

I TRATTAMENTI CONVETTIVI RIDUCONO SIGNIFICATIVAMENTE MORBILITÀ E MORTALITÀ?

C. Manzoni, A. Cavalli, G. Pontoriero, S. Di Filippo, F. Locatelli

Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Ospedale "A. Manzoni", Lecco

Do convective treatments significantly reduce morbidity and mortality?

Standard hemodialysis is a far from ideal treatment for uremia since the morbidity and mortality of patients on hemodialysis are still significantly higher than those of non-hemodialyzed subjects with similar demographic characteristics. Because it has been suggested that the cause could lie in the inadequate removal of "middle molecules" by standard hemodialysis, two alternative treatments have been proposed: high-efficiency hemodialysis and high-flux hemodialysis.

The 2002 results of the HEMO study showed that both these treatments are associated with a non-significant reduction in the relative risk of death (4% and 8%, respectively). The MPO study, which – unlike the HEMO study – enrolled only incident cases and not did not allow reuse of dialyzers, evaluated the mortality rate with high-flux and low-flux hemodialysis in a sicker population, i.e., patients with hypoalbuminemia, and showed a significant reduction in the relative risk of death especially in patients with diabetes.

In an attempt to define the clinical impact of hemodiafiltration, some of the efficacy data from clinical studies are reviewed in light of a number of factors that may be related to the high mortality among hemodialysis patients.

The current state of affairs suggests it is reasonable to prefer high-flux hemodialysis in sicker patients, especially diabetics. Moreover, the use of ultrapure dialysis fluid is recommended to reduce chronic inflammation and its consequences. (G Ital Nefrol 2009; 26 (Suppl. S45): S16-9)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Trattamenti convettivi, high-flux emodialisi, Mortalità

PAROLE CHIAVE:

Convective treatments, high-flux hemodialysis, Mortality

✉ Indirizzo dell'Autore:

Dr.ssa Celestina Manzoni
Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Ospedale "A. Manzoni"
Via dell'Eremo, 9/11
23900 Lecco
e-mail: f.locatelli@ospedale.lecco.it

L'uremia è una condizione patologica causata dalla ritenzione di "tossine" normalmente eliminate dal rene.

Scopo della terapia dialitica, oltre a correggere la ritenzione idrosodica e gli squilibri elettrolitici ed acido-base, è principalmente rimuovere tali "tossine", delle quali l'urea, una piccola molecola, è assunta come marker e la cui cinetica è universalmente accettata come il miglior modello per prescrivere e controllare la terapia dialitica erogata.

Pur se l'importanza della dialisi come terapia salvavita è fuori discussione e nonostante gli enormi progressi tecnologici realizzati, l'emodialisi standard presenta ancora grossi limiti, considerando che morbilità e mortalità dei pazienti in trattamento emodialitico cronico continuano ad essere estremamente elevate. Anche se non può essere trascurato l'effetto determinato dal venir meno di qualsiasi selezione nell'ammissio-

ne al trattamento, con conseguente avvio all'emodialisi di pazienti di età sempre più avanzata e affetti da gravi comorbilità, la causa principale dell'elevata morbilità e mortalità dei pazienti emodializzati è generalmente identificata nell'inadeguata rimozione di "medie molecole". Questa ipotesi ha portato all'introduzione, quasi venti anni fa, di due metodi alternativi all'emodialisi standard: l'*high-efficiency* emodialisi (1) e l'*high-flux* emodialisi (2).

Utilizzando membrane *low-flux* di più ampia superficie rispetto all'emodialisi *standard*, l'*high-efficiency* emodialisi aumenta la clearance *in vitro* della vitamina B12 (peso molecolare 1355 Daltons, considerata il *marker* per le medie molecole) di circa il 50% e la *clearance* dell'urea di circa il 30%. L'*high-flux* emodialisi utilizza membrane ad elevata permeabilità che aumentano ulteriormente la clearance *in vitro* della vitamina

B12 ed inoltre rimuovono soluti di più elevato peso molecolare come la beta-2-microglobulina (11.8 kDa).

