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure. The relief for acutely fluid-overloaded patients with decompensated congestive heart failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2043-6.