



LA DIALISI PERITONEALE INCREMENTALE: UNA SOLUZIONE COMUNE PER PAZIENTI DIVERSI

Silvio V. Bertoli, Claudio Musetti, Daniele Ciurlino

U.O. Nefrologia e Dialisi, IRCCS Multimedica Holding, Sesto San Giovanni (MI)

Incremental peritoneal dialysis: a common solution for different types of patients

It is still a matter of debate whether peritoneal dialysis should be initiated with a full dose regimen or with incremental doses. The use of low-dose dialysis is not always feasible, but it may have the advantages of improved quality of life and lower infective and metabolic complication rates. However, incremental peritoneal dialysis has to meet the minimal suggested adequacy targets in terms of depuration (Kt/V , creatinine clearance), ultrafiltration, and electrolyte balance.

Incremental peritoneal dialysis has been proved feasible and safe in asymptomatic patients with a glomerular filtration rate (GFR) <6 mL/min, but the residual renal function has to be monitored strictly. A second population is composed of asymptomatic, mostly older patients with GFR between 6 and 10 mL/min, in whom a low-dose start may preserve the residual renal function and favor a more gradual training. Lastly, patients with severe, terminal, chronic cardiomyopathy who are not candidates for a heart transplant may experience beneficial effects on cardiac function and hospitalization with low-dose peritoneal dialysis treatment even when they have GFR >10 mL/min.

In conclusion, incremental peritoneal dialysis is a feasible therapeutic option that the nephrologist should know and be able to perform in those patients who may benefit from it. (G Ital Nefrol 2010; 27: 374-82)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Peritoneal dialysis, Incremental peritoneal dialysis, Icodextrin, Cardiac decompensation, Elderly patients

PAROLE CHIAVE:

Dialisi peritoneale, Dialisi peritoneale incrementale, Icodestrina, Scopenso cardiaco, Pazienti anziani

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Silvio V. Bertoli
U.O. Nefrologia e Dialisi, IRCCS Multimedica Holding
Via Milanese 300
20099 Sesto San Giovanni (MI)
e-mail: Silvio.bertoli@multimedica.it

INTRODUZIONE

Tra le metodiche dialitiche, la dialisi peritoneale (DP) è quella che si presta più facilmente alla "personalizzazione" del trattamento, sia in termini di soluzioni, che soprattutto di tempi e dosi dialitiche. Il mutamento della popolazione dialitica che si è progressivamente verificato negli ultimi anni ha posto ai Nefrologi nuove e diverse sfide in scenari via via più complessi.

La DP può essere avviata con uno schema di dialisi incrementale (DPI), che permette un trattamento con una dose dialitica bassa, che viene poi modificata nel tempo al deterioramento della funzione renale residua (FRR) (1). Attualmente è ancora oggetto di dibattito se l'inizio del trattamento sostitutivo con DP debba essere espletato a dose piena o a dose incrementale. La DPI può essere prescritta sia con scambi manuali, sia con l'utilizzo di un

dializzatore automatico; essa è caratterizzata in dialisi peritoneale continua ambulatoriale (CAPD) dall'utilizzo di 1 o 2 scambi al giorno da 2 L per sacca, mentre in dialisi peritoneale automatizzata (APD) da 3-4 sessioni alla settimana da 10 L (2) (Tab. I).

In letteratura non vi è accordo su quando iniziare la terapia sostitutiva, e le Linee Guida lasciano allo specialista la valutazione dei rischi e dei benefici (3). Diversi studi hanno indagato i risultati in termini di "outcome forti" dell'inizio precoce della terapia sostitutiva, ottenendo risultati contrastanti, ma vi sono crescenti prove che anche in emodialisi il persistere della FRR sia un fattore prognostico positivo importante. Tuttavia vi è in linea di massima accordo sul fatto che la terapia sostitutiva debba essere iniziata anche in pazienti asintomatici quando la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è inferiore a 6 mL/min, che corrisponde

TABELLA I - DEFINIZIONE E POSSIBILI POSOLOGIE DI DIALISI PERITONEALE INCREMENTALE

Definizione		Incremento della dose di dialisi al calare della funzione renale residua per mantenere i target adeguati di depurazione e ultrafiltrazione		
		Numero scambi	Soluzione	Kt/V settimanale
CAPD	Dose iniziale	1-2 scambi/die	2 L, solitamente isotonica o icodestrina	Totale >1.7
	Dose standard	3-5 scambi/die	2-2.5 L, secondo necessità clinica	Totale >1.7
APD	Dose iniziale	3-5 sedute/sett	8-15 L, solitamente isotonica	Totale >1.7
	Dose standard	6-7 sedute/sett	10-20 L, secondo necessità clinica	Totale >1.7

all'incirca a un Kt/V settimanale dell'urea di 1.0-1.2 (3-5). Un GFR più elevato, ma inferiore a 10, rappresenta invece un valore al quale il Nefrologo deve valutare l'utilità del trattamento sostitutivo, in funzione dei diversi fattori di comorbidità, dell'età dei pazienti e del beneficio che se ne può ottenere. Un GFR superiore a 10 mL/min rappresenta un valore con indicazione al trattamento sostitutivo prevalentemente attuato per controllare i bilanci idro-salino in pazienti con severa cardiopatia (3). Recenti lavori hanno ipotizzato che nello scompenso cardiaco cronico, nel diabete di difficile controllo e anche nella malnutrizione grave possa essere preso in considerazione l'inizio del trattamento sostitutivo anche con valori di GFR superiori a 10 mL/min in pazienti poco o nulla sintomatici per sintomi "uremici".

