

Le terapie convettive equivalgono a quelle tradizionali? Lo studio Hemo ed oltre

P. Altieri, G. Sau, P.A. Menneas, G. Cabiddu, M.B. Michittu, M.C. Mereu

Dipartimento Patologia Renale, Azienda G. Brotzu, Ospedale San Michele, Cagliari

Are convective treatments equivalent to the traditional ones? The Hemo Study and beyond

Dialysis treatments have allowed "terminal patients" to live for years and years. However, life expectancy and quality are still consistently reduced in renal dialysis patients. Consequently, all efforts to devise alternative treatments to the conventional ones are highly justified. Recently, the Hemo Study showed that neither the use of high flux membranes, nor the increase of the dialysis dose above the conventional, were capable to reduce significantly patient's mortality and morbidity, although 8% reduction of the risk of death was seen in patients treated with high flux vs. patients treated with low-flux dialysis. A relevant question is if convective treatments may offer an overprotection from morbidity and mortality, in comparison with low flux and high flux treatments. Data from the Registro Lombardo di Nefrologia e Trapianto published in 2000 showed a trend toward a better survival (RR=90) and a significantly better protection from tunnel carpal syndrome (RR=0.58; p=0.03) in patients treated with convective treatments (hemofiltration and/or hemodiafiltration) vs. patients treated with diffusive dialysis.

Except than a better cardiovascular stability observed on hemofiltration and an higher β_2 -microglobuline clearance given by on-line hemofiltration and hemodiafiltration, evident clinical benefits of convective treatments, over the conventional high flux treatments, are not yet clearly demonstrated. Notwithstanding that, on-line convective treatments, that are performed with high flux compatible membranes and high technology machines, producing high quality water, offer at the moment the best bases for the improvement of clinical results of dialysis, especially in some category of patients. (G Ital Nefrol 2004; 21: 245-53)

KEY WORDS: Convective dialysis, Morbidity and mortality in dialysis, On-line hemofiltration and hemodiafiltration

PAROLE CHIAVE: Dialisi convettive, Morbilità e mortalità in dialisi, Emofiltrazione ed emodiafiltrazione on-line

Commento dell'Editore

Non vi sono evidenze certe che le tecniche convettive siano superiori a quelle tradizionali sulla mortalità e morbilità dei pazienti in dialisi. In certe condizioni, le terapie convettive si associano a una maggiore stabilità cardiovascolare. I rilievi del gruppo di Cagliari supportano l'idea di una maggiore tolleranza cardiovascolare dell'emofiltrazione. Il problema verrà esaminato in uno studio prospettico specificamente designato. È incerto se la maggiore clearance della β_2 microglobulina raggiunta con le tecniche convettive rispetto alle tecniche tradizionali, abbia un impatto clinico di qualche rilevanza nel lungo termine.

Premesse

Dopo decenni d'esperienza con l'emodialisi, i nefrologi

possono fare due opposte considerazioni su questo trattamento: la prima è una sensazione di stupore che si prova nel constatare come una terapia intermittente, eseguita con tecniche del tutto artificiali, sia in grado di mantenere in vita, a volte per decenni e con un notevole grado di riabilitazione, persone un tempo destinate a morte rapida. Grazie alla dialisi il termine "uremia terminale" è stato sostituito da altri meno drammatici, che indicano il passaggio da uno stato di funzione renale indipendente ad una "terapia sostitutiva", come "uremia in fase dialitica" o insufficienza renale "end-stage".

Ad un tempo, è però evidente il fatto che i pazienti in terapia dialitica, in particolare quelli più giovani, hanno una sopravvivenza drammaticamente inferiore, rispetto alla popolazione normale, con attesa di vita ridotta 3-6 volte, secondo la patologia e dell'età dei pazienti (1). Inoltre la qualità della vita della popolazione in dialisi è anch'essa

notevolmente ridotta (2), benché interventi terapeutici anche al di fuori di quello dialitico, come l'impiego dell'eritropoietina (3), abbiano contribuito a migliorare le prestazioni fisiche dei pazienti dializzati. Infatti, solo un trapianto renale ben funzionante può ripristinare condizioni di vita e performance fisiche simili a quelle normali (4, 5). La mortalità dopo trapianto, tuttavia, pur essendo inferiore a quella presente in dialisi, è più elevata per la persistenza di un elevato rischio cardiovascolare, infettivo e neoplastico (6).

Dalle suddette considerazioni si evince che i risultati della terapia dialitica, benché brillanti, non sono ancora ottimali, e che il concetto di "adeguatezza" del trattamento dialitico è relativo, perché la dialisi non riesce a ripristinare condizione di vita normali. Ciò crea uno stimolo continuo al miglioramento della terapia dialitica, che include il perfezionamento delle metodiche tradizionali e lo sviluppo di nuove tecnologie.

La presente rassegna ha lo scopo di esaminare quali siano i vantaggi delle nuove terapie dialitiche rispetto alla dialisi convenzionale. Essa si baserà sull'esame dei seguenti punti principali:

- 1) Definire la terapia dialitica tradizionale
- 2) Esaminare i vantaggi derivanti dall'impiego di varianti della terapia tradizionale
- 3) Individuare nuove possibili attese e vantaggi offerti dalle terapie convettive, in particolare quelle eseguite con tecnologia on-line.

Questa rassegna, per motivi di spazio e per necessità di comparazione delle diverse metodologie si limiterà all'esame dei risultati della terapia sostitutiva eseguita tre volte la settimana, con sessioni di durata standard (3-5 ore) e non esaminerà pertanto i risultati della dialisi eseguita con maggiore frequenza e la dialisi peritoneale, metodiche difficilmente comparabili con la dialisi che è solitamente eseguita negli ospedali e nei centri extraospedalieri, che costituisce oltre l'80% dei trattamenti sostitutivi eseguiti nei pazienti cronici.

