

Lo studio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study): risultati della coorte italiana

G. Pontoriero¹, D. Santoro², A. Messina³, P. Vitiello⁴, A. Tasco⁵, M. Milei⁶, R. Capiferri⁷, R. Bellazzi⁸, A. Flammini⁹, A. Baroni¹⁰, M. Morra¹¹, G. Cappelli¹², S. Mucaria¹³, R. Boggi¹⁴, ME. Amico¹⁵, A. Volzone¹⁶, T. D'Andrea¹⁷, C. Paglionico¹⁸, F. Antonucci¹⁹, R. Ivaldi²⁰, F. Tentori¹, J. Bragg-Gresham²¹, R. Pisoni²¹, V. Andreucci²², F. Locatelli¹

¹ Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale A Manzoni, Lecco

² Ambulatorio Dialisi AMOS srl, Messina

³ Centro di riferimento di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Giacomo in Augusta, Roma

⁴ Casa di Cura Villa Stabia, Castellammare di Stabia (NA)

⁵ U.O. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Scorrano, Scorrano (TE)

⁶ U.O. di Nefrologia e Dialisi Ospedale di Trebisacce, Trebisacce (CS)

⁷ Servizio Dialisi Ospedale "S. Maria Maddalena", Volterra (PI)

⁸ U.O. Nefrologia e Dialisi Ospedale di Vigevano, Vigevano (PV)

⁹ Rendial, Ladispoli (RM)

¹⁰ Servizio di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Zonale Castelli, Verbania-Pallanza (VB)

¹¹ Centro Dialisi Diagnostica Medica SpA, Mercogliano (AV)

¹² U.O. Nefrologia e Dialisi, Az. Ospedaliera Villa Scassi, Genova

¹³ Centro Emodialisi, Valderice (TP)

¹⁴ UO Nefrologia e Dialisi Ospedale Senigallia, Senigallia (AN)

¹⁵ Poliambulatorio "Mater Dei" srl, Bagheria (PA)

¹⁶ Ambulatorio Emodialisi NephroCare Renal Center, Battipaglia (SA)

¹⁷ Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile, Pescara

¹⁸ Centro Dialisi, Ospedale dei Pellegrini, Napoli

¹⁹ Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Maria Del Prato, Feltre (BL)

²⁰ Casa di Cura Madonna del Rimedio, Oristano

²¹ University Renal Research and Education Association (URREA) - Ann Arbor, Mich. - USA

²² Facoltà di Medicina e Chirurgia Università Federico II, Napoli

The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Results of the Italian cohort

Background. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) is an international prospective, longitudinal, observational study examining the relationship between dialysis unit practices and outcomes for hemodialysis (HD) patients in seven developed countries France, Germany, Italy, Spain, United Kingdom, Japan and the United States. Results of the DOPPS in Italy are the subject of this report.

Methods. A national representative sample of 20 dialysis units (21 in Germany) was randomly selected in each of the European DOPPS countries (Euro-DOPPS). In these units, the HD in-center patients were included on a facility census, and their survival rates continuously monitored. A representative sample of incident (269 in Italy, 1553 in the Euro-DOPPS) and prevalent (600 in Italy, 3038 in the Euro-DOPPS) patients was randomly selected

from the census for more detailed longitudinal investigation with regard to medical history, laboratory values and hospital admission.

Results. Comparing the Italian and Euro-DOPPS cohorts we found comparable mean age for prevalent patients (61.4 vs. 59.5 yrs), but incident patients were older in Italy. Italian prevalent patients had less cardiovascular disease, more satisfactory nutritional status and more frequent use of native vascular access. These data were associated with a comparable mortality (15.7 vs. 16.3 deaths/100 patient yrs), but morbidity was lower in Italy. Kt/V levels were comparable in the two cohorts (1.32 vs. 1.37), but 35% of Italian patients showed a Kt/V below the recommended target. Moreover, hemoglobin levels were below 11 g/dL in 60% of Italian patients.

Conclusions. The DOPPS results bring to light several positive aspects and the opportunity for further possible improvements for Italian patients, but at the same time highlight some critical points that could represent a risk for dialysis quality. (*G Ital Nefrol* 2005; 22: 494-502)

KEY WORDS: End-stage renal disease, Cardiovascular risk, Nutritional status, Dialysis dose, Hospitalization, Mortality

PAROLE CHIAVE: Uremia, Rischio cardiovascolare, Stato nutrizionale, Dose di dialisi, Ricoveri, Mortalità

Commento Editoriale

Questa sottoanalisi dello studio DOPPS paragona la mortalità e la morbilità dei pazienti in emodialisi in Italia e negli Stati Uniti. A fronte di una più bassa morbilità cardiovascolare nei pazienti prevalenti italiani rispetto ai pazienti statunitensi, in questi ultimi vi erano migliori risultati sull'efficienza dialitica e sul trattamento dell'anemia, suggerendo che negli Stati Uniti vi sia una aderenza e attenzione ottimali alle Linee Guida.