OBIETTIVI TERAPEUTICI IN DIALISI PERITONEALE E DOSE DIALITICA

In DP sono stati proposti diversi obiettivi terapeutici e diversi indici di depurazione: i più utilizzati sono il Kt/V dell'urea e la *clearance* della creatinina. Il *target* raccomandato settimanale di Kt/V totale dell'urea è di almeno 1.7 (renale + peritoneale), mentre la *clearance* settimanale peritoneale della creatinina è di almeno 45 L/sett (3, 4). L'equivalenza della depurazione renale e peritoneale tuttavia rimane poco chiara e questi *target* vengono raggiunti facilmente in presenza di una adeguata FRR. Numerosi studi hanno rivalutato l'importanza prognostica non solo dei parametri di depurazione, ma anche dell'ultrafiltrazione dialitica e del bilancio idro-salino (6, 7). Inoltre non ci sono *target* terapeutici chiari della *clearance* delle medie molecole, ma considerazioni sperimentali supportano l'utilizzo di basse dosi di DP in quanto risulta in grado di rimuovere medie molecole indipendentemente dai valori di *clearance* peritoneale della creatinina. Infatti, uno studio che comparava le *clearance* di beta 2 microglobulina e delle piccole molecole ha mostrato che

la rimozione della beta 2 microglobulina dipende più dal tempo totale di sosta che non dal numero degli scambi.

La misurazione del Kt/V renale e peritoneale è un indice affidabile e di semplice esecuzione, dove l'unica fonte di imprecisione è la stima del volume di distribuzione dell'urea. Non vi è accordo su come misurare o stimare il GFR nei pazienti con insufficienza renale in stadio V, in particolare quando si rende necessaria una terapia sostitutiva. La *clearance* della creatinina sovrastima il reale GFR in quanto è secreta dal tubulo e questa imprecisione diventa sempre più evidente al calare del filtrato glomerulare. Le equazioni comunemente utilizzate (*Cockcroft-Gault* e MDRD) non sono validate nei pazienti in trattamento sostitutivo e non sono consigliate per decidere se avviare o meno la dialisi. La media della *clearance* della creatinina e dell'urea appare essere un modo accurato e relativamente semplice di misura del GFR in pazienti con funzione renale gravemente compromessa (8).

A scopo esemplificativo si può stimare che il valore di Kt/V settimanale peritoneale ottenuto con uno scambio notturno (8 ore) di CAPD sia compreso tra 0.30 e 0.40. Infatti, immaginando un paziente di 70 kg, che esegue uno scambio notturno di 2 L avrà un D/P alla ottava ora di quasi 1. Non considerando gli effetti dell'ultrafiltrazione, peraltro solitamente modesti, la *clearance* peritoneale dell'urea è di 2000 mL in 8 ore (480 minuti), corrispondente a una *clearance* (K) di 4.17 mL/min. Il volume di distribuzione dell'urea può essere stimato in 42 L, ovvero 42.000 mL. Il Kt/V risulta quindi uguale a $4.17 \text{ (mL/min)} \times 480 \text{ (min)} / 42.000 \text{ (mL)} = 0.05$. Questo valore è il Kt/V ottenuto ogni giorno con uno scambio, per cui il Kt/V peritoneale settimanale sarà di $0.05 \times 7 \text{ giorni} = 0.35$. Questi calcoli ovviamente sono da verificare nella pratica clinica, ma questa stima può essere utile nel definire gli schemi di DPI e permette di stimare l'aumento del Kt/V quando si aumenta la dose in CAPD.

Il contributo del singolo scambio di CAPD alla *clearance* totale della creatinina può essere stimato a circa

1 mL/min. Infatti, immaginando uno scambio di 2 L, il D/P della creatinina al termine sarà verosimilmente circa 0.8. Non considerando gli effetti dell'ultrafiltrazione, la *clearance* peritoneale della creatinina sarà di $2000 \text{ mL} \times 0.8 = 1600 \text{ mL}$ al giorno (1440 minuti), che corrisponde ad una *clearance* media giornaliera di 1.11 mL/min.

L'importanza di trovare dei nuovi indici di adeguatezza del trattamento è stata sottolineata anche nella revisione di Ates (9), in cui si evidenziava che i pazienti con bassa ultrafiltrazione, scarsa *clearance* di Sodio e acqua e con una membrana con caratteristiche di alto trasportatore erano quelli a maggior rischio di morte. Inoltre si stanno ottenendo sempre più "evidenze" che il controllo accurato dei volumi non peggiora la FRR (10), per cui l'euvolemia, per quanto difficilmente stimabile, potrebbe diventare un obiettivo terapeutico auspicabile.

DIALISI PERITONEALE INCREMENTALE: LA QUESTIONE

Negli ultimi anni alcuni studi hanno investigato l'opportunità di avviare il trattamento peritoneale a basse dosi, per poi incrementarle in seguito. C'è tuttavia ancora scarso accordo tra gli Autori se la DP debba essere avviata a dose piena o con dosi via via incrementali per supplire alla perdita di Kt/V renale. Questo dibattito è dovuto a due motivi fondamentali: da un lato è molto difficile definire l'equivalenza tra Kt/V renale e Kt/V peritoneale, mentre dall'altro la mancanza di studi in grado di definire i vantaggi e gli svantaggi delle due modalità di inizio del trattamento rappresentano un fattore confondente (1, 11, 12).