I risultati dell'*HEMO study* (3), un importante trial randomizzato volto a verificare i vantaggi dell'emodialisi *high-efficiency* ed *high-flux* rispetto all'emodialisi standard, hanno tuttavia dimostrato:

- 1) una maggior rimozione dell'urea determina una riduzione del rischio relativo di mortalità solo del 4% e non statisticamente significativa;
- 2) l'*high-flux* emodialisi determina una non statisticamente significativa riduzione della mortalità dell'8%.

Questi risultati, se conclusivi, potrebbero suggerire l'esistenza di un "effetto plateau" per quanto è possibile conseguire in termini di mortalità con l'emodialisi erogata con ritmo trisettimanale.

Numerose critiche sono state sollevate riguardo al disegno dell'*HEMO study*. Fra queste: l'arruolamento di pazienti prevalenti piuttosto che incidenti; il riutilizzo dei filtri che già presentavano un basso coefficiente di ultrafiltrazione; l'impiego di membrane *high-flux* in emodialisi anziché in emodiafiltrazione *online* (HDF).

Al momento della pubblicazione dei risultati dell'*HEMO study* in Europa era in corso l'*MPO study* (4) il cui obiettivo principale, analogamente a quello di un braccio dell'*HEMO study*, era confrontare il tasso di mortalità nei pazienti uremici trattati con emodialisi *high-flux* o *low-flux*. Riguardo ai primi due aspetti criticati nell'*HEMO study*, l'*MPO study* ha arruolato solo pazienti incidenti così da evitare ogni effetto di *carry over* del trattamento precedente su quello in studio e la selezione dei pazienti sopravvissuti alla mortalità precoce; inoltre, il riutilizzo dei filtri non era consentito. L'*MPO study* è stato inoltre espressamente disegnato per includere una popolazione clinicamente più compromessa, che potrebbe teoricamente maggiormente beneficiare del trattamento con l'emodialisi *high-flux*, ovvero pazienti con bassi livelli di albuminemia, intesi come marker di comorbidità.

I risultati dell'*MPO study* (JASN 2008 in press) dimostrano per i pazienti ipoalbuminemici in *high-flux* emodialisi un beneficio sulla sopravvivenza con una riduzione significativa del rischio relativo di mortalità. Il massimo beneficio sembra osservarsi nei pazienti affetti da diabete mellito, patologia notoriamente associata ad una prognosi peggiore e la cui incidenza nei pazienti che iniziano la terapia sostitutiva emodialitica è in crescita in tutti i paesi del mondo.

Per quanto attiene il terzo motivo di critica dell'*HEMO study*, ossia l'impiego di membrane *high-flux* in emodialisi piuttosto che in emodiafiltrazione *online*, si può cercare di definire l'impatto clinico di quest'ultima metodica passando in rassegna i risultati di alcuni studi clinici che ne hanno valutato gli effetti sui principali fattori che possono essere correlati all'eleva-

ta mortalità dei pazienti emodializzati.

L'iperfosforemia è stata associata con un aumentato rischio di mortalità. Zehnder ha confrontato la clearance del fosforo in 16 pazienti trattati con *high-flux* emodialisi per una settimana e, nella settimana successiva, con online emodiafiltrazione. I risultati suggeriscono che l'HDF aumenta la clearance del fosforo e le conclusioni degli Autori sono che l'HDF dovrebbe essere considerata un'opzione terapeutica aggiuntiva per i pazienti emodializzati con iperfosforemia non controllata con dieta e farmaci (5). Tuttavia, a causa della sua breve durata, questo studio non dà informazioni relative alla possibile differenza nei livelli di fosforemia predialitica dei due trattamenti nel lungo periodo.