L'emodialisi tradizionale

Questo termine definisce la metodica che costituisce tuttora la base della moderna terapia sostitutiva; l'attuale dialisi tradizionale può essere così definita:

- Frequenza del trattamento trisettimanale
- Durate media delle sessioni 3-5 ore
- Kt/V variabile tra 1.2-1.4
- Impiego di membrane a basso flusso, costituite prevalentemente da derivati celluloseici, o in alternativa da membrane sintetiche con bassa clearance della β_2 -microglobulina.
- Depurazione quasi totalmente diffusiva, ad eccezione della quota ultrafiltrata per la rimozione dei fluidi in eccesso.
- Impiego di tampone bicarbonato con aggiunta di

modeste dosi d'acetato, necessario per stabilizzare chimicamente il concentrato basico.

Al concetto di dialisi "tradizionale" si è adattato gradualmente il concetto di dialisi "adeguata", definita da una serie di standard che devono essere impiegati per assicurare un trattamento ragionevolmente sicuro. Questi standard oggi riguardano, oltre che la depurazione dialitica in sé, anche le membrane, i circuiti extracorporei, le macchine, e, soprattutto negli ultimi anni, i liquidi, la cui purezza è cruciale non solo per evitare reazioni acute da pirogeni, ma anche per ridurre la risposta infiammatoria cronica, condizione che altera gravemente la stabilità clinica e l'assetto nutrizionale dei pazienti dializzati.

Uno dei problemi più dibattuti nel campo della dialisi tradizionale è costituito dall'entità della depurazione dell'urea calcolata mediante la sua clearance frazionata (Kt/V) e dal rapporto di riduzione dell'urea (URR) (7). Studi epidemiologici hanno messo in dubbio il concetto d'adeguatezza della dose dialitica standard, documentando una riduzione progressiva della mortalità con l'aumento dell'entità del Kt/V (8). Ciò era stato inizialmente rilevato, con la numerosità sufficiente per una corretta analisi statistica, da studi epidemiologici che, per quanto accurati non hanno la stessa attendibilità degli studi prospettici (9,10). Questi ultimi, purtroppo, non sono di facile esecuzione in ambito dialitico a causa di evidenti difficoltà organizzative e dei costi elevati.

Dialisi ad alti flussi

La dialisi ad alti flussi è una dialisi prevalentemente diffusiva, eseguita con l'impiego di membrane celluloseiche modificate o sintetiche con un'elevata capacità depurativa per le sostanze ad alto peso molecolare, e in particolare la β_2 -microglobulina (massa molecolare 11.900 D), impiegata oggi per definire il flusso della membrana.

L'Hemo Study (11), che rappresenta il riferimento principale di questa rassegna, ha studiato gli effetti di differenti dosi dialitiche e di membrane dialitiche con differente flusso, determinato sulla base della clearance della β_2 -microglobulina. Lo studio ha incluso 1846 pazienti in trattamento dialitico stabile, che dopo un periodo di tre settimane d'osservazione sono stati sottoposti a randomizzazione 1: 1 per ricevere, in diversa combinazione, differenti dosi di trattamento e dialisi con diversi flussi di membrana, definiti con le modalità seguenti.

Bassa dose vs alta dose

La dose dialitica è stata determinata con l'impiego del Kt/V corretto per il rebound dell'urea dopo la dialisi (eKt/V) che usualmente è del 15-20% inferiore al Kt/V single pool in quanto le correnti linee guida americane raccomandano l'impiego di un eKt/V minimo di 1.00-1.05.

Questa dose raccomandata è stata determinata prevalentemente mediante il National Cooperative Dialysis Study (NCDS) (12) che al momento della conduzione dell'Hemo Study era l'unico studio prospettico che aveva valutato gli effetti della dialisi sulla mortalità. L'Hemo Study, ha definito come "bassa dose" un trattamento orientato ad un eKt/V di 1.05 (URR attorno a 65%), ed "alta dose" un trattamento con obiettivo di un eKt/V di 1.45 (URR attorno al 75%).

Basso vs alto flusso

L'intervento sul flusso è stato determinato da una differente porosità della membrana dialitica. L'Hemo Study ha definito "basso flusso" la clearance della β 2-microglobulina <10 mL/min; "alto flusso" la clearance della β 2-microglobulina >20 mL/min.

Lo studio ha incluso 8 diversi tipi di membrane a basso flusso e 17 membrane ad alto flusso, con esclusione delle membrane cellulose non modificate; era consentito il riuso dei dializzatori. La durata dello studio è stata 1.5 anni con previsione d'estensione a 4 anni.

Outcome principale: morte per qualsiasi causa. Outcome secondari principali: frequenza d'ospedalizzazione non correlata con l'accesso vascolare, ospedalizzazione per infezioni, riduzione dell'albuminemia maggiore del 15%.

Risultati dell'Hemo Study

La mortalità non fu influenzata significativamente né dalla dose né dal flusso. Il rischio relativo di morte si ridusse del 4% nei pazienti trattati con alta dose ($p=0.53$) e dell'8% nei pazienti trattati con alto flusso ($p=0.23$). Inoltre gli outcome secondari più importanti non furono significativamente differenti nei vari gruppi di pazienti.

Maggiori benefici furono rilevati in alcuni sottogruppi di pazienti, ed in particolare:

- Riduzione della mortalità del 32% nel trattamento con alti flussi dei pazienti in dialisi per un periodo maggiore di 3.7 anni vs. pazienti con minore durata della dialisi ($p=0.05$).
- Riduzione della mortalità del 19% in donne trattate con alta dose vs. donne trattate con bassa dose ($p=0.01$).

Gli stessi autori hanno espresso cautela nell'interpretare i risultati ottenuti nei suddetti sottogruppi, considerando la possibilità di falsi positivi non escludibili in questo genere d'analisi.

La numerosità dei pazienti inclusi e la prestigiosità della rivista nella quale lo studio è stato pubblicato, indurrebbero a ritenere che né aumento della dose dialitica, né impiego di membrane ad alto flusso possano essere di consistente utilità per migliorare la qualità della dialisi. Esistono, però alcune considerazioni che devono essere fatte per una corretta interpretazione dei risultati (13):

- 1) La riduzione del rischio relativo di morte dell'8%,

sebbene statisticamente non significativa, è rilevante dal punto di vista clinico-epidemiologico.