Tra i vantaggi della DPI rispetto a quella con dosi piene (Tab. II), sono stati ipotizzati una migliore qualità di vita per il ridotto impegno richiesto al paziente, una minore incidenza di peritoniti per il minor numero di manovre eseguite e una minore esposizione al glucosio. In particolare questo ultimo dato risulta importante per mantenere integra per il maggior tempo possibile la funzionalità della membrana peritoneale e per ridurre le alterazioni metaboliche, soprattutto per quanto riguarda il controllo glicemico e la dislipidemia (13). Inoltre un più basso volume scambiato comporta una minore perdita proteica con ridotto rischio di *wasting* muscolare, sviluppo di resistenza all'insulina e microinfiammazione. Infatti, oltre alla perdita proteica, anche un ridotto introito proteico è stato dimostrato nei pazienti esposti ad un maggior carico di glucosio e questo può portare ad un più rapido "*wasting*". Pertanto esporre il paziente ad un minor carico di glucosio può comportare dei vantaggi in termini di metabolismo energetico-proteico rispetto ad una dialisi a dose piena. Infine non è da dimenticare che un adde-

TABELLA II - POSSIBILI VANTAGGI E SVANTAGGI DELLA DIALISI PERITONEALE INCREMENTALE (DPI) RISPETTO ALLA DIALISI PERITONEALE AVVIATA A "DOSE STANDARD"

Possibili Vantaggi	Svantaggi - Rischi
<ul style="list-style-type: none"> • Minor numero di scambi quotidiani: <ul style="list-style-type: none"> o Migliore qualità di vita o Minore rischio di peritoniti • Meno esposizione al Glucosio: <ul style="list-style-type: none"> o Migliore preservazione della membrana peritoneale o Minori alterazioni metaboliche 	<ul style="list-style-type: none"> • Minore ultrafiltrazione • Minori <i>clearance</i> dialitiche • Necessità di attento controllo clinico-laboratoristico nelle fasi iniziali
DPI <ul style="list-style-type: none"> • Minore perdita proteica • <i>Training</i> più graduale • Possibilità di gestire più facilmente le complicanze per la presenza di una buona funzione renale residua • Maggiore scelta della metodica domiciliare 	

stramento graduale alla metodica sostitutiva permette una più facile accettazione del paziente alla metodica domiciliare, soprattutto può essere importante per permettere al paziente un *training* secondo i suoi tempi di apprendimento. L'invecchiamento della popolazione ha, infatti, comportato un calo della DP domiciliare che potrebbe essere migliorato almeno in parte con un trattamento DPI anche in pazienti molto anziani (14).

Gli svantaggi di iniziare con una dose incrementale sono soprattutto il rischio di sottodialisi, sia per quanto riguarda gli indici di depurazione che il controllo dei bilanci idro-elettrolitici. Tuttavia l'avvio della dialisi con dose "ridotta" deve essere supportata dalla presenza di una adeguata FRR e i pazienti dovranno essere selezionati con criteri condivisibili.

ESPERIENZE CLINICHE

Tra i primi lavori che hanno indagato la possibilità di eseguire la DPI in pazienti con indicazione alla terapia sostitutiva, c'è l'esperienza di quattro anni riportata da De Vecchi et al. (1), in cui 25 pazienti asintomatici con *clearance* della creatinina superiore a 6 mL/min hanno avviato la CAPD con 1 o 2 scambi quotidiani. Questa prima esperienza "non controllata" ha avuto risultati molto positivi, sia in termini di adeguatezza dialitica che di qualità di vita, anche per il basso nu-

mero di complicanze correlate alla DP "per se". Da segnalare tra i risultati ottenuti, anche se non erano tra gli obiettivi principali, ci sono il tempo in DP "a bassa dose" pari a circa un anno (10.6 ± 8.9 mesi) e la velocità di riduzione della FRR che in due anni è passata da una media 6.2 mL/min a 4.2 mL/min. Questa buona conservazione della FRR è inoltre confermata dal fatto che il volume urinario era rimasto pressoché invariato nel corso dello studio (da 1328 a 1283 mL/die).

IN PAZIENTI CON GFR <6 ML/MIN

Tra i pochi studi che hanno indagato gli effetti della DPI sulla FRR e sull'adeguatezza del trattamento in pazienti con GFR molto compromessi (<6 mL/min) c'è il recente studio di Viglino et al. (5). Il protocollo prevedeva l'arruolamento di pazienti con indicazione "sicura" al trattamento sostitutivo e la dose di DP dipendeva dal GFR: 1-2 scambi sopra i 5 mL/min, 3-4 scambi al di sotto dei 5 mL/min per la CAPD, mentre in APD erano 4 sedute settimanali sopra i 5 mL/min, man mano incrementate al calare della FRR.

Dei 44 pazienti arruolati che non avevano particolari controindicazioni, 27 (61%) hanno scelto la DP e solamente 2 di questi ultimi hanno iniziato a dose piena, mentre gli altri hanno iniziato con dosi incrementali. Inoltre i pazienti in DPI hanno mostrato una più lenta perdita della funzione renale (-1.8 mL/min/anno) rispetto a loro stessi nel periodo predialitico (-4.1 mL/min/anno). I motivi di questo beneficio inatteso non sono facilmente spiegabili; tuttavia a nostro parere la presenza di liquido a livello peritoneale potrebbe essere in grado di mantenere una condizione di volemia costante in particolari situazioni cliniche.

Visti i valori particolarmente bassi di GFR all'avvio del trattamento in questo studio, risulta importante una accurata valutazione gli indici di adeguatezza dialitica quando si esegue una DPI. Nello studio si evidenzia che il Kt/V renale all'inizio della DP era in media 1.0 ed è stato mantenuto un Kt/V totale settimanale di circa 2.0, con necessità di aumentare la dose dialitica tra il 18° e il 24° mese. Tra gli altri indici di efficienza dialitica è stata dimostrata una ultrafiltrazione media giornaliera di 517 mL, ottenuti frequentemente durante la sosta lunga con Icodestrina (12-16 ore a seconda del numero di scambi).

