

ADEGUATEZZA DIALITICA: VIALE DEL TRAMONTO DEL Kt/V?

Salvatore Mandolfo

U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore Lodi, A.O. della Provincia di Lodi, Lodi

Riassunto

L'indice Kt/V nasce negli anni '80 per stabilire l'adeguatezza di un trattamento dialitico. Basato su un modello di farmacocinetica e sull'urea come "marker" di uremia, il suo utilizzo nella pratica clinica ha permesso lo sviluppo di nuovi dializzatori in grado di fornire un'elevata clearance diffusiva ma, soprattutto, ha determinato la consapevolezza che il trattamento dialitico deve essere personalizzato considerando le caratteristiche del paziente. Dopo una fase di incertezza iniziale, nella quale si è discusso su quale formula o modello utilizzare, si è passati a una fase di entusiasmo, nella quale si è creduto che l'indice Kt/V potesse essere sinonimo di dialisi adeguata. Negli anni successivi, numerosi studi hanno, tuttavia, evidenziato i limiti del Kt/V, in particolare la normalizzazione di Kt per il volume di distribuzione è un fattore confondente, in quanto, nei pazienti in dialisi, il sesso e l'indice di massa corporea influenzano già da soli la mortalità e la morbilità. Perplessità sono, inoltre, emerse sull'urea come "marker" di uremia. La misura del Kt/V urea non va, tuttavia, abbandonata, ma va considerata nell'ampio contesto della definizione di "dialisi adeguata" come indice di depurazione per le piccole molecole, possibilmente accanto al Kt/V B2M per le medie molecole.

Dialysis adequacy: Kt/V on its way out?

The Kt/V index started being used in the 1980s to determine the adequacy of dialysis treatment. Based on a pharmacokinetic model and on urea as a marker of uremia, its use in clinical practice has allowed the development of new dialyzers that can provide high diffusive clearance but, above all, has established the knowledge that dialysis treatment should be tailored to the characteristics of the patient.

After an initial period of uncertainty in which it was discussed which formula or model should be employed, there came a phase of excitement in which it was believed that the Kt/V index was synonymous with adequate dialysis. In the following years, several studies highlighted the limitations of Kt/V; in particular, the rescaling of Kt for the volume of distribution is a confounding factor because in patients on dialysis, sex and body mass index per se affect the mortality and morbidity. Doubts were also raised about urea as a marker of uremia. Whereas the measurement of Kt/V urea should not be abandoned, it should be viewed in the broader context of the definition of "adequate dialysis" as an index of the removal of small molecules, possibly together with Kt/V B2M as an index of the removal of middle molecules.

Conflict of interest: None

Indirizzo degli Autori:

Dr. Salvatore Mandolfo
U.O.C. Nefrologia e Dialisi
A.O. della Provincia di Lodi
Viale Savoia
26900 Lodi
e-mail: nefrodialisi.lodi@ao.lodi.it

Parole chiave:

Dialisi adeguata,
Kt/V,
Morbilità,
Mortalità,
Urea

Key words:

Dialysis adequacy,
Kt/V,
Morbidity,
Mortality,
Urea

INTRODUZIONE

L'indice Kt/V nasce negli anni '80 per definire un trattamento dialitico adeguato. Fino a quegli anni, si

definiva "adeguato" un trattamento extracorporeo della durata di 8-10 ore per tre volte alla settimana, che comportava la scomparsa dei sintomi uremici. L'idea di Gotch fu

quella di personalizzare e quantificare il trattamento dialitico in base alle caratteristiche del paziente (2). Gotch propose di applicare dei modelli matematici (cinetici) per

descrivere la rimozione dei soluti durante il trattamento dialitico (3).

I MODELLI CINETICI

Tali modelli derivano dai principi di farmacocinetica, nei quali l'organismo viene schematizzato in uno o più compartimenti (*pools*) comunicanti fra di loro. Tra i soluti, venne scelta l'urea in quanto aumenta nel corso dell'uremia, ha un basso peso molecolare (60 Daltons), ha un volume di distribuzione pari all'acqua corporea, si distribuisce alla pari tra intra ed extracellulare, è facilmente dializzabile e determinabile nel sangue e nel dialisato, rappresenta il prodotto finale del catabolismo proteico e, pertanto, consente una stima dell'introito proteico. Secondo un modello "single pool" volume fisso, il paziente viene rappresentato come un unico compartimento (V), all'interno del quale si distribuisce l'urea generata proveniente dal catabolismo delle proteine introdotte con la dieta. La rimozione dell'urea da V avviene attraverso la *clearance* del dializzatore e attraverso la funzione renale residua. Il modello a volume variabile prevede le variazioni di volume indotte dall'incremento del peso interdialitico e dall'ultrafiltrazione nel corso del trattamento. In tali modelli, la generazione di urea dopo la dialisi è costante e il decremento del soluto durante il trattamento viene descritto dall'equazione $C_t = C_0 e^{-Kt/V}$, dove C_0 e C_t sono rispettivamente l'urea a inizio e a fine trattamento, K è la *clearance* ureica del filtro, T è la durata del trattamento e V è il volume di distribuzione del paziente; da una semplice estrapolazione matematica è possibile ricavare la percentuale di soluto rimosso con la dialisi. Per la risoluzione del modello è necessario conoscere l'urea a inizio e fine dialisi, l'urea all'inizio della dialisi successiva e la K del filtro (4).

