

INIZIO PRECOCE O TARDIVO DELLA DIALISI? NUOVE DOMANDE E NUOVE PROPOSTE

Carmine Zoccali

U.O. di Nefrologia Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliera Reggio Calabria & CNR-IBIM Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e Ipertensione Arteriosa, Reggio Calabria

Riassunto

Quando iniziare la dialisi nei pazienti con malattia renale "end stage" è un problema clinico fondamentale che solo recentemente è stato affrontato in un trial clinico randomizzato di adeguate dimensioni, l'IDEAL (Initiating Dialysis Early And Late). I principali suggerimenti per la pratica clinica che emergono da questo studio sono due: 1) I sintomi uremici cominciano ben prima che il filtrato si riduca a livelli inferiori di 6 mL/min, e questo fenomeno impone un'anticipazione della dialisi a livelli di filtrato più alti nella maggioranza dei pazienti. 2) ritardare l'inizio della dialisi fino alla comparsa di sintomi uremici è un approccio ragionevolmente sicuro se si istituisce una buona sorveglianza clinica. L'inizio del trattamento va considerato quando il filtrato è <15 mL/min in presenza di sintomi uremici, impossibilità di controllare il bilancio idrosalino o l'ipertensione o in presenza di un deterioramento dello stato nutrizionale. La ricerca su questo importante problema clinico è solo agli inizi e lo studio IDEAL, ha generato più domande che risposte. In questo numero del GIN Francesco Casino e Chiara Venturelli & Giuliano Brunori cercano di andar oltre lo studio IDEAL e presentano nuove proposte. Queste proposte vanno considerate come idee da testare in nuovi trial piuttosto che raccomandazioni per la pratica clinica.

Initiating dialysis early or late? New questions and new proposals

The recent IDEAL (Initiating Dialysis Early and Late) study showed that uremic symptoms generally start when MDRD eGFR is >6 mL/min and that it is safe to delay dialysis until symptoms or biochemical evidence of uremia develop as long as the patient is already prepared for dialysis and there is adequate supervision. The results of the study support the existing guidelines and raise new questions to be answered in new trials. Francesco Casino proposes a new approach to dialysis initiation (the "incremental approach") whereby the dialysis dose is gradually increased as the GFR declines. Chiara Venturelli and Giuliano Brunori, on the basis of a relatively small clinical trial in the elderly (very close clinical supervision and very low protein diet supplemented with keto analogues) suggest that the start of dialysis may be delayed also to a stage where the GFR is less than 5 mL/min. Both these intriguing proposals should be considered as a rational basis for new studies rather than as recommendations for clinical practice.

Conflict of interest: None

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Carmine Zoccali
U.O. di Nefrologia
Dialisi e Trapianto (CNR-IBIM),
Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa
Ospedali Riuniti
Via Vallone Petrarà
89124 Reggio Calabria
e-mail: carmine.zoccali@tin.it

Parole chiave:

Dialisi,
Uremia,
ESRD
Stage 5D CKD,
Dieta a basso contenuto proteico,
Inizio della dialisi

Key words:

Dialysis,
Uremia,
ESRD,
Stage 5D CKD,
Low protein diet,
Dialysis initiation

INTRODUZIONE

La dialisi è storia degli anni '60. Gli anni del primo volo orbitale attorno alla terra ma anche della lotta dei diritti civili, della protesta degli studenti a Berkeley, a Parigi e nei maggiori paesi occidentali e di eventi musicali oceanici come Woodstock. In quegli anni che ci apparivano rivoluzionari il destino dei pazienti con malattie renali che raggiungevano la fase uremica era ineluttabilmente segnato da un'attesa di vita bassissima. La sopravvivenza a sei mesi era inferiore al 10%. Tuttavia proprio nella seconda metà degli anni '60 si coagularono molte conoscenze e si perfezionarono alcune tecniche che erano state sviluppate a partire dagli anni '30, e che finalmente rendevano possibile il trattamento dialitico su base cronica. Nella prima serie di pazienti che vennero trattati a Seattle da Scribner si ottennero risultati clamorosi con una sopravvivenza a 6 mesi superiore al 90%. L'efficacia della dialisi emerse in maniera incontrovertibile e questo trattamento si diffuse rapidamente in tutto il mondo occidentale. La dialisi è un tipico esempio delle scoperte che producono effetti "slam-bang" che cioè aprono nuove strade e che letteralmente cambiano il corso delle cose. Per scoperte o invenzioni del genere, la verifica di efficacia con i *trial* clinici controllati non solo non è necessaria ma è anche eticamente inaccettabile. La dialisi quindi è nata e si è affermata con un'evidenza esplosiva e non è mai stata testata in *trial* clinici controllati.