Questo studio non è conclusivo essendo retrospettivo e non avendo un gruppo di controllo, tuttavia rivela interessanti risultati: la DPI può essere proposta a pazienti asintomatici con GFR <6 mL/min fintanto che si mantengono i minimi *target* di adeguatezza dialitica. Inoltre può avere diversi effetti positivi, non ultimo un impatto favorevole sulla scelta della metodica. I risultati positivi ottenuti sul rallentamento della progressione

della insufficienza renale con DP potrebbero essere un stimolo per indagare un inizio più precoce della DPI.

IN PAZIENTI CON GFR TRA 6 E 10 ML/MIN

Altri studi hanno indagato l'avvio "precoce" del trattamento sostitutivo con basse dosi di DP: in questi lavori sono stati solitamente inclusi pazienti asintomatici con GFR maggiore di 6 mL/min. Il razionale di questo approccio si basa sul fatto che la morbilità aumenta con il declino della funzione renale e che pertanto anche una depurazione peritoneale ottenuta con DPI è in grado almeno in parte di ridurre il peggioramento delle condizioni cliniche. Un secondo aspetto da tenere in considerazione è che lo stato nutrizionale peggiora con la riduzione della funzione renale e che l'avvio del trattamento sostitutivo in pazienti malnutriti è correlato con una cattiva prognosi. L'importanza di avviare un trattamento sostitutivo prima di sviluppare un quadro di malnutrizione secondario all'uremia è sottolineata anche nella revisione proposta da Nolph (15), in cui si sosteneva il ruolo privilegiato della DP rispetto all'emodialisi quando si avvia un trattamento sostitutivo incrementale in caso di malnutrizione incipiente. Tuttavia non è ancora stabilito se una dialisi precoce sia associata ad un miglioramento della morbilità e della mortalità, in particolare per la DP.

Lo studio pilota di Foggensteiner et al. (12) ha arruolato 39 pazienti con Kt/V renale settimanale superiore a 2.0 paucisintomatici e ha avviato il trattamento con un solo scambio quotidiano. Durante questo studio (1997-2001) il *target* di adeguatezza dialitica era stato fissato a un Kt/V settimanale totale di 2.0. I risultati di questa esperienza si sono mostrati incoraggianti: in media i pazienti sono rimasti in "monoscambio" per 325 giorni e le cause di abbandono del singolo scambio sono stati: 26 incremento di dose, 1 trapianto renale e 4 *switch* permanenti all'emodialisi.

L'andamento della FRR durante il periodo con singolo scambio è stata molto variabile tra i pazienti, ma sono segnalati 8 pazienti che hanno mantenuto stabile la funzione renale ad un anno, senza bisogno di aumentare la dose dialitica. La velocità di perdita della funzione renale è stata durante il periodo di studio di -24 L/sett/anno di *clearance* della creatinina, corrispondente a circa -2.3 mL/min/anno.

Le conclusioni dell'Autore sono che il monoscambio viene accettato facilmente dal paziente e presenta poche complicanze; tuttavia il confronto con l'avvio della dialisi a dose piena richiede uno studio randomizzato.

Un differente studio ha investigato l'avvio di DPI in pazienti con malnutrizione e importanti comorbidità (11). Il Kt/V renale residuo all'avvio del trattamento era di 1.35, con un GFR compreso tra 7 e 10 mL/min.

Questo studio non ha evidenziato particolari benefici del trattamento incrementale, né per i valori di FRR, né di incidenza di complicanze. Tuttavia la selezione negativa dei pazienti e il loro scarso numero possono essere stati dei fattori determinanti questi risultati, che non possono essere generalizzati.

Nella nostra esperienza personale (16), l'avvio della CAPD a basse dosi è stata possibile in 24 pazienti (M/F = 17/7; età: 73 ± 9 anni) negli ultimi otto anni, pari al 30% dei pazienti che hanno iniziato la DP. All'avvio del trattamento i pazienti avevano in media un Kt/V settimanale renale di 1.4 ± 0.4 , un GFR di 9.6 ± 2.7 mL/min e una clearance della creatinina di 14 ± 4.8 mL/min: di questi pazienti 10 hanno iniziato il trattamento con un GFR superiore a 10 mL/min per sovraccarico idrico cronico da cardiopatia dilatativa ipocinetica severa, utilizzando icodestrina notturna. Gli altri 14 pazienti hanno iniziato il trattamento con un GFR <10 mL/min ancora paucisintomatici con lo scopo di ottenere un adattamento alla metodica in considerazione della loro età avanzata. Il tempo medio di terapia a basse dosi è stato di 11.0 ± 7.0 mesi e al termine dell'osservazione (fine 2008) dei 14 pazienti con GFR tra 6 e 10 mL/min, 11 hanno aumentato la posologia dialitica, mentre 3 sono ancora in "monoscambio".

Il monoscambio a questi valori di filtrato in pazienti anziani rappresenta una possibilità di adattamento domiciliare alla metodica in soggetti a rischio di rapido deterioramento della funzione renale per patologie intercorrenti e quindi con gravi difficoltà ad un addestramento dialitico domiciliare.

IN PAZIENTI CON GFR >10 ML/MIN

Un terzo gruppo di pazienti che può beneficiare di un avvio a basse dosi della DP sono i pazienti affetti da sindrome cardiorenale cronica (17), in cui la patologia prevalente è l'insufficienza cardiaca, mentre l'insufficienza renale di per sé non necessita di terapia sostitutiva ai fini depurativi. Il principale obiettivo terapeutico è il controllo dei bilanci idro-salini e il mantenimento di una adeguata funzione cardiaca.