Agli inizi del anni '80 venne pub-

blicato un lavoro (NCDS) che, ben presto, divenne la "pietra miliare" nella storia dell'adeguatezza dialitica. Tale studio prospettico della durata di 52 settimane su 151 pazienti, analizzò la morbilità in termini di ricoveri ospedalieri, in funzione dei valori dell'urea e dell'urea di metà settimana. Le conclusioni furono che la concentrazione dell'urea di metà settimana era il fattore più importante, mentre il tempo di dialisi non influenzava in modo significativo i ricoveri ospedalieri (5).

GLI ALBORI DEL Kt/V

I risultati del NCSD vennero successivamente rielaborati in termini di Kt/V; l'analisi di tali dati mostrò come i pazienti con Kt/V inferiore a 0.8 presentavano una più alta morbilità, mentre i pazienti con Kt/V compreso tra 1.0 e 1.2 avevano avuto minori ricoveri (6). Le conseguenze dell'applicazione del Kt/V ai trattamenti dialitici furono impressionanti in quanto diedero una svolta allo sviluppo di nuovi dializzatori in grado di fornire *clearances* dell'urea sempre più elevate ma, soprattutto, poiché diedero la consapevolezza che il trattamento dialitico doveva essere personalizzato alle caratteristiche del paziente. L'aspetto negativo fu che il tempo di dialisi da quel momento venne calcolato in funzione di dell'ottenimento di un valore di Kt/V pari all'unità e, pertanto, la durata del trattamento poteva essere ridotta nei pazienti di piccola taglia o se si utilizzavano filtri ad alta "performance" diffusiva; non ultimo, la rimozione dei soluti a più alto peso molecolare non venne considerata. In quegli anni iniziò una vera corsa alla riduzione dei tempi di trattamento e l'esperienza di Rotellar (7) e von Albertini (8) riporta trattamenti di 6 ore alla settimana, mentre Collins, in un editoriale, si pose il problema se ci fosse un limite alla riduzione dei tempi

del trattamento (9). Una risposta a tale domanda la fornì in parte Pedrini, il quale analizzò le cause e le possibili implicazioni cliniche del fenomeno dell'aumento sproporzionato di urea immediatamente dopo la fine della dialisi, notoriamente definito "rebound" (10). Tale fenomeno, interpretato inizialmente come un'aumentata generazione di urea secondaria a un effetto catabolico indotto dalla dialisi (11), fu posto in relazione con un disequilibrio trans-cellulare ovvero con un ritardato passaggio di urea dal compartimento intracellulare a quello extracellulare (12). Il "rebound", come successivamente studiato, comportava una sovrastima della dose dialitica, quantificata al 25% in un trattamento di 2 ore e al 10% in un trattamento di 5 ore (13).

IL TRIONFO DEL Kt/V

Tra la metà degli anni '80 e la fine degli anni '90 si è assistito a un crescente interesse sull'argomento "dialisi adeguata" e, dalla fonte "medline", vengono citati 3650 lavori con il termine Kt/V. Per evitare di calcolare la K del filtro, furono proposte numerose formule semplificate per determinare il Kt/V, si discusse se utilizzare modelli a due o a tre prelievi e su come doveva essere eseguito il prelievo alla fine della dialisi per minimizzare il problema del "rebound" (14). Sono gli anni del trionfo del Kt/V e c'è interesse, da parte dell'industria del settore, a sviluppare "devices" in grado di determinare, sul dialisato in uscita dal filtro o sull'ultrafiltrato, la rimozione dell'urea e, quindi, di calcolare in tempo reale il valore di Kt/V (15, 16). Sono gli anni in cui vengono pubblicate le prime Linee Guida sui trattamenti emodialitici e, in tutte, per quantificare il trattamento emodialitico, si raccomanda di utilizzare l'indice Kt/V; in particolare una dialisi viene definita adeguata se il Kt/V raggiunge il valore di 1.2 (17,