L'anemia, insieme all'ipertensione arteriosa, rappresenta la principale causa di ipertrofia ventricolare sinistra. Maduell et al. (6) hanno valutato la differenza fra HDF a bassa efficienza (volume medio di reinfusione 4L/seduta), in cui l'entità della convezione è simile a quella dell'emodialisi *high-flux*, e HDF *online* (volume medio di reinfusione 22L/seduta) in 37 pazienti nell'arco di tempo di un anno. Il risultato più interessante è che l'HDF *online* consente una miglior correzione dell'anemia con più basse dosi di eritropoietina, per la maggior rimozione di medie molecole inibenti l'eritropoiesi, sebbene non possa essere escluso il ruolo della miglior qualità microbiologica del dialisato, legata al trattamento *online*. Questa possibilità è suggerita dai risultati di uno studio di Schiffel et al. (7) che supporta l'ipotesi che l'uso di un dialisato ultrapuro riduca le dosi di eritropoietina richieste per mantenere i livelli di emoglobina, in conseguenza di una riduzione di processi infiammatori sistemici.

Prevenire l'ipotensione intradialitica è molto importante, oltre che per erogare la dose dialitica adeguata, anche per poter raggiungere il peso secco del paziente ed evitare l'ipertensione arteriosa, conseguente al sovraccarico di liquidi.

Uno studio retrospettivo di Pizzarelli et al. (8) ha confrontato l'*online* HDF con l'emodialisi *low-flux* dimostrando che l'HDF determina una migliore stabilità cardiovascolare.

Anche uno studio prospettico randomizzato di Lin et al. (9) ha trovato che l'HDF *online* è caratterizzata da una migliore stabilità emodinamica. Centoundici pazienti erano randomizzati in quattro gruppi, trattati con HDF *online* o emodialisi *high-flux* con diversa frequenza: emodialisi *high-flux* tre volte a settimana (gruppo 1); HDF una volta ed emodialisi *high-flux* due volte a settimana (gruppo 2); HDF due volte ed HD *high-flux* una volta a settimana (gruppo 3); HDF tre volte a settimana (gruppo 4). La frequenza di episodi di ipotensione sintomatica era minore quando era maggiore la frequenza di HDF *online*. È interessante notare che nei pazienti trattati più frequentemente con HDF *online*, si

osservava una più elevata natremia predialitica; ciò suggerisce che una ridotta rimozione sodica durante HDF fosse, almeno in parte, responsabile della migliore stabilità cardiovascolare. Lo stesso vale per i risultati di Maduell et al. (6).

In accordo con l'osservazione originale di Maggiore (10) un'ipotesi alternativa per spiegare la migliore stabilità cardiovascolare durante HDF *online* è stata suggerita da Donauer et al. (11). Essi trovarono che, nonostante l'impostazione di un'identica temperatura del dialisato e del liquido di reinfusione, il sangue restituito al paziente era più freddo durante HDF *online* che durante emodialisi. L'impiego in emodialisi di un dialisato più freddo, per conseguire lo stesso bilancio termico, portava ad una ridotta incidenza di ipotensioni sintomatiche, simile a quella osservata durante HDF.

Per determinare l'impatto clinico dell'HDF *online*, Wizemann et al. (12) eseguirono uno studio prospettico della durata di 24 mesi in 44 pazienti randomizzati a emodialisi *low-flux* (con l'utilizzo di dialisato ultrapuro) o ad HDF *online* ad alta efficienza. Non si osservavano differenze di morbilità, ematocrito o dosi di eritropoietina, episodi ipotensivi intradialitici, controllo pressorio. Come atteso, le concentrazioni plasmatiche predialitiche di beta-2-microglobulina non variavano in emodialisi mentre si riducevano significativamente durante HDF.

Ward et al. (13) hanno condotto uno studio prospettico in 44 pazienti randomizzati ad HDF *online* o emodialisi *high-flux*. Nonostante una maggiore riduzione delle concentrazioni plasmatiche di beta-2-microglobulina fra inizio e fine trattamento nel gruppo trattato con HDF, si osservavano riduzioni sovrapponibili nei due gruppi nei livelli plasmatici predialitici durante i dodici mesi dello studio suggerendo che i livelli plasmatici di inizio e fine trattamento non consentono una stima adeguata della reale rimozione.