Il primo utilizzo della membrana peritoneale per trattare l'edema polmonare acuto di origine cardiaca è stato nel 1949 (18). Da allora circa 282 casi sono stati riportati in letteratura, sia come trattamento acuto che come terapia cronica di mantenimento: sia la APD che la CAPD sono utili nel migliorare la sintomatologia di questi pazienti indipendentemente dalla funzione renale.

Un recente lavoro ha rivisto i principali studi sull'utilizzo della DP nel paziente con scompenso cardiaco cronico (19), indagando in particolare gli effetti a livello cardiaco e riabilitativo. I dati sono stati raggruppa-

ti da studi solitamente di piccole dimensioni e senza gruppi di controllo, in cui tuttavia la prescrizione dialitica era impostata per mantenere un adeguato controllo dei volumi e non in base ai dati di depurazione (Kt/V o clearance della creatinina). Su 122 pazienti inclusi in 11 diversi studi, la classe funzionale NYHA si riduceva sensibilmente: la percentuale di pazienti in classe IV passava dal 88 all'11% e si assisteva ad una notevole riduzione del numero di ricoveri.

Le soluzioni più comunemente utilizzate nel monoscambio per il paziente scompensato sono le soluzioni ipertoniche. La nostra esperienza (20) ha documentato un buon controllo dei volumi con l'utilizzo della sola icodestrina notturna. L'icodestrina è un polimero del glucosio che esercita una ultrafiltrazione lenta attraverso i canali dell'aquaporina con un effetto di ultrafiltrazione che dura nel tempo, fino a 12-16 ore (21). Inoltre anche esperienze più recenti hanno confermato il ruolo centrale di questa soluzione nel mantenere l'euvolemia nei pazienti con scompenso cardiaco cronico (22).

Un interessante studio è stato eseguito da Gotloib et al. (23) nei pazienti ricoverati per peggioramento acuto della funzione cardiaca refrattario alla terapia medica. Questi pazienti hanno una elevata mortalità sia a breve che a medio termine: in questo studio in particolare sono stati arruolati pazienti con cardiopatia terminale non candidabili al trapianto di cuore per il numero e la severità dei fattori di comorbidità. I pazienti (65.7 ± 7.6 anni) al momento del ricovero presentavano un GFR stimato di 14.8 ± 3.8 mL/min e avevano un indice di comorbidità di Charlson di 7.8 ± 1.8 (min/max 6-13).

Lo schema di terapia utilizzata consisteva nell'utilizzo di una metodica sostitutiva extracorporea continua (2-5 sessioni di CVVH) nella fase precoce dello scompenso, seguito a breve dal posizionamento di un catetere peritoneale e avvio della APD appena possibile ("break-in" di pochi giorni). La terapia dialitica consisteva in tre sessioni notturne ogni settimana della durata di otto ore con scambio di 15-20 L di cui una o due sacche ipertoniche (Glucosio 3.86%). Il periodo di osservazione è stato di 7-35 mesi (media 20 mesi/pz), in cui si è ottenuta una mortalità al primo anno del 10%, con una sopravvivenza media dei pazienti deceduti di 21 ± 8 mesi. L'incidenza di peritoniti è stata di 1 episodio ogni 44 mesi-paziente e il numero di giorni di ricovero è passato da 157 giorni prima di iniziare la APD a 13 giorni/anno.

Infine questi ottimi risultati sono stati confermati anche da un recente studio controllato, ma non randomizzato (24), in cui 17 pazienti con scompenso cardiaco refrattario alla massima terapia medica tollerabile sono stati proposti alla DP indipendentemente dalla funzione renale. I miglioramenti osservati sono stati

principalmente a livello di parametri ecocardiografici (soprattutto le pressioni di riempimento e polmonari), di sopravvivenza (aumento di circa 80% ad un anno) e di ospedalizzazioni (da 62 a 11 giorni di ricovero/paziente-anno). Inoltre gli Autori hanno anche eseguito uno studio di costo per questa metodica rispetto alla terapia medica *standard* e hanno evidenziato che sulla base dei loro dati sperimentali l'utilizzo di questo approccio è anche vantaggioso economicamente per il sistema Sanitario.

Questi ottimi risultati sull'utilizzo della DP nello scompenso cardiaco cronico sono sicuramente legati ad un migliore controllo dei volumi, tuttavia è possibile ipotizzare anche un effetto "depurativo" della DPI. Infatti, è noto che i fattori di depressione miocardica hanno un peso molecolare medio-alto: ad esempio il TNF- α pesa circa 17 kDa e *Myocardial Depressant Factor* (MDF) circa 700 Da (25). Ad oggi i dati sperimentali suggeriscono che la rimozione dal sangue di sostanze di peso molecolare medio-alto (MDF, TNF- α , citokine e ANP) sia in grado di influenzare il ciclo cellulare del miocita, riducendo il rimodellamento cardiaco (26). La membrana peritoneale permette il passaggio di sostanze ad elevato peso molecolare (Fig. 1) attraverso i pori "grandi" e pertanto potrebbe ridurre i valori plasmatici di tali sostanze ad effetto cardiodepressivo.

DISCUSSIONE

L'utilizzo di parametri biochimici (ad esempio il GFR) per decidere l'inizio del trattamento sostitutivo è stato da noi utilizzato per semplificare la discussione; tuttavia è evidente che il Nefrologo deve fare una valutazione clinica complessiva del paziente nel momento in cui prende decisioni diagnostiche e terapeutiche. I tre gruppi di pazienti a cui si potrebbe proporre una DPI sono schematizzati nella Tabella III e sono stati divisi per FRR.