Introduzione

Vari studi condotti negli anni novanta su dati di registro o singoli centri hanno messo in luce una grande variabilità per quanto riguarda gli *outcome* dei pazienti in dialisi (1-4). In particolare, è stato riportato che il rischio relativo di morte dei pazienti uremici statunitensi è rispettivamente maggiore del 15% e 33% paragonato a quello dei pazienti europei e giapponesi (1). Inoltre, venendo a dati più vicini alla nostra situazione nazionale, anche in uno studio di confronto fra realtà dialitica statunitense e lombarda, è stato dimostrato che, pur correggendo per diverse condizioni di comorbidità, il rischio relativo di morte nei pazienti emodializzati era del 36% più basso in Lombardia rispetto agli USA (2). Tuttavia, dati i limiti dei registri che, per ragioni di costi e laboriosità del completo censimento dei pazienti, raccolgono solo poche informazioni riguardanti pratiche cliniche e caratteristiche individuali dei pazienti, non è possibile stabilire quanto di queste differenze di mortalità siano correlate a variazioni dei fattori di rischio e comorbidità (per esempio, differenti prevalenze di cardiopatie o altre patologie) e quanto siano da attribuire, invece, a variazione delle cure fornite ai pazienti.

Per rispondere ad alcuni di questi limiti, a partire dal

1996, è stato avviato, dapprima negli Stati Uniti e successivamente in cinque delle maggiori nazioni europee (Italia, Germania, Francia, Gran Bretagna, Spagna) ed in Giappone, lo studio DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*). Lo studio DOPPS è stato avviato in modo sincrono, in Italia e nel resto d'Europa, nel giugno 1998, e si è concluso nel novembre 2000. A questa prima fase ne è seguita una seconda, avviata nel 2002, con estensione dello studio ad altre 5 nazioni (Australia, Nuova Zelanda, Canada, Belgio, Svezia). Il DOPPS è uno studio prospettico, osservazionale, dei modelli di pratica clinica e degli *outcome* associati in pazienti affetti da insufficienza renale terminale (IRT) sottoposti a trattamento emodialitico. Mediante un disegno di campionamento casuale dei centri dialisi e dei pazienti dei sette Paesi studiati, lo studio DOPPS ha consentito la raccolta di dati relativi a caratteristiche demografiche, comorbidità, *outcome* clinici e pratiche di trattamento con ampiezza di respiro e definizione di dettaglio mai tentati prima.

L'interesse suscitato in ambito nefrologico dai risultati dello studio DOPPS è stato crescente. Infatti, la corretta interpretazione di questi risultati suggerirà le modifiche da apportare all'attuale pratica clinica per migliorare la qualità di vita e ridurre la morbilità e la mortalità dei pazienti dializzati.

L'*University Renal Research and Education Association* (URREA) è il centro coordinatore dello studio. Un comitato direttivo di nefrologi è stato creato in Europa, in Giappone e negli Stati Uniti (5). Sono responsabili dello studio DOPPS il Dott. Philip Held (URREA, Ann Arbor, Michigan) e il Prof. Friedrich Port (URREA, Ann Arbor, Michigan). Sono responsabili della sezione italiana dello studio il Prof. Francesco Locatelli (Ospedale A. Manzoni, Lecco) e il Prof. Vittorio E. Andreucci (Università Federico II, Napoli). Lo studio è stato condotto con il supporto della Kirin-Amgen Co.

Lo scopo principale dello studio non è quello di paragonare in modo competitivo i risultati del trattamento dialitico nelle differenti nazioni ma, piuttosto, quello di analizzare la variabilità esistente fra i diversi centri dialisi e di individuare il migliore trattamento emodialitico dei pazienti uremici cronici.

In questo lavoro vengono riportati i risultati relativi ai centri partecipanti alla prima fase dello studio DOPPS in Italia, confrontati con i dati complessivi riguardanti i Paesi europei partecipanti allo studio (Euro-DOPPS).

Metodi

Il disegno dello studio DOPPS ed il suo razionale sono stati ampiamente descritti da Young (5) e Port (6).

In breve, mediante campionamento casuale, è stato generato un campione di 20 centri dialisi (21 in Germania) per ognuno dei cinque Paesi europei partecipanti allo studio, per un totale di 101 centri in Europa. I centri dialisi con meno di 25 pazienti in emodialisi cronica sono stati esclusi dallo studio. Negli Stati Uniti e in Giappone sono stati selezionati 142 e 65 centri, rispettivamente. Affinché il campione fosse il più possibile rappresentativo di ciascuna realtà dialitica nazionale, per ogni Paese i centri dialisi venivano stratificati per area geografica e tipo di centro. Dallo studio erano esclusi i pazienti in emodialisi domiciliare ed i pazienti in dialisi peritoneale.

All'inizio dello studio ed ogni quattro mesi durante lo studio (dal 1998 al 2000), in ciascun centro è stato effettuato il censimento generale di tutti i pazienti in emodialisi di età maggiore di 17 anni con raccolta dei principali dati demografici e clinici, quali età, razza, sesso, diabete, durata del trattamento dialitico, e registrazione dei pazienti entrati ed usciti dall'emodialisi con la relativa motivazione. La sopravvivenza di questo gruppo di pazienti è stata monitorata in modo continuo. Al fine di poter esaminare con maggior dettaglio le diverse modalità di pratica clinica in ogni Paese, per ogni centro dialisi è stato selezionato in modo casuale un campione rappresentativo di pazienti dei quali sono stati raccolti i dati clinici e di laboratorio in modo longitudinale. Sono stati così studiati complessivamente, nei sette Paesi, 17245 pazienti. Questo numero comprende sia i pazienti del campione iniziale che i pazienti, selezionati in modo casuale tra i nuovi presi in carico dal centro, che hanno sostituito coloro che lasciavano lo studio.