- 2) La riduzione della mortalità riscontrata in pazienti trattati con alto flusso è stata particolarmente importante nel sottogruppo di pazienti con lunga durata di trattamento dialitico, perciò sarà molto importante esaminare i risultati della mortalità complessiva dopo i 4 anni d'estensione previsti dallo studio prima di formulare giudizi definitivi.

Per finire, l'Hemo Study consente di formulare due diverse considerazioni: la prima è che non bisogna lanciare allarmi sul trattamento tradizionale, che peraltro è applicato alla gran parte dei pazienti trattati oggi al mondo. La seconda considerazione è che non può non essere valutata con attenzione la tendenza al miglioramento ottenibile con alto flusso, osservata anche in numerosi altri studi non prospettici. Pertanto, il problema della convenienza di una maggiore diffusione dell'impiego di membrane ad alto flusso, anche in considerazione agli eventuali vantaggi e costi non particolarmente elevati, è tuttora di grande attualità.

Test di verifica

1) Una delle seguenti affermazioni non è contenuta nell'Hemo Study e pertanto non è esatta:

- a. La dose dialitica standard è definita nel modo seguente: $eKt/V=1.05$; $URR=65\%$
- b. L'outcome primario dello studio è la morte per qualsiasi causa
- c. Maggiore età e minore albuminemia sono stati i fattori più attendibili nel predire la mortalità
- d. Il trattamento con alta dose dialitica ha ridotto il rischio relativo di mortalità nei maschi del 16%
- e. L'impiego di alti flussi ha determinato la riduzione media del rischio relativo di mortalità dell'8%
- f. L'impiego di alti flussi non ha determinato una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per cause diverse da patologia della fistola.

NOTA: Prima di valutare le affermazioni, leggere interamente l'articolo relativo all'Hemo Study (voce bibliografica n. 11).

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Possibili vantaggi offerti dalle terapie convettive

Le terapie convettive ed in particolare l'emodiafiltrazione (HDF), sono largamente diffuse nel mercato Europeo. L'introduzione della tecnologia on-line ha contribuito ulte-

riormente all'espansione delle suddette terapie, che per definizione richiedono grandi quantità di fluidi da infondere, in pre o in post-diluizione, per generare un'elevata dose di convezione.

L'impiego delle terapie convettive è supportato dai seguenti potenziali benefici clinici:

- 1) Miglioramento della stabilità cardiovascolare e riduzione dei sintomi intra ed inter-dialitici (14)
- 2) Maggiore efficienza nella rimozione delle medie molecole, e in particolare della β_2 -microglobulina (15)
- 3) Migliore controllo dell'anemia e dello stato nutrizionale (16)
- 4) Riduzione della mortalità e morbilità, in particolare nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare (17).

L'impiego dei trattamenti on-line ha contribuito ad esercitare un grande stimolo per il miglioramento e la messa a norma degli impianti di trattamento dell'acqua da impiegare per la dialisi (18). La necessità di infondere ingenti quantità di liquidi direttamente nel sistema circolatorio dei pazienti ha aumentato le preoccupazioni per possibili incidenti provocati da contaminazione del dialisato, che può causare reazioni pirogeniche acute ma anche determinare una reazione infiammatoria cronica, con produzione di citochine e aumento dei reattanti della fase acuta, in particolare la proteina C reattiva. Queste precauzioni hanno portato a migliorare anche i trattamenti tradizionali, che sono anch'essi stati resi più sicuri con la diffusione dell'uso di un dialisato d'elevata purezza batterica e chimica (19, 20).

In Sardegna, l'applicazione dei trattamenti on-line è effettuata in maniera importante da molti anni (1995), ed ha costituito la base per eseguire studi multicentrici (21-23) ai quali hanno aderito un numero crescente di Centri dialisi (fino a 14) variamente dislocati nell'Isola, nella maggior parte dei quali le condizioni dell'impianto di produzione dell'acqua non erano ottimali (21-23). Nel corso di 3 successivi studi collaborativi prospettici, fatti su pazienti clinicamente stabili, durante i quali sono state eseguite decine di migliaia di trattamenti con HF ed HDF on-line, le reazioni pirogeniche sono state molto rare, e in ogni caso non imputabili alle apparecchiature dialitiche, ma a partite imperfette di soluzione fisiologica. Inoltre non si sono verificate epidemie d'aumento sospetto dei valori della proteina C reattiva. Evidentemente gli ultrafiltri presenti nelle apparecchiature impiegate (AK100 ed AK 200 Ultra Gambro) sono stati efficaci nell'evitare danni anche occasionali, da contaminazione batterica del dialisato e/o dell'infusato, come è stato documentato dal loro impiego sperimentale in condizioni avverse.

Dalla suddetta esperienza è emerso che il trattamento on-line può proteggere i pazienti dall'azione dei contaminanti batterici. Tuttavia la pratica attuale dell'on-line suggerisce, anche per precauzioni medico legali, una bonifica degli impianti e la loro messa a norma secondo le disposizioni attuali (24).

Miglioramento dei sintomi dialitici

Fra i trattamenti sostitutivi extracorporei, l'HF ha dimostrato una maggiore efficacia nella protezione dall'ipotensione rispetto alla dialisi convenzionale. Tale osservazione era stata fatta con HF tradizionale, molto tempo prima dell'avvento dell'on-line, quando la metodica era riservata ai pazienti con grave instabilità cardiovascolare e pertanto con mortalità molto elevata (25).

Nel corso di 2 successivi studi collaborativi prospettici fatti in Sardegna, è stato studiato il comportamento della pressione arteriosa e i sintomi intra ed extra dialitici in gruppi di pazienti clinicamente stabili, trattati in sequenza con HD ed HF on-line (21, 22). Un terzo studio prospettico è stato condotto in pazienti trattati in sequenza con HF e HDF on-line (23).