L'infiammazione cronica e lo stress ossidativo hanno un'elevata prevalenza nei pazienti con uremia terminale e possono contribuire all'elevata mortalità. Inoltre, gli AGEs (*advanced glycation end products*) possono rappresentare una nuova classe di tossine uremiche con significative implicazioni per le patologie a lungo termine correlate alla dialisi. Uno studio prospettico di *coorte* condotto da Pupim et al. (14) ha mostrato che l'emodialisi *high-flux* è inefficace nel controllare infiammazione e stress ossidativo presenti nell'uremia in trattamento conservativo.

D'altra parte, uno studio della durata di sei mesi di Lin et al. (15) ha riscontrato livelli sierici predialitici di AGEs significativamente più bassi nei pazienti trattati con HDF *online* che in quelli trattati con emodialisi standard o *high-flux*.

In linea con ciò, Genderman et al. (16) hanno osservato, in pazienti trattati con HDF ed emofiltrazione,

livelli predialitici di AGEs significativamente più bassi di quelli di pazienti trattati con HD *high-flux* utilizzando dialisato commerciale, mentre la differenza non era significativa quando veniva utilizzato dialisato ultrapuro. Questo suggerisce che fattori diversi dalla rimozione (incluso il liquido di dialisi ultrapuro) sono responsabili dei più bassi livelli pretrattamento di AGEs trovati nei pazienti trattati con HDF rispetto a quelli trattati con HD.

Un recente importante studio osservazionale di *coorte*, lo studio DOPPS (17) ha confrontato la mortalità di pazienti trattati con HDF con quella di pazienti trattati con HD. I pazienti trattati con HDF *high-efficiency* avevano una significativa riduzione del 35% del rischio di mortalità rispetto ai pazienti trattati con HD *low-flux* ed *high-flux* supportando l'ipotesi che l'HDF, combinando l'aumentata rimozione di soluti di elevato peso molecolare e migliore biocompatibilità del trattamento, abbia un forte impatto sulla sopravvivenza dei pazienti emodializzati. Vi è da rilevare che il numero di pazienti trattati con HDF era relativamente modesto e quindi con rischio di fluttuazione statistica.

D'altra parte, lo studio osservazionale del 1992 di Hornberger et al. (18) mostrava che i pazienti trattati con HD *high-flux* avevano un rischio relativo di mortalità inferiore del 65% a quelli trattati con HD standard. Ciò significa che uno studio osservazionale può essere soggetto a bias e che i potenziali benefici dell'HDF devono essere testati in *trials* clinici controllati prima che possano essere derivate raccomandazioni per la pratica clinica.

Come risultato di queste incertezze, è stato iniziato il *Dutch study CONTRAST* il cui primo paziente è stato arruolato nel secondo quadrimestre del 2004 (19). In questo studio circa 800 pazienti incidenti e prevalenti saranno randomizzati a *low-flux* HD o ad *online* HDF e seguiti per 3 anni. L'obiettivo principale dello studio CONTRAST è esaminare i tassi di morbilità cardiovascolare e mortalità globale in pazienti con ESRD trattati con HD *low-flux* o con HDF.

Nel frattempo cosa può essere fatto per migliorare l'outcome dialitico? Sulla base dei risultati dello studio MPO, l'emodialisi *high-flux* dovrebbe essere preferita alla *low-flux* nei pazienti più compromessi in trattamento sostitutivo emodialitico cronico, specie se diabetici. Inoltre, l'uso di dialisato ultrapuro dovrebbe essere preferito all'uso del dialisato in commercio in tutti i trattamenti extracorporei per ridurre l'entità dello stato infiammatorio cronico e le sue pericolose conseguenze.