Lo studio DOPPS ha selezionato in modo casuale due categorie di pazienti emodializzati: i pazienti prevalenti, cioè quelli che all'inizio dello studio erano in trattamento presso ciascun centro da più di 90 giorni, ed i pazienti incidenti, cioè quelli presi in carico da ciascun centro entro i primi 90 giorni dal loro primo trattamento dialitico in assoluto. In media sono stati selezionati 32 pazienti prevalenti per ciascun centro. L'uso di un sistema con numeri di codice ha garantito l'anonimato. Il protocollo di studio preve-

deva la firma di un consenso informato da parte dei pazienti, in accordo con quanto richiesto dai comitati etici locali o nazionali.

I dati su modalità dialitica ed *outcome* sono stati raccolti mediante questionari specifici. In particolare, sono stati raccolti ogni quattro mesi i dati su parametri ematochimici, terapia medica e dialitica, ospedalizzazioni, uso ed eventi relativi all'accesso vascolare, incidenza di nuovi eventi patologici, pazienti che hanno lasciato lo studio. All'inizio dello studio e dopo 12 mesi, è stato completato, in modo indipendente, dal direttore medico del centro e dal caposala un questionario sui modelli di pratica clinica applicati dal centro dialisi. Ad ogni paziente selezionato per lo studio veniva richiesto di compilare un questionario sulla propria qualità di vita all'inizio dello studio e dopo un anno.

Il confronto statistico è stato effettuato fra la media del campione italiano e quella dell'intero Euro-DOPPS mediante regressione lineare mista per le variabili continue e regressione logistica per quelle dicotomiche. L'effetto esplicito dal *clustering* dei centri dialisi sulla stima dell'errore standard è stato affrontato mediante l'uso della procedura delle "*generalized estimating equations*", specificando il *clustering* a livello dei centri, ed una matrice di correlazione intercambiabile. Questo metodo di analisi tiene in considerazione il fatto che pazienti in dialisi presso uno stesso centro tendono ad essere tra loro più simili rispetto a pazienti in dialisi presso centri diversi. Tutte le analisi sono state effettuate usando il programma SAS, versione 8.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) (7).

Risultati

Nelle cinque nazioni europee che hanno partecipato allo studio sono stati selezionati 1.553 pazienti incidenti e 3.038 prevalenti; di essi i pazienti italiani incidenti erano 269, quelli prevalenti 600.

Caratteristiche demografiche

Tra i pazienti incidenti, l'età media degli italiani era significativamente più elevata rispetto all'intero gruppo Euro-DOPPS. Viceversa, nella *coorte* di pazienti prevalenti l'età media era sovrapponibile nei due gruppi. La distribuzione di sesso e cause di insufficienza renale terminale erano sostanzialmente sovrapponibili nelle *coorti* Italiane ed in quelle dell'Euro-DOPPS; unica differenza significativa era la maggiore frequenza di glomerulonefriti come causa di insufficienza renale terminale nei pazienti italiani prevalenti (Tab. I).

Fattori di comorbidità

Tra i pazienti prevalenti, la frequenza dei vari fattori di comorbidità era elevata sia in Italia che nell'Euro-DOPPS, con alcune interessanti differenze. La maggior causa di comorbidità era rappresentata da patologie cardio-vascolari.

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICHE DEI PAZIENTI INCIDENTI E DEI PAZIENTI PREVALENTI IN ITALIA E NELL'EURO-DOPPS

	Pazienti Incidenti		Pazienti Prevalenti	
	Italia (n = 269)	Euro-DOPPS (n = 1.553)	Italia (n = 600)	Euro-DOPPS (n = 3.038)
Età media (anni)	66.1 [†]	61.9	61.4	59.5
Maschi (%)	58.8	60.9	56.7	58.1
Causa IRT (%)				
Diabete	20.1	21.5	11.7	13.6
Ipertensione	13.8	14.4	9.0	9.8
Glomerulonefriti	11.5	12.1	20.7 [†]	15.7
Nefriti interstiziali	3.0	3.1	3.7	4.6
Rene policistico	5.6	7.1	10.3	8.4
Altro	46.0	41.8	44.6	47.9

IRT = insufficienza renale terminale

† p <0.01 per Italia versus Euro-DOPPS, tenendo conto dell'effetto *clustering* di centro

Nella *coorte* Italiana, la frequenza di coronaropatia era significativamente inferiore rispetto all'Euro-DOPPS, soprattutto nelle forme più gravi. In modo analogo, la diagnosi di ipertensione, cardiomegalia, dispnea, edema polmonare e insufficienza cardiaca moderata era significativamente meno frequente in Italia. La diagnosi di ipertrofia ventricolare sinistra era, però, più frequente in Italia (Tab. II). La frequenza di diabete mellito nei pazienti prevalenti era inferiore in Italia (14.5%) rispetto all'Euro-DOPPS (19.0%) (p <0.05). Nello stesso gruppo di pazienti Epatite B e C erano, invece, significativamente più frequenti in Italia (6.3 e 18.6%, rispettivamente) rispetto all'intero Euro-DOPPS (3.9 e 11.6%, rispettivamente) (p <0.01). Per quanto riguarda la frequenza di neoplasie, pneumopatie, sindrome del tunnel carpale, depressione e stato riabilitativo (autonomia nell'alimentazione e nella deambulazione) non si osservavano significative differenze.