Il primo studio (21) ha paragonato l'andamento clinico e i sintomi intra ed extra-dialitici di 23 pazienti trattati con HD ad alto flusso, per un periodo di 3 mesi e in seguito, con HF on-line per un periodo di 6 mesi. Durante il trattamento con HF, i pazienti hanno avuto una prevalenza ed una minore frequenza d'episodi d'ipotensione e crampi durante la dialisi, ed una minore astenia durante l'intervallo interdialitico. In un secondo studio (22), 24 pazienti sono stati trattati in sequenza per 3 periodi successivi, della durata di 6 mesi ciascuno, con HF on-line, HD a basso flusso ed HF on-line, impiegando la stessa dose (Kt/V 1.2) e gli stessi tempi di trattamento. In questo studio i pazienti hanno avuto meno sintomi intra ed extradialitici in HF vs HD. In entrambi i suddetti studi il profilo della pressione arteriosa è stato lievemente più elevato durante HF rispetto ad HD, tuttavia la prevalenza d'ipertensione arteriosa e di pazienti che assumevano terapia anti ipertensiva fu inferiore durante HF, in accordo con l'ipotesi che l'HF possa stabilizzare meglio il comportamento della pressione arteriosa.

In un terzo studio ora in pubblicazione (23), 39 pazienti clinicamente stabili sono stati trattati in sequenza con HDF on-line (pre-diluizione, Q_b/Q_{inf} 2:1) e in HF on-line (pre-diluizione, Q_b/Q_{inf} 1:1), con simili dosi e tempi di trattamento. Analogamente a quanto riscontrato nei precedenti studi, è stata osservata una maggiore stabilità pressoria durante le sessioni di trattamento con HF rispetto al trattamento con HDF. Anche in questo studio il profilo pressorio è risultato più elevato durante HF vs HDF.

Uno studio di metanalisi (26), eseguito utilizzando i dati della misurazione della pressione ambulatoriale continua (ABPM) rilevati durante l'intero intervallo interdialitico in corso di HD ed HF nel secondo e terzo studio collaborativo (nel terzo studio è stato previsto un periodo di 6 mesi di run-in in HD a basso flusso, che ha preceduto i trattamenti convettivi), ha evidenziato che, globalmente, i valori pressori dei pazienti erano significativamente più elevati in HF vs. HD. Considerando separatamente un gruppo di pazienti tendenti all'ipotensione e un gruppo di pazienti tendenti

all'ipertensione, si è osservato che durante il trattamento con HF i pazienti ipertesi ebbero una riduzione significativa dei valori pressori, mentre i pazienti ipotesi ebbero un aumento dei valori pressori, rispetto a quanto fu osservato durante HD (Fig 1). I suddetti dati preliminari sono in favore dell'ipotesi che l'HF stabilizza la pressione arteriosa meglio dell'HD, riducendola negli ipertesi ed aumentandola negli ipotesi. Tale azione sulla pressione arteriosa non è stata acuta, ma ha avuto un'estrinsecazione graduale, perciò è difficile ipotizzare che sia stata sostenuta dal calore o da altre condizioni che si manifestano durante il trattamento, ed è probabilmente la conseguenza di un diverso effetto sulla compliance cardiovascolare che si manifesta nelle due metodiche (Fig 2).

Sulle cause del diverso comportamento cardiovascolare in HF e HD si discute ancora molto. Il gruppo di Maastricht (27), che ha implementato gli studi iniziati da Maggiore (28) sull'effetto della temperatura durante la dialisi, attribuisce la migliore stabilità pressoria ad una minor cessione di calore dal sistema dialitico al paziente durante HF vs HD ed HDF; infatti riscaldando il liquido d'infusione o raffreddando il dialisato in maniera tale da annullare tale differenza d'effetto termico, fu annullato l'effetto protettivo osservato in HF.

Locatelli ha attribuito l'effetto protettivo dall'ipotensione osservato durante HF prevalentemente alla maggiore ritenzione sodica che si manifesta durante tale trattamento conseguente all'effetto sieving causato dalle membrane sul sodio, che in condizioni di un'elevata dose di convezione generano un ultrafiltrato ipotonico (29).

Santoro ed altri autori, ritengono che l'effetto sulla compliance cardiovascolare e sul sistema autonomo rappresentino una base molto importante della migliore risposta pressoria in HF vs HD (30). È nostra opinione che l'effetto sulla pressione arteriosa osservato durante i periodi di trattamento con HF nel corso dei nostri studi, sia un effetto complesso che non può essere attribuito interamente ad un solo fattore noto, alla luce delle attuali conoscenze (31).

Rimozione di β_2 -microglobulina

Le metodiche convettive, in particolare quelle on-line, garantiscono una maggior rimozione di β_2 -microglobulina. L'HF, che esercita i maggiori flussi convettivi, è, teoricamente, la metodica che ne garantisce la maggiore estrazione (32). L'impiego clinico dell'emofiltrazione è poco diffuso, ed alcuni ricercatori hanno documentato un'elevata clearance di β_2 -microglobulina effettuando HDF in pre e post diluizione, che oltre a garantire dosi elevate di convezione consente di ottenere un'elevata depurazione dell'urea (33). Nel corso di tre studi collaborativi effettuati in Sardegna, è stata osservata una graduale riduzione dei valori pre-dialitici di β_2 -microglobulina, sia durante i trattamenti diffusivi, eseguiti con membrane ad alto flusso (21) e con membrane a basso flusso (22, 23). Nel terzo



Fig. 1 - Nel corso del secondo studio collaborativo effettuato in Sardegna (22), la frequenza degli episodi d'ipotensione è diminuita gradualmente durante HF on-line, è aumentata durante emodialisi e si è ridotta nuovamente durante un secondo periodo di HF on-line. La gradualità del suddetto cambiamento di frequenza indica che il semplice fattore termico è una causa improbabile del fenomeno.