La DPI effettuata in presenza di GFR <6 mL/min sembra una opportunità possibile alla luce degli studi evidenziati e in particolare l'avvio a basse dosi della DP può essere utile in pazienti anziani timorosi del trattamento al domicilio. L'utilizzo di uno scambio giornaliero iniziale permette al paziente un adattamento alla metodica, e l'incremento del numero degli scambi non viene visto come una difficoltà a proseguire il trattamento domiciliare. È evidente che le condizioni cliniche del paziente sono tali da permettere un addestramento domiciliare ed un incremento in breve tempo, vista la già severamente compromessa FRR. Il valore di GFR iniziale del paziente con 1-2 scambi/die deve essere tenuto sotto stretto controllo per evitare le complicanze dell'uremia, infatti, con un GFR <6 mL/

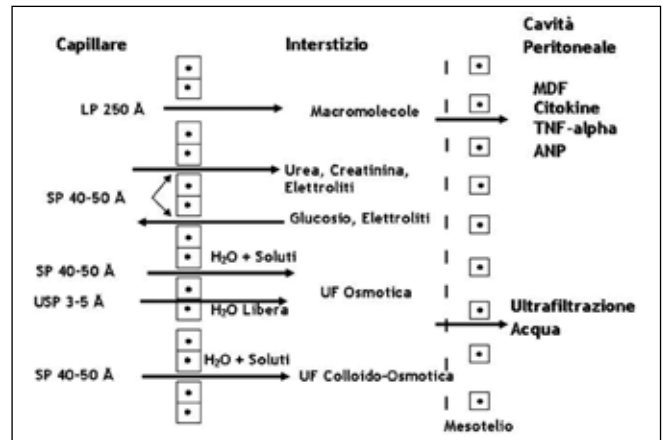


Fig. 1 - Possibili ruoli della DPI nello scompenso cardiaco: Ultrafiltrazione e depurazione. Nella figura è schematizzato il trasporto transperitoneale di fluidi e soluti secondo il modello dei tre pori: pori "grandi" (LP), "piccoli" (SP) e "ultra-piccoli" (USP). In caso di scompenso cardiaco si suppone un aumento di alcune sostanze miocardio depressive quali il Myocardial Depressing Factor (MDF), TNF- α e Peptide Natriuretico Atriale (ANP): tali sostanze possono essere rimosse attraverso la barriera peritoneale.

min il Kt/V renale settimanale è spesso di 0.9-1.0 e raggiungere il *target* di adeguatezza depurativa non è sempre possibile con 1-2 scambi/die.

Un discorso diverso può essere fatto per i pazienti con un GFR tra 6 e 10 mL/min, in cui l'avvio del trattamento deve essere valutato attentamente e sicuramente effettuato se le condizioni cliniche lo richiedono. Tuttavia in pazienti pauci- o asintomatici con funzione renale in questo intervallo il trattamento può essere proposto anche perché alcuni studi hanno evidenziato un rallentamento della riduzione del GFR durante DPI.

L'utilizzo di DPI in pazienti anziani con valori di GFR ancora "da terapia conservativa" e in assenza di sintomi ha permesso un adattamento graduale alla metodica. È, infatti, esperienza comune che l'anziano in terapia conservativa ha frequenti episodi di peggioramento acuto della funzione renale, che spesso impongono l'avvio della emodialisi. La gestione di questi episodi può essere più semplice se il paziente è già in trattamento con DPI.

Ad oggi questa ipotesi generata dalle comuni osservazioni cliniche deve ancora essere confermata da studi ad hoc: in particolare il confronto dovrebbe essere fatto in pazienti con GFR tra 6 e 10 mL/min tra la DPI e la terapia conservativa nelle sue diverse forme.

La terza opzione di DPI riguarda i pazienti con grave cardiopatia in classe funzionale NYHA III e IV, in cui l'avvio del trattamento non è così strettamente legato ai valori di filtrato glomerulare (GFR >10 mL/min). L'obiettivo terapeutico in questi pazienti è duplice: da un lato il mantenimento dell'euvolemia e la prevenzione degli episodi di scompenso acuto,

TABELLA III - POSSIBILI GRUPPI DI PAZIENTI CHE POTREBBERO TRARRE VANTAGGIO DALL'AVVIO DELLA DIALISI PERITONEALE CON BASSE DOSI

	Gruppo I, IRC severa	Gruppo II, avvio precoce	Gruppo III, cardiopatía severa
GFR	<6 mL/min	6-10 mL/min	>10 mL/min
Kt/V renale settimanale all'avvio	Solitamente <1.0	1.0-1.7	Solitamente >2.0
Sintomi uremici	Assenti o modesti	Assenti o modesti	Assenti
Principali copatologie	Poche o di lieve entità	Diabete o altre di minore rilievo	Cardiopatía ipocinetica dilatativa oppure restrittiva
Caratteristiche cliniche tipiche	Nessuna in particolare, solitamente con un volume di distribuzione dell'urea modesto	Pazienti anziani, con addestramento verosimilmente lungo	Cardiopatía grave, classe funzionale NYHA III o IV, con frequenti episodi di ricovero per scompenso e sovraccarico idrico cronico
Schema di DP all'avvio del trattamento	Qualsiasi (CAPD o APD), solitamente con soluzioni di glucosio isotoniche	Avvio con 1-2 scambi di soluzione isotonica; in caso di sovraccarico idrico con ipertonica o icodestrina	Monoscambio notturno (8 ore), solitamente con icodestrina.

dall'altro il miglioramento della cinetica cardiaca e verosimilmente una migliore prognosi in pazienti già in terapia medica massimale. Spesso questi pazienti beneficiano di un singolo scambio notturno e tale terapia può essere proseguita per lungo tempo anche per una conservazione della funzione renale legata ad un miglioramento della *performance* cardiaca. La scelta della soluzione peritoneale per il monoscambio nel paziente con scompenso sembra essere l'icodestrina, che viene assorbita lentamente ed è in grado di mantenere una ultrafiltrazione lenta e costante anche durante le soste lunghe (27).