Sono stati anche valutati vari parametri nutrizionali, tra cui concentrazioni pre-dialisi di urea, creatinina ed albumina, peso corporeo post-dialisi, *body mass index* (BMI) calcolato a partire dal peso post-dialisi, e *protein catabolic rate* normalizzato (nPCR) calcolato attraverso il modello cinetico dell'urea a due punti (8). I livelli di albumina nei pazienti italiani erano paragonabili all'intero Euro-DOPPS, mentre nPCR, creatinina ed urea erano più elevati. Nei pazienti italiani il BMI era sovrapponibile mentre il peso corporeo era più basso rispetto all'intero Euro-DOPPS (Tab. III). Veniva inoltre determinata la valutazione soggettiva globale modificata (mSGA) dello stato nutrizionale dei pazienti sulla base delle risposte del medico curante a domande sulla perdita di peso e sull'aspetto fisico del paziente e delle risposte del paziente in merito ad appetito, nausea, energia fisica e sensazione di benessere. Con questo metodo di valutazione i pazienti possono essere classi-

TABELLA II - FREQUENZA DI PATOLOGIE CARDIO-VASCOLARI NEI PAZIENTI PREVALENTI IN ITALIA E NELL'EURO-DOPPS

Diagnosi all'inizio dello studio	Italia (%)	Euro-DOPPS (%)
Ipertensione	59.4 [‡]	73.4
Ipertrofia ventricolare sinistra	65.3 [†]	54.9
Cardiomegalia	26.8 [*]	33.6
Dispnea	11.4 [†]	18.9
Edema polmonare	6.7 [‡]	17.2
Cardiopatía coronarica		
grave	7.2 [‡]	16.5
moderata	14.4	15.7
Insufficienza cardiaca		
grave	4.9	7.3
moderata	3.8 [†]	10.4
Insuff. cerebrovascolare		
grave	8.2	8.6
moderata	3.8	4.6
Arteriopatia oclusiva		
grave	8.9	10.8
moderata	9.4	11.0

*p <0.05, †p <0.01, ‡p <0.0001 per Italia versus Euro-DOPPS, tenendo conto dell'effetto *clustering* di centro.

TABELLA III - STATO NUTRIZIONALE NEI PAZIENTI PREVALENTI IN ITALIA E NELL'EURO-DOPPS

	Italia	Euro-DOPPS
Urea (mg/dL)	161.8†	150.7
Creatinina (mg/dL)	9.8†	9.3
Albumina (g/dL)	3.98	3.92
nPCR (g/kg/die)	1.14†	1.10
Peso (kg)	63.9†	65.7
BMI (kg/m ²)	23.6	23.8
Moderatamente denutrito # (%)	15.1	13.5
Gravemente denutrito # (%)	3.2*	5.2

nPCR = *normalized Protein Catabolic Rate*; BMI = *Body Mass Index*; # Valutazione soggettiva modificata

*p <0.05, † p <0.01 per Italia versus Euro-DOPPS, tenendo conto dell'effetto clustering di centro.

ficati in tre categorie: normali, moderatamente malnutriti e gravemente malnutriti (9). La malnutrizione grave era significativamente meno frequente nel campione italiano rispetto all'intero Euro-DOPPS (Tab. III).

Il controllo del metabolismo calcio-fosforo valutato mediante i livelli plasmatici di calcio (9.6 vs 9.5 mg/dL), fosforo (5.3 vs 5.9 mg/dL) e paratormone (252.8 vs 245.2 pg/mL) era mediamente sovrapponibile nei pazienti prevalenti italiani rispetto all'Euro-DOPPS.

Per quanto riguarda il controllo dell'anemia, i valori di emoglobina ed ematocrito non differivano mediamente tra Italia (10.7 g/dL e 32.3%, rispettivamente) ed Euro-DOPPS (10.7 g/dL e 32.4%) nei pazienti prevalenti. Tuttavia, solo il 39.3% dei partecipanti allo studio in Italia presentavano livelli di Hb >11.0 g/dL, come suggerito dalle *European Best practice Guidelines* e dalle linee guida italiane per il trattamento dell'anemia. Inoltre, tra i pazienti che presentavano un'adeguata correzione dell'anemia, il 20.2% aveva un Hb >12.0 g/dL, cioè superiore al range di correzione (11-12 g/dL) stabilito dalle linee guida italiane.

Accesso vascolare

Analizzando i pazienti prevalenti all'inizio dello studio, il tipo di accesso vascolare utilizzato per il trattamento dialitico era diverso nei due gruppi. L'uso di fistole artero-venose era significativamente più frequente in Italia (89%) rispetto al gruppo Euro-DOPPS (79%) (p<0.0001). Viceversa, innesti sintetici venivano utilizzati più frequentemente nel gruppo Euro-DOPPS (10%) rispetto all'Italia (5%) (p <0.01). Nessuna differenza significativa veniva riscontrata nell'uso di cateteri venosi centrali in Italia rispetto all'intero Euro-DOPPS (6% e 10% dei casi, rispettivamente). Il monitoraggio dell'accesso vascolare veniva eseguito clinicamente, sia in Italia che nel resto dell'Euro-DOPPS nella maggior parte dei centri (80 e 74%, rispettivamente); meno frequente era invece il ricorso in Italia al