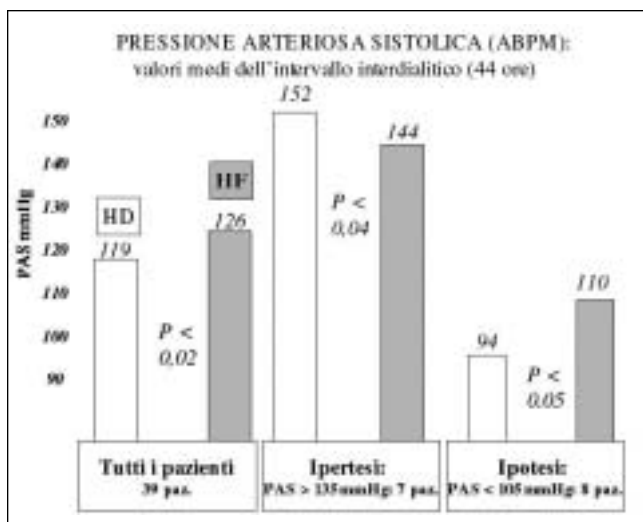


Fig. 2 - Metanalisi ricavata dagli studi collaborativi effettuati in Sardegna (26). In una stessa popolazione di pazienti clinicamente stabili trattati in sequenza con HD ed HF on-line, i valori della pressione sistolica, rilevati con misurazione ambulatoriale continua (ABPM), sono stati significativamente maggiori durante HF vs. HD. È da notare tuttavia che nell'intera popolazione esaminata i valori di pressione sistolica erano mediamente non elevati. Esaminando separatamente due sottogruppi di pazienti, caratterizzati rispettivamente da valori di pressione tendenzialmente alta e da pressione tendenzialmente bassa, si è osservato che durante HF i pazienti ipertesi hanno avuto una riduzione della pressione arteriosa mentre i pazienti ipotesi hanno avuto un aumento dei valori pressori. Ciò indica che, probabilmente, l'HF determina un miglioramento della compliance cardiovascolare maggiore rispetto all'emodialisi.

studio (23) che comparava l'HF e l'HDF on-line, i valori della β_2 -microglobulina si sono significativamente ridotti durante sei mesi della fase di run-in, nella quale tutti i pazienti sono stati trattati con HD a basso flusso con mem-

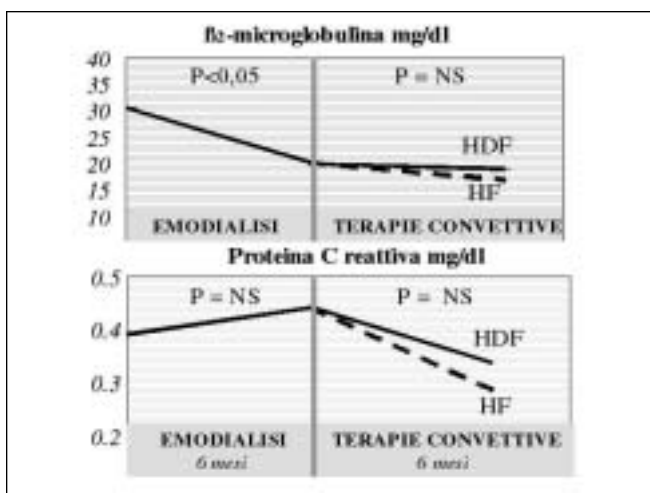


Fig. 3 - I livelli pre-dialitici di β2-microglobulina si sono ridotti significativamente nel corso di sei mesi di trattamento effettuati con l'impiego di dialisato ultrapuro e membrane a basso flusso. Successivi sei mesi di trattamento effettuati con HF o HDF on line non hanno causato un'ulteriore significativa riduzione dei valori di β2-microglobulina. La figura è tratta dal 3° studio collaborativo sardo (23).

brane in poliammide, mentre non si sono ulteriormente ridotti significativamente durante i successivi trattamenti con HF o HDF (Fig. 3). Ciò significa che, probabilmente, l'effetto sulla generazione di β2-microglobulina effettuato dalla dialisi ultrapura ha avuto un ruolo decisivo nel ridurre i livelli predialitici di questa sostanza. Ovviamente, tali risultati devono essere considerati con prudenza, perché lo studio della β2-microglobulina non era incluso negli obiettivi principali dello studio.

Potenzialmente un'elevata clearance della beta2-microglobulina e/o una sua ridotta generazione evitano o ritardano la patologia da accumulo di questa sostanza.

Un chiaro effetto protettivo delle dialisi convettive dalla sindrome del tunnel carpale è stato descritto da Locatelli (17), che ha esaminato i dati del registro Lombardo di Dialisi e Trapianto. In tale studio il rischio di essere sottoposti ad intervento per sindrome del tunnel carpale fu significativamente maggiore nei 6.298 pazienti trattati con HD vs 1082 pazienti trattati con terapie convettive (HDF ed HF). Il rischio di tunnel carpale fu maggiore nei pazienti più anziani (RR 1.04 per anno; $p=0.0001$), nei diabetici (RR 2.63; $p=0.0007$) e nei pazienti cardiopatici (RR 5.36; $p=0.0001$). Impiegando un modello di Cox che correggeva l'influenza dell'età e dello stato diabetico, si rilevò che il rischio relativo d'essere operato per sindrome del tunnel carpale era del 42% più basso (RR 0.58; $p=0.03$) nei pazienti trattati con terapie convettive rispetto a quello dei pazienti trattati con dialisi tradizionale. Lo studio supporta l'indicazione ad effettuare preferibilmente le terapie convettive nei pazienti più a rischio per la sindrome del tunnel carpale. Esiste tuttavia una notevole mancanza d'informazioni su quale terapia convettiva (HF

o HDF) possa essere la più idonea per la prevenzione della sindrome, e se siano maggiori gli effetti protettivi delle terapie convettive vs quelli esercitati dalla HD ad alto flusso eseguita con liquidi ultrapuri (34).