Nella comune pratica clinica, i pazienti con scompenso cardiaco cronico e insufficienza renale sono numerosi, ma non per tutti è indicato un trattamento sostitutivo: l'indicazione principale alla DP domiciliare sembra essere la presenza di ricoveri ripetuti e frequenti per scompenso refrattario. Infatti, esiste una sottopopolazione di pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio cronico che ha ripetuti ricoveri e nella quale il trattamento con dialisi peritoneale/monoscambio permette un miglioramento delle condizioni cliniche ed anche una riduzione delle ospedalizzazioni (28, 29). In pazienti con scompenso cardiaco refrattario con ricoveri ripetuti (più di due-tre all'anno), già al massimo della terapia medica possibile, riteniamo razionale l'utilizzo di un singolo scambio notturno con soluzione di icodestrina, anche con GFR non stret-

tamente "dialitici" e in assenza dei "classici" sintomi di uremia. Pertanto riteniamo che sia giunto il momento di effettuare uno studio controllato "ad hoc" per confermare queste esperienze cliniche nei pazienti cardiopatici, in cui il confronto sarà con la terapia medica massimale.

Tuttavia i buoni risultati ottenuti negli ultimi anni, la proposta di utilizzare la DPI come prima terapia sostitutiva, non ha trovato un utilizzo così ampio come ci si sarebbe potuti aspettare. I fattori coinvolti nelle scelte cliniche e terapeutiche sono molteplici, ma crediamo che due siano i punti principali su cui lo specialista Nefrologo può intervenire per favorire questo approccio alla terapia sostitutiva. Da un lato è importante sottolineare con i colleghi la necessità di un "referral" nefrologico precoce, precedente alla condizione di uremia, in modo da poter pianificare e concordare con il paziente la strategia migliore per la terapia sostitutiva. Dall'altro è necessario che gli operatori che si occupano di terapia sostitutiva siano consapevoli di questa opportunità terapeutica e che siano motivati a proporla in quei pazienti che ne potrebbero trarre beneficio, sapendoli riconoscere e identificare.

CONCLUSIONI

La DPI rappresenta un'opportunità per favorire il trattamento domiciliare. In questo momento la terapia sostitutiva domiciliare con DP rappresenta una sfida a causa dell'invecchiamento della popolazione e le difficoltà che abbiamo nel preparare tali pazienti a questa terapia.

Nel paziente in uremia terminale la DPI rappresenta una opportunità di adattamento alla terapia, non sempre possibile; in caso invece di GFR superiore a 6 mL/min può rappresentare una possibilità di adattamento più semplice e graduale alla terapia, viste le migliori condizioni cliniche generali. Nel paziente con scompenso cardiaco refrattario riteniamo che sia il trattamento ideale nella gestione cronica di pazienti con frequenti episodi di scompenso acuto.

TEST DI VERIFICA

1) Qual è l'adeguatezza dialitica in dialisi peritoneale incrementale?

- a. Kt/V totale settimanale = 2
- b. Kt/V totale settimanale = 1.7
- c. Kt/V totale settimanale = 2.2
- d. Kt/V totale settimanale = 1.0
- e. Kt/V totale settimanale = 0.8.

2) Quale valore di GFR impone l'avvio del trattamento sostitutivo in assenza di sintomi clinici?

- a. GFR <20 mL/min
- b. GFR <15 mL/min
- c. GFR <10 mL/min
- d. GFR <6 mL/min
- e. GFR <8 mL/min.

3) La dialisi peritoneale incrementale può essere proposta a:

- a. Paziente con IRC in classe IV K-DOQI
- b. Pazienti oligo-anurici
- c. Paziente con cardiopatia grave e IRC
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

4) Quali sono i vantaggi della dialisi peritoneale incrementale?

- a. Migliore qualità di vita
- b. Ridotta incidenza di peritoniti
- c. Minore esposizione al glucosio
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

5) Un singolo scambio notturno da 2 L, in un paziente che pesa 70 kg, fornisce un Kt/V settimanale peritoneale dell'urea pari a:

- a. 0.05
- b. 0.10

- c. 0.20
- d. 0.35
- e. 0.50.

6) Quali possono essere gli svantaggi della dialisi peritoneale incrementale?

- a. Inadeguato trattamento (sottodialisi)
- b. Aumento delle peritoniti
- c. Maggiore perdita proteica
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

7) Nello studio di Viglino et al., la riduzione del filtrato glomerulare era:

- a. Maggiore nel periodo pre-dialitico
- b. Uguale sia in pre-dialisi che in dialisi peritoneale incrementale
- c. Maggiore nel periodo di dialisi peritoneale incrementale
- d. Non è stato indagato.

8) Nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario in terapia medica massimale, l'utilizzo anche di dialisi peritoneale incrementale ha comportato:

- a. Aumento della classe funzionale NYHA, aumento delle ospedalizzazioni
- b. Aumento della classe funzionale NYHA, riduzione delle ospedalizzazioni
- c. Diminuzione della classe funzionale NYHA, aumento delle ospedalizzazioni
- d. Diminuzione della classe funzionale NYHA, riduzione delle ospedalizzazioni
- e. Nessun effetto né sulla classe funzionale NYHA, né delle ospedalizzazioni.

9) Nel paziente con scompenso cardiaco refrattario con GFR >10 mL/min, in terapia con monoscambio notturno, la soluzione di dialisi da utilizzare è:

- a. Glucosio 1.36%
- b. Glucosio 2.27%
- c. Icodestrina 7.5%
- d. Aminoacidi 1.1%
- e. Glucosio 1.36% con tampone bicarbonato.