TABELLA IV - CARATTERISTICHE DEL TRATTAMENTO EMODIALITICO IN ITALIA E NELL'EURO-DOPPS NEI PAZIENTI IN DIALISI TRISETTAMANALE DA ALMENO UN ANNO

	Italia	Euro-DOPPS
Kt/V prescritto	1.43	1.37
Kt/V somministrato (double pool)	1.22	1.24
Kt/V somministrato (single pool)	1.32	1.37
% pazienti con Kt/V single pool <1.2	35	31
Durata seduta ED (min)	220†	234
Flusso sangue (mL/min)	305	295
Superficie filtro (m ²)	1.52	1.58
Volume del paziente (L)	36.5†	38.4

† p <0.01 per Italia versus Euro-DOPPS, tenendo conto dell'effetto clustering di centro

monitoraggio della pressione venosa (50% in Italia e 75% nell'Euro DOPPS, p <0.01). La misurazione del flusso sanguigno e il monitoraggio doppler dell'accesso vascolare venivano praticati in Italia nel 45 e 25% dei centri rispettivamente e non era significativamente diverso da quello degli altri centri europei.

Dose dialitica

Per evitare incertezze nella valutazione dei dati di depurazione dialitica dovuti alla presenza di una diuresi residua, i dati relativi a prescrizione e somministrazione del trattamento emodialitico sono stati analizzati solo per i pazienti in trattamento sostitutivo trisettimanale da almeno un anno. La superficie di membrana e il flusso sangue prescritti in Italia erano sovrapponibili a quelli prescritti nell'Euro-DOPPS, mentre la durata media delle sedute dialitiche era significativamente più breve. Il volume medio di distribuzione dell'urea era, però, più basso nei pazienti italiani rispetto all'intero Euro-DOPPS. Di conseguenza, nonostante la più breve durata del trattamento emodialitico, non si osservavano significative differenze per quanto riguarda la dose di dialisi somministrata (Tab. IV). Il 35% dei partecipanti in Italia ed il 31% di quelli Euro-DOPPS riceveva una dose di dialisi inferiore a quella raccomandata dalle DOQI *guidelines* (Kt/Vsp <1.2) (10).

Personale di dialisi

A completamento dell'analisi delle modalità di pratica clinica, in un sottogruppo di centri rappresentativi del gruppo totale (n = 19 in Italia, n = 95 nel gruppo Euro-DOPPS), veniva analizzato il rapporto tra paziente e lo staff della dialisi mediante il questionario sui modelli di pratica clinica del centro. La percentuale di pazienti che aveva contatti con il proprio medico con frequenza ≥1 settimana era significativamente maggiore nell'intero gruppo Euro-DOPPS rispetto all'Italia (74 vs 53%, rispettivamente), dove questo

TABELLA V - TASSI DI OSPEDALIZZAZIONE E DURATA DEI RICOVERI SECONDO LE CAUSE DI RICOVERO

	Ospedalizzazione (ricoveri per 100 anni paziente)		Durata ricoveri (giorni per 100 anni paziente)	
	Italia	Euro-DOPPS	Italia	Euro-DOPPS
Totale	51.4†	73.2	525*	713
Cardiovascolare	10.4	11.4	33*	104
Infezioni	3.8	6.1	52	80
Accesso vascolare	8.2*	13.6	61	95

* $p < 0.05$, † $p < 0.001$ per Italia *versus* intero Euro-DOPPS, tenendo conto dell'effetto *clustering* di centro

contatto è più spesso gestito secondo necessità (31% dei pazienti italiani).

Le ore di interazione paziente/personale erano paragonabili (1.7 vs 2.0) nei due gruppi così come paragonabile era il tasso di personale infermieristico specializzato (76 vs 78%).

Morbilità e mortalità

Nell'analisi della mortalità sono stati inclusi tutti i pazienti in trattamento dialitico presso i centri partecipanti allo studio DOPPS. In totale, sono stati iscritti 2659 anni-paziente in Italia e 12504 anni-paziente nel gruppo Euro-DOPPS. Sono stati registrati 418 decessi in Italia e 2037 nel gruppo Euro-DOPPS, pari a 15.7 e 16.3 decessi per 100 anni paziente, rispettivamente. Il tasso di mortalità risultava quindi sostanzialmente uguale in Italia e nell'Euro-DOPPS.

Viceversa, per quanto riguarda la morbilità, espressa in termini di numero e durata dei ricoveri, differenze significative venivano riscontrate in Italia rispetto all'Euro-DOPPS. Su un totale di 597 anni-paziente venivano registrati 307 ospedalizzazioni, pari a 51.4 ricoveri per 100 anni-paziente. Questo tasso di ospedalizzazione era significativamente inferiore rispetto a quello registrato per il gruppo Euro-DOPPS (73.2 ricoveri per 100 anni-paziente). Anche la durata dei ricoveri era significativamente più breve in Italia: venivano registrati 3135 giorni di ricovero, pari a 525 giorni per 100 anni-paziente, contro i 713 giorni per 100 anni-pazienti dell'intero Euro-DOPPS (Tab. V). Le patologie cardiovascolari sono causa in Italia di un numero di ricoveri paragonabile a quello dell'intero gruppo europeo; ma la durata dei ricoveri è significativamente più breve. Al contrario i ricoveri per l'accesso vascolare sono significativamente meno frequenti in Italia ma la loro durata è sovrapponibile a quella dell'Euro-DOPPS (Tab. V).