RIASSUNTO

L'emodialisi standard presenta ancora grossi limiti come terapia dell'uremia come dimostrano morbilità e mortalità dei pazienti in trattamento emodialitico cronico, estremamente elevate rispetto a quelle della popolazione generale. La causa di ciò è stata ipotizzata risiedere nell'ineadeguata rimozione di "medie molecole". Da qui l'introduzione di due metodi alternativi all'emodialisi standard: l'high-efficiency emodialisi e l'high-flux emodialisi. I risultati dell'Hemo Study, un importante trial randomizzato volto a verificare i vantaggi di questi metodi alternativi, non hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio relativo di mortalità con nessuna delle due metodiche. Superando alcuni limiti metodologici dell'Hemo Study (solo pazienti incidenti, non riutilizzo dei filtri) l'MPO Study ha confrontato il tasso di mortalità nei pazienti trattati con emodialisi high-flux e low-flux considerando una popolazione clinicamente più compromessa, ovvero ipoalbuminemica, dimostrando una riduzione significativa del rischio relativo di mortalità soprattutto nei

pazienti affetti da diabete mellito. Riguardo ad una terza critica rivolta all'Hemo Study, ovvero l'impiego di membrane high-flux in emodialisi anziché in HDF online, vengono passati in rassegna alcuni studi clinici che hanno valutato gli effetti delle due modalità di trattamento sui principali fattori potenzialmente correlati all'elevata mortalità (iperfosforemia, anemia, instabilità cardiovascolare, beta-2-microglobulina, infiammazione cronica e stress ossidativo). Allo stato attuale non vi sono conclusioni definitive. I possibili suggerimenti riguardano l'indicazione a preferire l'emodialisi high-flux alla low-flux nei pazienti più compromessi, specie se diabetici. Inoltre l'uso di dialisato ultrapuro è da preferirsi al dialisato in commercio per ridurre l'entità dello stato infiammatorio cronico e delle sue conseguenze.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Keshaviah P, Collins A. Rapid high-efficiency bicarbonate hemodialysis. *ASAIO Trans* 1986; 32: 17-23.
2. Von Albertini B, Miller JH, Gardner PW, Shinaberger JH. High-flux hemodiafiltration: under six hours/week treatment. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30: 227-31.
3. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al.; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
4. Locatelli F, Hannedouche T, Jacobson S, et al. The effect of membrane permeability on ESRD: design of a prospective randomised multicentre trial. *J Nephrol* 1999; 12: 85-8.
5. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration—a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 52: 152-9.
6. Maduell F, del Pozo C, Garcia H, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1202-7.
7. Schiff H, Lang SM, Bergner A. Ultrapure dialysate reduces dose of recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1999; 83: 278-9.
8. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Tetta C, Maggiore Q. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 363-9.
9. Lin CL, Huang CC, Chang CT, et al. Clinical improvement by increased frequency of on-line hemodiafiltration. *Ren Fail* 2001; 23: 193-206.
10. Maggiore Q, Pizzarelli F, Sisca S, et al. Blood temperature and vascular stability during hemodialysis and hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Organs* 1982; 28: 523-7.
11. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Böhrler J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1616-22.
12. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 1): 43-8.
13. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line haemodiafiltration and high-flux haemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2344-50.
14. Pupim BL, Himmelfarb J, McMonagle E, Shyr Y, Ikizler TA. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int* 2004; 65: 2371-9.
15. Lin CL, Huang CC, Yu CC, Yang HY, Chuang FR, Yang CW. Reduction of advanced glycation end product levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 524-31.
16. Gendermann A, Wagner Z, Solf A, et al. Plasma levels of advanced glycation end products during haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration: potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1045-9.
17. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 2087-93.
18. Hornberger JC, Chernew M, Petersen J, Garber AM. A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1227-37.
19. Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML, et al.; CONTRAST Group. Resolving controversies regarding hemodiafiltration versus hemodialysis: the Dutch Convective Transport Study. *Semin Dial* 2005; 18: 47-51.