18, 19). Nella pratica clinica, Kt/V diventa sinonimo di dialisi adeguata. In quel periodo, Held, riesaminando i dati del registro americano relativi agli anni 90-93, evidenzia che, per valori di Kt/V compresi tra 0.8 e 1.33, ogni incremento di 0.1 punti di Kt/V comporta una riduzione del rischio di mortalità del 7% (20); nello stesso periodo, un'analisi dei dati del registro giapponese dimostra che la mortalità diminuisce in modo esponenziale con l'aumento dei valori di Kt/V; in particolare, si osserva una riduzione del 20% al 4% aumentando il Kt/V da 0.6 a 1.5 (21). Sono gli anni in cui ci si chiede se un ulteriore aumento del Kt/V avrebbe potuto portare a una riduzione della mortalità e della morbilità. Con tale intenzione, nasce l'*Hemo study*, il quale, con un progetto ancora più ambizioso, vuole capire se anche la permeabilità di membrana possa avere un proprio ruolo, oltre alla dose elevata di dialisi. Tale studio, della durata di 6 anni, con 1846 pazienti randomizzati, presenta tuttavia dei "bias", come la tipologia dei pazienti (prevalenti), mentre la definizione di membrana "alto flusso" lascia numerose perplessità. I pazienti furono suddivisi in 4 gruppi in funzione della dose (Kt/V 1.65 o 1.25) e della permeabilità di membrana (Cl B2M superiore o inferiore a 20 mL/min). I risultati dimostrarono che non c'erano differenze, in termini di mortalità e di morbilità, sia in funzione della dose di dialisi che della permeabilità di membrana; da una sottoanalisi le donne, tuttavia, beneficiavano di una dose dialitica maggiore (22).

IL TRAMONTO DEL Kt/V

I risultati dell'*Hemo Study* se, da una parte, sorpresero buona parte dei cultori della dialisi, dall'altra segnarono l'inizio del tramonto del Kt/V. In realtà, qualche anno prima, il gruppo di Lowrie aveva già sot-

tolineato i limiti del Kt/V per definire una dialisi adeguata. Gli Autori avevano dimostrato come il volume di distribuzione del paziente, calcolato sia come acqua corporea totale, sia come peso corporeo, sia come indice di massa corporea, sia come superficie corporea, era una variabile indipendente di "outcome" del paziente e, pertanto, proposero di utilizzare solo Kt come indice di adeguatezza (23). Sempre gli stessi Autori misero in guardia su come la scelta dei tempi di dialisi per ottenere un valore di Kt/V pari a 1.2 potesse portare a un rischio di sottodialisi, specialmente nei pazienti con un basso indice di massa corporea (24). In uno studio prospettico di 9 mesi su 1151 pazienti, il gruppo di May (25) analizzò il "paradosso del Kt/V", ovvero il perché alcuni pazienti con Kt/V maggiore di 1.4 avessero una mortalità superiore rispetto ai pazienti con Kt/V 1.2. Gli Autori conclusero che il "paradosso del Kt/V" era più frequente nei pazienti con peso corporeo < 70 kg e bassi livelli di pre-albumina, ma sottolinearono come, a tale "paradosso", contribuiva la dialisi di 180 minuti. Altri studi confermarono che la normalizzazione per V potesse essere un fattore confondente e che, nei pazienti in dialisi, il sesso e l'indice di massa corporea influenzano direttamente la mortalità e la morbilità del paziente e la stessa quantità di dose dialitica (26, 27). Furono, pertanto, proposti metodi alternativi per normalizzare Kt; tra questi, Daugirdas, in un lavoro, confronta la superficie epatica, la spesa energetica a riposo e gli organi ad alta attività metabolica (28). Spalding propone di normalizzare per la superficie corporea o per il 67% del peso corporeo (29). Sempre in tale ottica, Basile, recentemente, propone di utilizzare un parametro derivato dalla bioimpedenza, quale la resistenza per normalizzare Kt (30).

Tra le cause che hanno contribuito al tramonto del Kt/V riportiamo, inoltre, le perplessità suscitate

sull'urea come effettivo marker di "uremia", in quanto, nella classificazione dell'EuTox, l'urea fa parte delle piccole molecole solubili in acqua, ma viene definita come soluto "non necessariamente tossico" (31). Inoltre, da parte del gruppo di Van Holder, è stata sottolineata una diversa cinetica tra le diverse molecole solubili in acqua, come nel caso dei composti guanidinici ove, tra l'urea e l'acido guanidinacetico, vi sono delle differenze di oltre il 30% in termini di rimozione intradialitica (32). Qualche Autore, recentemente, ha definito illogico l'uso del Kt/V per considerare una dialisi adeguata (33); nasce, pertanto, il ragionevole dubbio se l'era del Kt/V sia finita.