Discussione

Le caratteristiche demografiche dei pazienti prevalenti italiani sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle del gruppo Euro-DOPPS.

L'analisi dei risultati dello studio DOPPS suggerisce una differenza geografica nella distribuzione dell'età dei pazienti ad inizio dialisi. Infatti, l'unica differenza significativa osservata dal punto di vista demografico era l'età media dei pazienti incidenti che era più avanzata in Italia. Questo è in parte spiegato dalla maggiore longevità della popolazione in Italia, dove la proporzione di cittadini con età ≥ 65 anni è maggiore rispetto a quella degli altri Paesi Europei partecipanti nell'Euro-DOPPS (11). Un altro fattore che potrebbe contribuire all'età più avanzata dei pazienti incidenti italiani è una diversa politica nel porre nuovi pazienti in dialisi nelle diverse nazioni europee. Un recente *report* del registro ERA-EDTA ha messo in evidenza in nove nazioni europee un *trend* comune d'incremento dell'incidenza di trattamento sostitutivo (mediamente 4.8% per anno), durante il decennio 1990-1999, dovuto soprattutto alle classi d'età più anziane. La stessa analisi, tuttavia, ha riportato una sensibile differenza tra i paesi esaminati nell'incidenza di trattamento sostitutivo, soprattutto per le classi di età superiori a 65 anni. Gli Autori argomentano che questa disomogenea distribuzione di incidenza per quanto riguarda i pazienti più anziani può essere principalmente imputata alle diverse modalità con cui i pazienti vengono inviati agli specialisti nefrologi ed alla diversa disponibilità del trattamento dialitico (12). In effetti, una diversità nell'incidenza e nella prevalenza di trattamento sostitutivo renale è stata evidenziata in Paesi con diversa organizzazione del sistema sanitario. Nei Paesi in cui la dialisi è garantita prevalentemente da centri pubblici (per esempio il Regno Unito) si osserva una più bassa incidenza e prevalenza di trattamento sostitutivo ed una tendenza a favorire trattamenti a più basso costo, come dialisi peritoneale, emodialisi domiciliare e trapianto. Viceversa, nei Paesi in cui il trattamento dialitico è garantito da un sistema di tipo misto pubblico-privato (per esempio Italia, Germania, Francia e Spagna) o privato (per esempio gli Stati Uniti) incidenza e prevalenza di trattamento sostitutivo sono complessivamente più elevati e viene preferito il trattamento dialitico extracorporeo (13). L'Italia è uno dei Paesi europei con il più alto tasso di pazienti incidenti e prevalenti in trattamento sostitutivo (14); questo testimonia una bassa sele-

zione dei pazienti che, indipendentemente da età e fattori di comorbidità, vengono posti in trattamento sostitutivo quando se ne presenti la necessità clinica. Sulla base di queste osservazioni e dei criteri di selezione dello studio DOPPS, che escludevano i pazienti in trattamento domiciliare, possiamo ipotizzare che l'elevato tasso d'accettazione di pazienti al trattamento dialitico extracorporeo, soprattutto nelle classi più anziane, abbia portato all'età più avanzata osservata tra i pazienti incidenti in Italia rispetto all'Euro-DOPPS.

Una più bassa prevalenza di patologie cardiovascolari ed un miglior stato nutrizionale sono stati dimostrati nei pazienti italiani rispetto a quelli del gruppo Euro-DOPPS. Questi risultati sembrano essere indipendenti dalla depurazione dialitica somministrata nei due gruppi. Infatti, nonostante la durata media delle sedute di dialisi fosse più breve in Italia, dove i pazienti presentano un peso corporeo inferiore, la dose di dialisi somministrata era sovrapponibile nei due gruppi.

Una considerazione a parte merita il tipo di accesso vascolare utilizzato. Un'ampia variabilità del tipo di accesso vascolare utilizzato è stata precedentemente riportata sia tra i vari Paesi partecipanti nello studio DOPPS (15, 16) sia nell'ambito di una stessa nazione (17). L'uso di fistole artero-venose (FAV) è significativamente più frequente in Italia rispetto agli Stati Uniti (15). Questi dati sono confermati dai nostri risultati, che dimostrano una maggior percentuale di pazienti prevalenti italiani che utilizzano FAV rispetto al gruppo Euro-DOPPS. Non si sono osservate differenze significative nella distribuzione di fattori, come sesso femminile, età, vasculopatia periferica, diabete che normalmente riducono la probabilità di creare una FAV (15). Il maggior uso di FAV in Italia può essere in parte spiegato dal ruolo svolto dai nefrologi italiani che nella gran parte dei casi si prendono cura di organizzare e confezionare personalmente l'accesso vascolare dei pazienti (15, 18) al fine (a) di ridurre i tempi d'attesa, (b) di adeguare la procedura chirurgica alle condizioni comorbili ed al letto vascolare del paziente e, soprattutto, (c) di tentare di dotare tutti i pazienti di una fistola con vasi nativi. Lo studio DOPPS ha messo tuttavia in evidenza che anche in Italia un'elevata percentuale di pazienti (38%) inizia il trattamento dialitico con un catetere venoso centrale (15). Questo può comportare maggiori rischi di morbidità e mortalità dei pazienti, di inadeguata dose di dialisi e d'insuccesso nel confezionamento di un accesso vascolare permanente con vasi nativi. Sono vari i fattori clinici ed organizzativi che possono ostacolare l'uso di un accesso vascolare permanente ad inizio dialisi; non vi è dubbio, tuttavia, che un fattore importante è il tardivo invio dei pazienti con IRT alle cure del nefrologo (19).