Le esperienze di Scribner erano basate su rilevazioni in un singolo centro di eccellenza. Le prime rilevazioni sistematiche sui risultati della dialisi su larga scala risalgono al 1966, cioè agli anni nei quali venne creato il registro Europeo di dialisi. Nel 1966 in Europa contribuivano al registro 54 centri per un totale di 350 pazienti, e allora la sopravvivenza a 5 anni era del

15%. Quaranta anni dopo il registro Europeo raccoglieva i dati di 31 paesi e di oltre 120 mila pazienti e, nonostante l'invecchiamento della popolazione dialitica e la complessità delle comorbidità, la sopravvivenza a 5 anni era già salita al 50%. Indubbiamente un enorme miglioramento. Questa contrazione della mortalità solo in parte poteva essere attribuita al progresso della tecnologia dialitica in quanto la dialisi "lunga" con i reni di Kijl - lo *standard* degli anni '70 - applicata fino a circa 6-7 anni or sono nel centro di Tassin era un trattamento che consentiva una sopravvivenza altissima e una ottima riabilitazione (1). Dagli anni '80 c'è stata una crescente attenzione per la quantificazione della dose dialitica e per i trattamenti convettivi, ma la ricerca sulla dialisi raramente ha adottato il disegno sperimentale "golden standard" della ricerca clinica, cioè il *trial* clinico randomizzato. Per esemplificare quanto fossero rilassati gli *standard* della ricerca clinica sulla dialisi negli anni '80 vale la pena rivisitare il primo studio che ha esaminato l'influenza della dose dialitica su *endpoint* clinici, il *National Cooperative Dialysis Study* (NCDS) pubblicato nel 1981 sul *New England Journal of Medicine* (2). In questo studio dopo una complessa fase di *run-in*, 165 pazienti - un numero indubbiamente basso per gli *standard* attuali - vennero allocati con criterio random a 4 gruppi nei quali il trattamento veniva prescritto e somministrato in accordo al modello cinetico dell'urea. Due gruppi venivano dializzati con un'intensità tale da mantenere l'urea pre-dialitica di metà settimana tra 60 e 80 mg/dL. Nel primo la durata della dialisi era 4.5-5.0 ore (dialisi lunga) e nel secondo 2.5-3.0 ore (dialisi breve). Quindi stessa entità di rimozione dell'urea ma con una diversa velocità di rimozione, lenta vs rapida. Gli altri due gruppi (dialisi lunga e breve) avevano un *target* di urea più alto,

tra 110 e 130 mg/dL. La fase sperimentale durava 1 anno. Il NCDS contemplava la misura di vari parametri fisiologici e clinici ma l'*end-point* principale era la morte o l'uscita dallo studio per problemi medici. La lista di problemi medici era pre-definita e includeva sintomi "soft" come l'anoressia e la stanchezza e problemi "hard" come l'infarto, l'insufficienza cardiaca e la pericardite. Nell'insieme il numero degli eventi maggiori registrati nello studio era molto basso, solo 3 decessi, solo 1 caso di infarto e di insufficienza cardiaca e 4 casi di pericardite, quindi l'*endpoint* dello studio si basava principalmente su sintomi "soft". La mortalità in particolare era bassissima, circa il 2% anno, mentre negli stessi anni la mortalità nei centri Americani veleggiava sul 20%. Credo che uno studio del genere, basato su *endpoint* soft, di bassa numerosità, con un basso numero di eventi clinici maggiori e focalizzato su una popolazione poco rappresentativa della popolazione dialitica in generale, molto difficilmente sarebbe oggi accettato da una rivista di nefrologia di medio "impact factor". La realtà è che la dialisi è entrata nell'evidence-based medicine solo nell'ultimo decennio, con gli studi HEMO (3) e MPO (4).

Una questione fondamentale che è rimasta fino a qualche anno fa letteralmente inesplorata, è quando iniziare la dialisi. Quale è il livello di filtrato glomerulare al di sotto del quale la terapia conservativa espone i pazienti uremici ad un alto rischio di eventi avversi? Contrariamente alle idee che circolavano negli anni '80, tre studi osservazionali effettuati tra il 2002 e il 2009 suggeriscono che un inizio precoce può comportare un aumento piuttosto che una diminuzione del rischio di morte (5-7). Questi risultati sono peraltro compatibili con le conclusioni di un interessante *trial* clinico Italiano negli anziani che trova un limite metodologico nelle