IL Kt/V DEVE ESSERE ABBANDONATO?

In realtà, l'urea non è una molecola innocua, come dimostrato qualche anno fa; l'urea aumenta la sintesi di guanidin-succinato, che concorre alla patogenesi dei difetti di aggregazione piastrinica, responsabili della diatesi emorragica osservata nell'insufficienza renale cronica (34). Zhang, su colture *in vitro*, ha dimostrato come l'urea induca la generazione di specie reattive dell'ossigeno all'interno delle cellule e, pertanto, come concorra alla genesi dello stress ossidativo (35). Recentemente, D'Apolito ha riportato come elevate concentrazioni di urea possano promuovere la modificazione delle proteine coinvolte nel "pathway" dell'insulina e, di conseguenza, condurre all'insulino-resistenza, con un aumentato rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare (36).

Ricordiamo, infine, che, per calcolare la dose dialitica, le attuali Linee Guida europee suggeriscono di utilizzare il Kt/V urea, utilizzando il dato equilibrato (37). Per ovviare al problema dei prelievi e dei calcoli matematici, si può ricorrere

agli attuali preparatori per emodialisi, i quali consentono una stima del Kt/V in tempo reale utilizzando sul sangue i principi della dialisi ionica (38, 39) o, sul dialisato, l'assorbimento degli ultravioletti (40). Probabilmente, le prossime linee guida dovranno prendere in considerazione l'idea di associare al Kt/V urea un Kt/V mirato a un altro soluto a più alto peso molecolare, quale, per esempio, la B2M. In tal senso, Casino ha già proposto una formula semplificata, basata su un prelievo a inizio e a fine dialisi, sul peso corporeo e sull'ultrafiltrazione, per stimare il Kt/V di tale soluto (41).

CONCLUSIONI

Negli ultimi vent'anni, il concetto di dialisi adeguata è profondamente cambiato; l'introduzione del Kt/V ci ha fatto capire che il trattamento dialitico deve essere personalizzato considerando le caratteristiche del paziente. Dopo una fase di entusiasmo, in cui si era creduto che il Kt/V da solo fosse sinonimo di una dialisi adeguata, ci si è resi conto del fatto che tale indice esprime soltanto la dose dialitica per le piccole molecole e che, per definire un trattamento dialitico adeguato, è necessario comporre un mosaico, ove Kt/V urea è certamente un impor-