Il maggior utilizzo di FAV ed il minor uso di protesi vascolari possono spiegare le meno frequenti ospedalizzazioni in Italia rispetto all'Euro-DOPPS per morbidità dell'accesso vascolare. Un altro fattore di minore ospeda-

lizzazione dei pazienti Italiani può essere il miglior stato nutrizionale osservato in questo gruppo. È ben nota, infatti, la correlazione tra malnutrizione e morbidità nei pazienti in emodialisi (9). Il minor numero di giorni d'ospedalizzazione osservato in Italia può anche essere in parte spiegato dalla minore frequenza di patologie cardio-vascolari.

La mortalità osservata nei pazienti Italiani non era tuttavia diversa da quella del gruppo Euro-DOPPS.

Una volta evidenziati i risultati positivi nei pazienti dializzati nei centri italiani, appare evidente che alcuni cambiamenti devono essere apportati alle modalità dialitiche attualmente applicate nei nostri centri.

Innanzitutto, il 35% dei pazienti della coorte Italiana riceve una dose di dialisi inferiore a quella raccomandata dalle linee guida DOQI. Questa percentuale di pazienti "sottodializzati" è anche maggiore se applichiamo le linee guida della Società Italiana di Nefrologia che prescrivono un $Kt/V \geq 1.3$ (20). La percentuale relativamente alta di pazienti che ricevono una dose insufficiente di dialisi non è da attribuire ad una prescrizione dialitica inadeguata; la dose di dialisi media prescritta è infatti di 1.44. Il mancato raggiungimento del Kt/V prescritto può essere in parte spiegato dalla durata media delle sedute dialitiche (significativamente minore in Italia rispetto all'Euro-DOPPS) che riduce il margine di sicurezza per una adeguata terapia dialitica. Non bisogna dimenticare che una dialisi adeguata non si limita ad un elevato indice di depurazione, ma comprende il raggiungimento del peso secco ed un soddisfacente controllo dei valori pressori. Dai dati DOPPS emerge quindi la necessità di una maggiore attenzione al rischio di dialisi inadeguata quando si riduce la durata del trattamento dialitico, magari per rispondere alle richieste del paziente o ad esigenze di tipo economico (riduzione dei costi per il personale).

Va considerato, infine, che la minor durata delle sedute dialitiche ed il minor numero di giorni di ospedalizzazione possono trovare in parte spiegazione nella spinta al risparmio economico che ha caratterizzato l'ambiente sanitario italiano negli ultimi anni. Mentre un'attenta gestione delle risorse economiche è indispensabile, in considerazione dell'aumento dell'età media della popolazione dialitica e dei costi delle nuove tecnologie e dei farmaci, l'estremizzazione potrebbe portare ad un peggioramento della qualità dell'assistenza. Ricordiamo che in Italia la spesa sanitaria pubblica (6.3% del PIL) è relativamente contenuta; si spende in sanità più della Spagna (5.4% del PIL) e come la Gran Bretagna (6.3% del PIL) ma meno di Francia (7.2% del PIL) e Germania (8.0% del PIL) (21).

Particolare attenzione deve essere posta dai nefrologi Italiani al trattamento dell'anemia in corso di insufficienza renale. Tra la fine del 1998 e l'inizio del 1999 (periodo a cui si riferiscono i dati riportati sui livelli di emoglobina), il 60% dei partecipanti allo studio DOPPS in Italia presentava un'insufficiente correzione dello stato anemico rispetto a quanto raccomandato dalle linee guida italiane. Va tutta-

via sottolineato che la situazione della correzione dell'anemia nell'uremico in dialisi ha presentato una positiva evoluzione nel tempo. I dati del DOPPS mostrano infatti che, mentre nel 2000 i livelli medi di Hb in Italia erano uguali a 10.8 g/dL (22), nel 2002/3 (DOPPS fase II) erano aumentati a 11.3 g/dL (23).

Concludiamo la nostra analisi con l'auspicio che i risultati di questa prima fase del DOPPS (solo in piccola parte riportati in questo articolo) ed i suoi sviluppi nella seconda fase possano contribuire anche in Italia a migliorare la qualità dei risultati della terapia dialitica degli uremici cronici.

Riassunto

Introduzione. Il DOPPS è uno studio osservazionale, prospettico e longitudinale che esamina le correlazioni fra le pratiche dei centri dialisi ed i risultati clinici per i pazienti emodializzati in sette nazioni: Francia, Germania, Italia, Spagna, Inghilterra, Giappone e Stati Uniti. I risultati del DOPPS in Italia sono oggetto di questo studio.