Anemia

L'effetto sulla correzione dell'anemia e sul risparmio della dose d'eritropoietina di una dialisi con dose adeguata è stato chiaramente confermato, mentre numerose perplessità esistono ancora sul migliore controllo dell'anemia esercitato dalle membrane ad alto flusso e dalle terapie convettive.

In uno studio effettuato dal gruppo di Brescia (35) in 135 pazienti, è stato osservato che la sola variabile indipendente che ha influito sulla dose d'eritropoietina è stata la dose dialisi, anche nei pazienti che ricevevano una dialisi adeguata ($Kt/V > 1.2$). Lo studio ha pertanto escluso che il flusso della membrana fosse un fattore rilevante nella correzione dall'anemia. Uno studio successivo effettuato dallo stesso gruppo ha documentato che ciò si verifica fin a valori di Kt/V di 1,33. Al di sopra di tale valore viene persa la linearità della risposta all'EPO (non si osservano ulteriori riduzioni del fabbisogno di EPO per il mantenimento dello stesso target) (36).

Uno studio prospettico effettuato da Locatelli, che ha assegnato due gruppi di 42 pazienti ciascuno a dialisi con membrane ad alto flusso e con membrane a basso flusso, con le medesime condizioni di trattamento, non ha evidenziato differenze significative nei valori dell'emoglobina e della dose d'eritropoietina nei due gruppi (37).

L'effetto migliorativo delle terapie convettive sul controllo dell'anemia è stato descritto da alcuni autori, ma la sua specificità non è stata opportunamente documentata: infatti tale effetto non è stato differenziato da quello potenzialmente causato da una maggiore dose dialitica. Il miglioramento dell'anemia osservato dopo passaggio dall'HDF convenzionale a HDF on-line da Maduell può essere stato causato dalla maggiore dose dialitica con HDF on-line (16). La stessa considerazione può essere fatta per i risultati di un recente studio Tailandese che ha riscontrato più elevati valori d'emoglobina ed una riduzione della dose di EPO in 92 pazienti trattati con HD e con HDF on-line ma con differenti Kt/V (1.25 in HD vs 1.55 in HDF) (38).

Uno studio prospettico randomizzato fatto da Wizemann è in accordo con la suddetta constatazione. Nello studio non furono osservati differenti livelli d'emoglobina né diverse dosi d'eritropoietina in pazienti randomizzati a ricevere HD ad alti flussi o HDF on line, con alti valori di Kt/V (1.8) in entrambi i trattamenti (39).

Negli studi effettuati in Sardegna i livelli d'emoglobina e la dose d'eritropoietina furono simili in pazienti trattati con HD ad alto flusso, a basso flusso ed HF online (21, 22). Il terzo studio eseguito dal nostro gruppo (23) ha evidenziato un aumento significativo dell'emoglobina ottenuta con dosi simili di EPO negli stessi pazienti, mentre essi erano trattati

con HDF online Vs HF online. Si deve però considerare che i pazienti, durante il trattamento con HDF riceveranno una dose dialitica superiore, sebbene il protocollo di studio consigliasse un target di Kt/V simile per i due trattamenti.

L'insieme delle osservazioni indicano che, se i pazienti sono ben selezionati e la dose dialitica adeguata e sono assenti carenze di nutrienti che possono influenzare la produzione di eritrociti, l'effetto del flusso sull'anemia è molto minore di quello che studi non controllati possono avere suggerito.

Test di verifica

2) I seguenti vantaggi ottenibili con HDF online vs dialisi tradizionale sono chiaramente documentati per una delle 5 condizioni seguenti:

- a. Maggiore stabilità cardiovascolare con riduzione degli episodi d'ipotensione intradialitica
- b. Correzione dell'anemia, indipendentemente dalla dose dialitica e riduzione della posologia di eritropoietina
- c. Migliore controllo della pressione arteriosa con riduzione della terapia anti-ipertensiva
- d. Migliore controllo dei danni da beta2-microglobulina, con riduzione della necessità d'intervento per sindrome da tunnel carpale
- e. Migliore qualità di vita.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Nutrizione

L'impiego di membrane compatibili e di fluidi più puri, oltre ad una migliore depurazione delle molecole più pesanti ha indotto ad ipotizzare che le metodiche convettive siano capaci d'indurre un migliore stato nutrizionale, esercitato sia mediante un maggiore stimolo dell'appetito, sia mediante l'induzione di un minore stato infiammatorio per una maggiore biocompatibilità e/o un più efficace allontanamento di sostanze flogogene. Non esistono al momento studi prospettici randomizzati con sufficiente potere statistico nei quali gli effetti delle terapie convettive on-line sullo stato nutrizionale sono paragonati a quelli ottenuti con le altre modalità dialitiche (40).

Morbilità e mortalità

Mancano studi prospettici da cui si possa rilevare con accuratezza l'effetto sulla morbilità e mortalità delle terapie convettive.

I dati del registro Lombardo di Nefrologia e Dialisi, pubblicati da Locatelli (17), restano tuttora il più impor-

tante punto di riferimento a questo proposito. Dal suddetto studio epidemiologico, eseguito su 6.298 pazienti in HD e 1082 pazienti trattati con terapie convettive (HF o HDF), si è riscontrato che il rischio relativo di morte di questi ultimi è stato inferiore del 10% ($p=NS$) rispetto a quello dei pazienti trattati con terapie tradizionali.

È interessante osservare che la suddetta riduzione di mortalità ottenuta con le metodiche convettive è stata d'entità simile a quella riportata nell'Hemo Study con l'impiego della dialisi ad alto flusso (8%). Dai dati si potrebbe dedurre, benché sia difficile paragonare i risultati dei due studi condotti con modalità differenti, che le metodiche convettive non riducono la mortalità in misura maggiore della dialisi effettuata con membrane ad alto flusso.

Studio nazionale sulle terapie convettive

È in corso uno studio nazionale multicentrico prospettico, disegnato con l'obiettivo di contribuire ad allargare le conoscenze sugli effetti clinici delle terapie convettive vs quelle tradizionali (41).

Lo studio si propone di arruolare 300 pazienti in trattamento emodialitico stabile.