RIASSUNTO

Attualmente è ancora oggetto di dibattito se l'inizio del trattamento con dialisi peritoneale debba essere espletato a dose piena o a dose incrementale. L'utilizzo di uno schema che prevede una dose dialitica ridotta non è sempre possibile, ma può presentare alcuni vantaggi, sia a livello di qualità di vita, sia come complicanze infettive e metaboliche. La dialisi peritoneale incrementale (DPI) deve tuttavia sempre rispettare gli obiettivi minimi di adeguatezza dialitica, sia per quanto riguarda la depurazione (Kt/V, Clearance della Creatinina), che per

quanto riguarda i bilanci idro-elettrolitici.

L'utilizzo della DPI si è mostrato sicuro in pazienti asintomatici con filtrato glomerulare (GFR) < 6 ml/min, anche se il controllo della funzione renale residua deve essere molto stretto. Un secondo gruppo è formato da quei pazienti asintomatici, solitamente anziani, con GFR tra 6 e 10 ml/min, in cui un avvio a basse dosi potrebbe permettere una buona conservazione della funzione renale e facilitare un addestramento più graduale. Infine i pazienti con cardiopatia cronica terminale non candidati al trapianto di cuore hanno dei benefici di compenso di circolo e di riduzione delle ospedalizzazioni attraverso

so l'avvio di un trattamento dialitico peritoneale a basse dosi, anche con valori di GFR > 10 ml/min.

Pertanto la dialisi peritoneale incrementale è una opzione terapeutica disponibile, che il Nefrologo deve conoscere ed essere in grado di utilizzare nei pazienti che potrebbero trarne un beneficio.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- De Vecchi AF, Scalomogna A, Finazzi S, Colucci P, Ponticelli C. Preliminary evaluation of incremental peritoneal dialysis in 25 patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 412-7.
- Neri L, Viglino G, Cappelletti A, Gandolfo C, Barbieri S. Incremental dialysis with automated peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2003; 19: 93-6.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (Suppl. 1): S1-322.
- Dombros N, Dratwa M, Feriani M, et al. EBPG Expert Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 7 Adequacy of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl. 9): ix24-7.
- Viglino G, Neri L, Barbieri S. Incremental peritoneal dialysis: effects on the choice of dialysis modality, residual renal function and adequacy. *Kidney Int Suppl* 2008; (108): S52-5.
- Ateş K, Nergizoglu G, Keven K, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60 (2): 767-76.
- Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (5): 1307-20.
- Bauer JH, Brooks CS, Burch RN. Renal function studies in man with advanced renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1982; 2 (1): 30-5.
- Ates K. Salt and water in PD: the Turkish contribution. *Perit Dial Int* 2008; 28 (3): 224-8.
- Van Biesen W, Lameire N, Verbeke F, Vanholder R. Residual renal function and volume status in peritoneal dialysis patients: a conflict of interest? *J Nephrol* 2008; 21: 299-304.
- Burkart JM, Satko SG. Incremental initiation of dialysis: one center's experience over a two-year period. *Perit Dial Int* 2000 (20): 418-22.
- Foggensteiner L, Baylis J, Moss H, Williams P. Timely initiation of dialysis--single-exchange experience in 39 patients starting peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22 (4): 471-6.
- Gallieni M, Musetti C, Granata A, Olivi L, Bertoli S. Metabolic consequences of peritoneal dialysis treatment. *Panminerva Med* 2009; 51 (3): 175-85.
- Dimkovic N, Oreopoulos D. Management of elderly patients with end-stage kidney disease. *Semin Nephrol* 2009; 29 (6): 643-9.
- Nolph KD. Rationale for early incremental dialysis with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 6): 117-9.
- Musetti C, Ciurlino D, Serra I, Bertoli SV. Low dose peritoneal dialysis as a first renal replacement therapy, Abstract presented at the World Congress of Nephrology 2009; Milan, Italy.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (19): 1527-39.
- Schneerson SJ. Continuous peritoneal irrigation in the treatment of intractable edema of cardiac origin. *Am J Med Sci* 1949; 218 (1): 76-9.
- Mehrotra R, Kathuria P. Place of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure. *Kidney Int Suppl* 2006; (103): S67-71.
- Bertoli SV, Ciurlino D, Maccario M, et al. Home peritoneal ultrafiltration in patients with severe congestive heart failure without end-stage renal disease. *Adv Perit Dial* 2005; 21: 123-7.
- Wolfson M, Piraino B, Hamburger RJ, Morton AR; Icodextrin Study Group. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (5): 1055-65.
- Basile C, Chimienti D, Bruno A, et al. Efficacy of peritoneal dialysis with icodextrin in the long-term treatment of refractory congestive heart failure. *Perit Dial Int* 2009; 29 (1): 116-8.
- Gotloib L, Fudin R, Yakubovich M, Vienken J. Peritoneal dialysis in refractory end-stage congestive heart failure: a challenge facing a no-win situation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl. 7): vii32-6.
- Sánchez JE, Ortega T, Rodríguez C, et al. Efficacy of peritoneal ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 605-10.
- Hörl WH, Riegel W. Cardiac depressant factors in renal disease. *Circulation* 1993; 87 (5 Suppl.): IV77-82.
- González A, López B, Ravassa S, et al. Biochemical markers of myocardial remodelling in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Res* 2009; 81 (3): 509-18.
- McIntyre CW. Update on peritoneal dialysis solutions. *Kidney Int* 2007; 71 (6): 486-90.
- Tobe SW, Raymond N, Ismail NA. Peritoneal dialysis: a clinical update congestive heart failure and PD. *Contrib Nephrol* 2006; 150: 129-34.
- Muntwyler J, Abetel G, Gruner C, Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23 (23): 1861-6.