Metodi. Un campione nazionale rappresentativo di 20 centri dialisi (21 in Germania) è stato selezionato in modo casuale in ciascuno dei Paesi europei partecipanti al DOPPS (Euro-DOPPS). Tutti i pazienti emodializzati di questi centri sono stati registrati in un censimento e la loro sopravvivenza monitorata nel tempo. Un campione rappresentativo di pazienti incidenti (269 in Italia, 1553 nell'Euro-DOPPS) e prevalenti (600 in Italia, 3038 nell'Euro-DOPPS) è stato selezionato in modo casuale dal censimento di ciascun centro per una più dettagliata indagine riguardo la storia clinica, gli esami di laboratorio ed i ricoveri.

Risultati. Confrontando le *coorti* Italiana ed Euro-DOPPS, abbiamo osservato una età media sovrapponibile per i pazienti prevalenti (61.4 vs 59.5 anni); ma i pazienti incidenti erano più anziani in Italia. I pazienti prevalenti ita-

liani avevano meno patologie cardiovascolari, un più soddisfacente stato nutrizionale ed usavano più frequentemente un accesso vascolare nativo. Questi dati si associavano ad una mortalità sovrapponibile (15.7 vs 16.3 decessi/100 anni paziente) ma la morbilità era più bassa in Italia. I livelli di Kt/V erano simili nelle due coorti (1.32 vs 1.37) ma il 35% dei pazienti italiani aveva un Kt/V inferiore al target raccomandato. Inoltre, 60% dei pazienti italiani avevano livelli di emoglobina inferiori a 11 g/dL.

Conclusioni. I risultati del DOPPS portano alla luce diversi aspetti positivi e l'opportunità di ulteriori possibili miglioramenti per i pazienti italiani ma allo stesso tempo evidenziano alcuni punti critici che potrebbero rappresentare un rischio per la qualità della dialisi.

Ringraziamenti

Gli Autori intendono esprimere la propria gratitudine e riconoscenza ai coordinatori dello studio, ai direttori medici ed allo staff medico ed infermieristico dei centri dialisi che hanno partecipato in Italia allo studio DOPPS, senza il cui impegno e dedizione questo lavoro non sarebbe stato possibile. Un particolare ringraziamento va inoltre allo staff della Quintiles Srl che ha curato l'organizzazione e la logistica dello studio. Per finire, il ringraziamento più sentito va ai pazienti dei centri coinvolti in Italia nello studio DOPPS.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Giuseppe Pontoriero

U.O. di Nefrologia e Dialisi

Ospedale "Alessandro Manzoni"

Via Dell'Eremo, 9/11

23900 Lecco

e-mail: g.pontoriero@ospedale.lecco.it

Bibliografia

- Held PJ, Brunner F, Odaka M, et al. Five-year survival for end-stage renal disease patients in the United States, Europe, and Japan, 1982 to 1987. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 451-7.
- Marcelli D, Stannard D, Conte F, et al. ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. *Kidney Int* 1996; 50: 1013-8.
- McClellan WM, Flanders WD, Gutman RA. Variable mortality rates among dialysis treatment centers. *Ann Intern Med* 1992; 117: 332-6.
- Owen WF, Jr., Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-6.
- Young EW, Goodkin DA, Mapes DA, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): an international hemodialysis study. *Kidney Int* 2000; 57: S74-81.
- Port FK, Wolfe RA, Held PJ, Young EW. Random sample (DOPPS) versus census-based (registry) approaches to kidney disease research. *Blood Purif* 2003; 21: 85-8.
- SAS Institute Inc. *STAT User's guide*. SAS Institute Inc., 1999: 1452.
- Depner TA, Daugirdas JT. Equations for normalized protein catabolic rate based on two-point modeling of hemodialysis urea kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 780-5.
- Pifer TB, McCullough KP, Port FK, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002; 62: 2238-45.
- NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis ade-

- quacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl 3): S15-66.
11. World Health Organization Regional Office for Europe <http://www.euro.who.int/countryinformation> Accesso dicembre 2003.
 12. Stengel B, Billon S, van Dijk PC, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1824-33.
 13. Horl WH, de Alvaro F, Williams PF. Healthcare systems and end-stage renal disease (ESRD) therapies--an international review: access to ESRD treatments. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl 6): S10-5.
 14. Locatelli F, Pontoriero G, Del Vecchio L, Conte F. Technical-economic management models in dialytic treatment: an evolving reality. The Italian experience. *J Nephrol* 2000; 13 Suppl 3: S20-7.
 15. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002; 61: 305-16.
 16. Rayner HC, Pisoni RL, Gillespie BW, et al. Creation, cannulation and survival of arteriovenous fistulae: data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2003; 63: 323-30.
 17. Young EW, Dykstra DM, Goodkin DA, et al. Hemodialysis vascular access preferences and outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2002; 61: 2266-71.
 18. Bonucchi D, D'Amelio A, Capelli G, Albertazzi A. Management of vascular access for dialysis: an Italian survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2116-8.
 19. Ravani P, Marcelli D, Malberti F. Vascular access surgery managed by renal physicians: the choice of native arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1264-76.
 20. Alloatti S, Basile C, Bosticardo GM, et al. Linee Guida sulla quantificazione della dose dialitica. *G Ital Nefrol* 1999; 16: 22-6.
 21. Organization for Economic Co-operation and Development. http://www.oecd.org/topic/0,2686,en_2649_37407_1_1_1_1_37407,00.html. Accesso dicembre 2003.
 22. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anemia and associated morbidity and mortality among hemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121-32.
 23. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 94-111.