Disegno dello studio:

Dopo un periodo di run-in di 3 mesi, durante i quali tutti i pazienti ricevono un trattamento diffusivo con membrane a basso flusso, ogni paziente va incontro ad una randomizzazione 1:1 per continuare il suddetto trattamento, oppure per iniziare un trattamento convettivo on-line (50% in HF, 50% in HDF, entrambe in prediluizione). Il protocollo di studio lascia libero ogni Centro di fissare i parametri della composizione chimica del dialisato/infusato secondo la pratica locale, purché tali parametri siano mantenuti simili in tutti i pazienti selezionati nello stesso Centro. La durata consigliata delle sessioni è 4 ore, il eKt/V minimo consigliato è 1.05, secondo le indicazioni del National Cooperative Study e dell'Hemo Study (11, 12).

Lo studio è recentemente iniziato e prevede un periodo d'arruolamento di un anno. Lo studio è aperto a tutti i Centri che eseguono metodiche convettive on-line. (Per altre notizie sullo studio contatta per e-mail convestudy@tiscali.it).

Conclusioni

Le moderne tecnologie hanno reso il trattamento dialitico più agile per gli operatori e più sicuro e confortevole per i pazienti. Esse garantiscono un maggior rispetto della dose dialitica programmata, la riproducibilità dei parametri impostati, anche per trattamenti complessi come quelli convettivi on-line, che un tempo erano appannaggio solo di alcuni Centri. La facilità dei trattamenti ha contribuito certamente alla diffusione delle tecniche dialitiche, consentendo l'agevole utilizzo delle apparecchiature in turni quotidiani multi-

pli anche al di fuori dell'ospedale, in servizi decentrati, garantendo la massima sicurezza dei trattamenti effettuati in tali situazioni (gli incidenti dialitici, un tempo più frequenti sono ora rarissimi). A tali miglioramenti tecnologici molto importanti non ha corrisposto in maniera rilevante il miglioramento della sopravvivenza che è rimasta simile negli ultimi 10 anni. Inoltre, la qualità di vita dei pazienti in dialisi è ridotta, benché alcune terapie di supporto, come quella con eritropoietina, e una maggiore disponibilità di chelanti del fosforo abbiano certamente contribuito a migliorarla.

Benché sia stato uno studio negativo, l'Hemo Study ha dato indicazioni molto probabili sulla convenienza all'impiego di membrane ad alto flusso, con le quali ci si può aspettare una tendenza al miglioramento della sopravvivenza, almeno con gli schemi dialitici ora in uso. I costi di questo cambiamento non dovrebbero essere eccessivi, poiché le membrane ad alto flusso sono reperibili a costi che non modificano sostanzialmente quelli dell'intero trattamento.

È difficile affermare con sicurezza se le metodiche convettive, in particolare quelle on-line, possono offrire un'ulteriore aggiunta di risultati clinici, e a quali categorie di pazienti esse debbano essere riservate. Probabilmente l'HF on-line è la metodica più efficace per il trattamento dell'ipotensione intradialitica mentre HF e HDF on-line sono più indicate nella prevenzione della sindrome del tunnel carpale nei pazienti a rischio (elevata anzianità dialitica, diabete, elevata età anagrafica). A prescindere da indicazioni specifiche, non ancora formulabili per mancanza di dati derivanti da studi idonei, si può ritenere in ogni modo che la tecnologia dell'on-line costituisca un forte stimolo al miglioramento della qualità dei trattamenti, poiché implica l'impiego di membrane più efficienti e compatibili, di liquidi più puri e di tecnologie che garantiscono la massima sicurezza per la sterilità delle macchine e delle soluzioni prodotte. È auspicabile, pertanto, che la costruzione dei moderni reni artificiali debba essere fatta con gli stessi dispositivi di sicurezza e qualità impiegati per la tecnologia on-line, o meglio, che tutti i reni artificiali siano predisposti per eseguire tali trattamenti, quando necessario. In tal modo le apparecchiature dialitiche potranno essere adatte alle esigenze cliniche dei pazienti, e il livello di tensione necessario per migliorare le condizioni di salute e il conforto degli uremici in terapia sostitutiva, ancora non pienamente soddisfacenti, sarà mantenuto più elevato.

Test di verifica

3) Vantaggi documentati dell'emofiltrazione online vs la dialisi tradizionale:

Solo una delle seguenti affermazioni è giusta:

- Miglioramento dello stato nutrizionale con simili valori di Kt/V
- Miglioramento dell'anemia con Kt/V elevati (KT/V >1.2)
- Riduzione degli episodi d'ipotensione e crampi intra-

sessione

d. Miglioramento del quadro lipidico

e. Riduzione della mortalità in pazienti con instabilità cardiovascolare documentata con studi prospettici.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Riassunto

I trattamenti dialitici hanno consentito a pazienti "terminali" di vivere per molti anni. Tuttavia l'aspettativa e la qualità della vita sono considerevolmente ridotte nei pazienti dializzati. Per il suddetto motivo, ogni sforzo per individuare trattamenti alternativi a quelli convenzionali è pienamente giustificato.

Recentemente, l'Hemo Study ha documentato che né l'impiego di membrane ad alto flusso né l'aumento della dose dialitica convenzionale, sono stati in grado di ridurre significativamente la mortalità e la morbilità dei pazienti, sebbene una riduzione della mortalità dell'8% (NS) fu osservata nei pazienti trattati con membrane ad alto flusso vs quelli trattati con basso flusso.

Un problema rilevante è se i trattamenti convettivi possano offrire un effetto protettivo sulla mortalità e morbilità maggiore di quello riscontrato con il trattamento con membrane ad alto flusso. I dati del Registro Lombardo di Nefrologia e Trapianto pubblicati nel 2000 hanno mostrato una maggiore sopravvivenza (RR=90) ed una migliore protezione nei confronti della sindrome del tunnel carpale (RR=0.58; p=0.03), nei pazienti trattati con metodiche convettive (emofiltrazione o emodiafiltrazione) vs pazienti trattati con dialisi diffusiva.