dimensioni relativamente ridotte e nell'insufficiente controllo per il pregiudizio clinico (8). Il pressante problema dell'inizio della dialisi è stato affrontato per la prima volta in un *trial* clinico randomizzato di dimensioni adeguate, l'IDEAL (*Initiating Dialysis Early and Late*) (9), un'iniziativa policentrica di vasta portata in Australia e Nuova Zelanda pubblicato lo scorso mese di Giugno sul *New England Journal of Medicine*. Senza andare nei dettagli dei vari limiti metodologici di questo studio, le considerazioni più solide (e quindi più rilevanti per la pratica clinica) sui risultati principali sono: 1) che i sintomi uremici cominciano ben prima che il filtrato si riduce a livelli inferiori di 6 mL/min, un fenomeno che ha imposto un'anticipazione della dialisi nella maggioranza dei pazienti randomizzati al *target* basso di filtrato; 2) che ritardare l'inizio della dialisi fino alla comparsa di sintomi uremici è un approccio ragionevolmente sicuro se si istituisce una buona sorveglianza clinica. La raccomandazione formulabile in base all'IDEAL è pertanto che l'inizio del trattamento va considerato quando il filtrato è <15 mL/min in presenza di sintomi uremici, impossibilità di controllare il bilancio idrosalino o l'ipertensione o in presenza di un deterioramento dello stato nutrizionale. In genere la fase sintomatica dell'uremia inizia quando il filtrato è in un range compreso tra 6 e 9 mL/min. I pazienti con questi livelli di filtrato devono essere ben preparati alla dialisi, con la creazione di un accesso vascolare e un attento

monitoraggio clinico e biochimico.

In questo numero del GIN, due nefrologi che hanno a lungo meditato sulla questione e che hanno dato importante contributo alla relativa letteratura scientifica, Francesco Casino e Giuliano Brunori, discutono a fondo il problema partendo da prospettive diverse per arrivare a conclusioni sostanzialmente in linea con le raccomandazioni delineate nel paragrafo precedente. Entrambi cercano anche di andare oltre lo studio IDEAL. Francesco Casino qualche anno fa aveva proposto un approccio incrementale alla dialisi (10, 11), cioè un inizio relativamente precoce con una bassa dose dialitica e un aumento progressivo della dose calibrato in base ai livelli di filtrato residuo. Costruendo ulteriormente su questo concetto, egli qui identifica nella beta-2 microglobulina un possibile biomarcatore sul quale stabilire le decisioni circa la dose dialitica e/o la frequenza della dialisi. D'altra parte Chiara Venturelli e Giuliano Brunori dicono che "...sulla scorta della nostra esperienza quotidiana...se tutti i parametri risultano ben controllati, l'avvio alla terapia sostitutiva potrà avvenire per valori di GFR molto bassi (anche inferiori a 5 mL/min/1.73m²)...". Entrambe le conclusioni devono però essere viste come proposte per nuovi studi piuttosto che come suggerimenti da applicare alla pratica clinica. In altri termini, l'approccio incrementale guidato dai sintomi e dai livelli di beta-2 microglobulina suggerito da Casino deve essere testato in un *trial* clinico controllato, mentre l'as-

serzione di Venturelli e Brunori che in casi particolari (è raro se non eccezionale che i parametri biochimici e le condizioni generali rimangono accettabili a livelli di filtrato <5 mL/min) la dialisi possa essere posposta oltre i limiti suggeriti dallo studio IDEAL è tutta da ancorare a dati sperimentali.

Esperienze di singoli centri che adottano politiche di sorveglianza intensiva nei pazienti con malattia renale cronica allo stadio V e che, in ragione dell'interesse scientifico sul tema, investono risorse importanti per favorire l'aderenza a diete a basso o bassissimo apporto di proteine non possono essere generalizzate. Per una lunga serie di problemi che vanno da staff ridotti, a difficoltà logistiche e/o organizzative, nella vasta maggioranza di ambulatori pre-dialisi, la frequenza e la qualità dei controlli clinici nei pazienti uremici è spesso già inadeguata a garantire una sufficiente sicurezza quando il filtrato è nel range tra 6 e 9 mL/min cioè nel range ove una intensificazione della sorveglianza è formalmente raccomandato (9, 12). Spingersi oltre, nella gran parte dei contesti operativi Italiani ed Europei in generale, può generare un alto potenziale di rischio per eventi clinici maggiori innescati dalla gravità della condizione uremica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Charra B, Caemard E, Ruffet M, et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286-91.
2. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 1981; 305: 1176-81.
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, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. Effect of membrane permeability on
5. Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, et al. Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001; 358: 1046-50.
6. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, Fox JG. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2125-32.
7. Stel VS, Dekker FW, Ansell D, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3175-82.
8. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controller study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 569-80.
9. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010; 363: 609-19.
10. Casino FG, Lopez T. The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1574-81.
11. Bertoli SV, Musetti C, Ciurlino D. Incremental peritoneal dialysis: a common solution for different types of patients. *G Ital Nefrol* 2010; 27: 374-82.
12. Tattersal J. Is it really better to start dialysis as late as possible? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2972-4.