tante tassello, probabilmente insieme al Kt/V B2M, ma è necessario avere altri tasselli, come il controllo dell'iperparatiroidismo, dell'anemia, dell'acidosi metabolica, dei volumi, della pressione arteriosa, della neuropatia e dello stato nutrizionale.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Bower JD, Berman LB, Remmers R, et al. What is adequate dialysis? Proc Clin Dial Transplant Forum 1971; 1: 61-72.
2. Gotch FA, Sargent JA, Keen ML, Lee M. Individualized, quantified dialysis therapy of uremia. Proc Clin Dial Transplant Forum 1974; (4): 27-35.
3. Sargent JA, Gotch FA. Mathematic modeling of dialysis therapy. Kidney Int Suppl 1980; 10: S2-10.
4. Gotch FA. Kinetic modeling in hemodialysis, in Clinical Dialysis (2ed), Nissenson AR, Gentile DE, Fine RN (eds). Norwalk CT, Appleton and Lange 1989; 18-46.
5. 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 (20): 1176-81.
6. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). Kidney Int 1985; 28 (3): 526-34.
7. Rotellar E, Martinez E, Samsó JM, et al. Why dialyze more than 6 hours a week? Trans Am Soc Artif Intern Organs 1985; 31: 538-45.
8. 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.
9. Collins AJ, Keshaviah PR. Are there limitations to shortening dialysis treatment? ASAIO Trans 1988; 34 (1): 1-5.
10. Tsang HK, Leonard EF, Cortell S. Urea dynamics during and immediately after dialysis. ASAIO J 1985; 8: 251-60.
11. Farrell PC, Hone PW. Dialysis-induced catabolism. Am J Clin Nutr 1980; 33 (7): 1417-22.
12. Pedrini LA, Zereik S, Rasmy S. Causes, kinetics and clinical implications of post-hemodialysis urea rebound. Kidney Int 1988; 34 (6): 817-24.
13. Tattersall JE, DeTakats D, Chamney P, Greenwood RN, Farrington K. The post-hemodialysis rebound: predicting and quantifying its effect on Kt/V. Kidney Int 1996; 50 (6): 2094-102.
14. Movilli E. Simplified approaches to calculate Kt/V. It's time for agreement. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 (1): 24-7.
15. Depner TA, Keshaviah PR, Ebben JP, et al. Multicenter clinical validation of an on-line monitor of dialysis adequacy. J Am Soc Nephrol 1996; 7 (3): 464-71.
16. Mandolfo S, Santoro A, Colasanti G. Determinazione "on-line" dell'urea e previsione del valore equilibrato mediante biosensore in PFD. Giornale Italiano di Nefrologia 1997; 14 (2): 93-8.
17. Dialysis Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines. Hemodialysis Adequacy. Am J Kidney Disease 1997; 30: S2.
18. Linee guida sulla quantificazione della dose dialitica. G Ital Nefrol 1999; 16 (S6): 22-6.
19. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section II. Hemodialysis adequacy. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 Suppl. 7: 16-31.
20. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, et al: The dose of hemodialysis and patient mortality. Kidney Int 1996; 50 (2): 550-6.
21. Teraoka S, Toma H, Nihei H, et al. Current status of renal replacement therapy in Japan. Am J Kidney Dis 1995; 25 (1): 151-64.
22. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med 2002; 347 (25): 2010-9.
23. Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF. The urea [clearance x dialysis time] product (Kt) as an outcome-based measure of hemodialysis dose. Kidney Int 1999; 56 (2): 729-37.
24. Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus JM. Body size, dialysis dose and death risk relationships among hemodialysis patients. Kidney Int 2002; 62 (5): 1891-7.
25. Salahudeen AK, Dykes P, May W. Risk factors for higher mortality at the highest levels of spKt/V in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (7): 1339-44.
26. Sarkar SR, Kuhlmann MK, Kotanko P, et al. Metabolic consequences of body size and body composition in hemodialysis patients. Kidney Int 2006; 70 (10): 1832-9.
27. Sarkar SR, Kotanko P, Heymsfeld SB, Levin NW. Quest for V: body compo-

- sition could determine dialysis dose. *Semin Dial* 2007; 20 (5): 379-82.
28. Daugirdas JT, Levin NW, Kotanko P, et al. Comparison of proposed alternative methods for rescaling dialysis dose: resting energy expenditure, high metabolic rate organ mass, liver size, and body surface area. *Semin Dial* 2008; 21 (5): 377-84.
 29. Spalding EM, Chandna SM, Davenport A, Farrington K. Kt/V underestimates the hemodialysis dose in women and small men. *Kidney Int* 2008; 74 (3): 348-55.
 30. Basile C, Vernaglione L, Lomonte C, et al. Comparison of alternative methods for scaling dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (4): 1232-9.
 31. Cohen G, Glorieux G, Thornalley P, et al. Review on uraemic toxins III: recommendations for handling uraemic retention solutes in vitro--towards a standardized approach for research on uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (12): 3381-90.
 32. Eloit S, Torremans A, De Smet R, et al. Kinetic behavior of urea is different from that of other water-soluble compounds: the case of the guanidino compounds. *Kidney Int* 2005; 67 (4): 1566-75.
 33. Jenkins PG. The illogic of Kt/V. *Kidney Int* 2009; 75 (3): 337.
 34. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999; 94 (8): 2569-74.
 35. Zhang Z, Dmitrieva NI, Park JH, Levine RL, Burg MB. High urea and NaCl carbonylate proteins in renal cells in culture and in vivo, and high urea causes 8-oxoguanine lesions in their DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101 (25): 9491-6.
 36. D'Apolito M, Du X, Zong H, et al. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J Clin Invest* 2010; 120 (1): 203-13. Erratum in: *J Clin Invest* 2010; 120 (3): 932.
 37. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl. 2: ii5-21.
 38. Polaschegg HD. Automatic, noninvasive intradialytic clearance measurement. *Int J Artif Organs* 1993; 16 (4): 185-91.
 39. Peticlerc T, Goux N, Reynier AL, Béné B. A model for non-invasive estimation of in vivo dialyzer performances and patient's conductivity during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1993; 16 (8): 585-91.
 40. Daugirdas JT, Tattersall JE. Automated monitoring of hemodialysis adequacy by dialysis machines: potential benefits to patients and cost savings. *Kidney Int* 2010; 78 (9): 833-5.
 41. Casino FG, Pedrini LA, Santoro A, et al. A simple approach for assessing equilibrated Kt/V beta 2-M on a routine basis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (9): 3038-44.