Ad eccezione di una maggiore stabilità cardiovascolare e di una più elevata clearance della β_2 microglobulina data dall'emofiltrazione e dall'emodiafiltrazione online, altri evidenti benefici clinici dovuti ai trattamenti convettivi ad alto flusso non sono stati ancora chiaramente dimostrati.

Nonostante questo, i trattamenti convettivi online, condotti con membrane biocompatibili ad alto flusso e apparecchi ad alta tecnologia che producono acqua ultrapura, offrono al momento la base più adatta per il miglioramento dei risultati clinici in dialisi, specialmente in alcune categorie di pazienti.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Paolo Altieri

Dipartimento Patologia Renale

Azienda Ospedaliera "G. Brotzu"

Via Peretti, 5

09134 Cagliari

e-mail: paltie@tin.it

Bibliografia

1. USRDS Annual Data Report. Survival, mortality and causes of death. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (suppl 2): S151-64.
2. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, et al. Physical symptoms and quality of life in patients with chronic dialysis: results of the Netherlands Cooperative Study on adequacy of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1163-70.
3. Moreno F, Sanz G, Vajardo D, et al. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 335-42.
4. Jofre R, Lopez-Gomez JM, Moreno F, et al. Changes in quality of life after renal transplant. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 93-100.
5. Griva K, Ziegelmann JP, Thompson D, et al. Quality of life and emotional responses in cadaver and living relates renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2204-11.
6. Maier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, et al. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1293-6.
7. Li Z, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. Comparing the urea reduction ratio on the urea product as outcome-based measures of hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 598-605.
8. Depner T, Beck G, Daugirdas J, et al. Lesson from the Hemodialysis (Hemo) Study: an improved measure of the actual hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 142-9.
9. Port FK, Orzol SM, Held PJ. Trends in treatment and survival for hemodialysis patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl 4): S34-8.
10. Locatelli F, Fourque D, Heinburger O, et al. Nutritional status in dialysis patients: a European consensus. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 563-72.
11. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
12. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity: Report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 1981; 305: 1176-81.
13. Locatelli F. Dose of dialysis, convection and haemodialysis outcome - What the Hemo Study doesn't tell us: the European viewpoint. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1061-5.
14. Santoro A, Mancini E, Zucchelli P. The impact of haemofiltration on systemic cardiovascular response. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 2): S49-54.
15. Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, et al. Mixed predilution and postdilution hemodiafiltration compared with traditional infusion modes. *Kidney Int* 2000; 58: 2155-65.
16. Maduell F, del Poro C, Garcia H, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1202-7.
17. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Kidney Int* 1999; 55: 286-93.
18. Cappelli G, Perrone S, Ciuffreda A. Water quality for on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (suppl 5): S12-6.
19. Pontoriero G, Pozzoni P, Andrulli S and Locatelli F. The quality of dialysis water. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (suppl 7): S21-5.
20. Hoenich NA, Levin R. The implication of water quality in hemodialysis. *Semin Dial* 2003; 16: 492-7.
21. Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al. On-line predilution hemofiltration versus ultrapure high-flux hemodialysis: a multicenter prospective study in 23 patients. *Blood Purif* 1007; 15: 169-81.
22. Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al. For the Sardinian Study Group of HF on-line. Predilution haemofiltration - the Second Sardinian multicentre study: comparison between haemodialysis and haemofiltration at the same Kt/V and session times in a cross-over long-term study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1207-13.
23. Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al. Comparison between haemofiltration and haemodiafiltration in a long term prospective cross-over study. *J Nephrol* 2004; in press.
24. The Ebgg Expert Group on Haemodialysis: European Best Practice Guidelines For Haemodialysis. Section IV. Fluid purity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (suppl 7): S45-62.
25. Ledebro I. Predilution hemofiltration: a new technology applied to an old therapy *J Artif Organs* 1995; 18: 735-42.
26. Ganadu M, Altieri P, Bolasco PG, et al. Different profile pressorio in emodialisi ed emofiltrazione on-line: metanalisi di due studi collaborativi prospettici. Abstract Congresso Società Italiana Nefrologia 2003.
27. Van Kuijk WH, Hillion D, Saviou C, Leunissan NKM. Critical role of the extracorporeal blood temperature in hemodynamic response during hemofiltration. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 944-55.
28. Maggiore Q. Blood temperature and vascular stability during hemodialysis and hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Organs* 1982; 28: 523-37.
29. Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C. Removal of small and middle molecules by convective techniques. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 2): S37-44.
30. Santoro A, Mancini E, Zucchelli P. The impact of haemofiltration on systemic cardiovascular response. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 2): S49-54.
31. Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al. Pre-dilution haemofiltration- The Sardinian multicentre study: present and future. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 2): S55-9.
32. Ledebro I. On-line hemofiltration: Old concept- New approach. In: Ronco C, La Greca G, eds.: First International Course on Hemodialysis Technology. Contrib Nephrol. Basel: Karger 2002; 137: 1-6.
33. Pedrini LA, Decristofaro V. On-line mixed haemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control: effect on middle-molecule removal. *Kidney Int* 2003; 64: 1505-13.
34. Druke TB. β_2 -microglobulin and amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 1): S17-24.
35. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, et al. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 16: 111-4.
36. Movilli E, Cancarini GC, Camerini C, Brunori G, Cassamali S, Maiorca R. Epoetin requirement does not depend on dialysis dose when $Kt/N > 1.33$ in patients on regular dialysis treatment with cellulosic membranes and adequate iron store. *J Nephrol* 2003 16(4): 546-51.
37. Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F, et al. Effect of high-flux dialysis in the anemia of hemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1399-409.
38. Lin CL, Huang LL, Yu CC, et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* 2002; 20: 349-66.
39. Wizeman V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 1): S43-8.
40. Basile C. The effect of convection on the nutritional status of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (suppl 7): S46-9.
41. Bolasco PG, Altieri P, Andrulli S, et al. Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 1 (suppl 7): S50-4.