

# ADEGUATEZZA DIALITICA E Kt/V

**Marco Formica<sup>1</sup>, Gianmario Bosticardo<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>S.C. Nefrologia e Dialisi, Dipartimento Area Medica Mondovì-Ceva, ASL CN1, Cuneo

<sup>2</sup>S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale degli Infermi, ASL Biella, Biella

## Riassunto

*L'introduzione della clearance frazionale dell'urea per la quantificazione dell'adeguatezza dialitica si è realizzata alla fine degli anni '80, allo scopo di personalizzare il trattamento emodialitico, di parametrare la sua efficienza (dose) e di creare un indice a cui potesse essere riconducibile il concetto di dialisi adeguata.*

*Da allora, in realtà, il numero dei nefrologi realmente coinvolti dalla novità è stato piuttosto esiguo, mentre la maggior parte si è dedicata a impiegare, in modo più o meno acritico, il nuovo strumento. Parallelamente la tecnologia dialitica si è evoluta: le tecniche extracorporee si sono diversificate, i dializzatori si sono trasformati in termini di materiali, permeabilità idraulica ed efficienza depurativa e gli schemi del trattamento si sono, a loro volta, modificati in termini di durata e di frequenza.*

*Lo scopo di questa controversia è, quindi, quello di valutare, a distanza di circa 30 anni la validità del controllo del parametro nell'ambito della dialisi del 2010.*

*In sostanza gli Autori concludono che il Kt/V mantiene un'utilità marginale nella quantificazione della dialisi tradizionale, mentre è del tutto inappropriato per schemi di dialisi frequenti o di lunga durata.*

*Da parte nostra riteniamo utile ribadire che il calcolo del Kt/V sia ancora da considerare uno strumento da impiegare, consigliato dalle Linee Guida Internazionali, almeno fino alla validazione di nuove e più efficaci soluzioni, al fine di evitare di erogare sedute dialitiche inefficaci (in termini di dose per le piccole molecole), benché non garantisca alcuna certezza di fornire una prestazione assolutamente adeguata in termini di riduzione di morbilità e mortalità.*

## Dialysis adequacy and Kt/V

*Fractional clearance of urea to quantify the adequacy of dialysis was introduced in the late 1980s to allow nephrologists to personalize hemodialysis treatment, assess its effectiveness (dose), and create an index that would represent the concept of adequate dialysis. Since then, the number of nephrologists really involved in this novelty has been rather small, while the majority have been using the new instrument more or less uncritically. At the same time, the dialysis technology has evolved: the extracorporeal techniques have become more diversified, dialyzers have been transformed in terms of materials, hydraulic permeability and purification efficiency, and treatment schedules have been modified in terms of duration and frequency. The purpose of this paper is to evaluate, at a distance of about 30 years, the validity of the control parameter of dialysis – Kt/V – in 2010.*

*In essence, the authors claim that Kt/V is of marginal utility in the quantification of traditional dialysis, while it is wholly inappropriate for frequent or long-term treatment schemes. We maintain that the calculation of Kt/V is still a tool to be used – also recommended by international guidelines – at least until the validation of new and more efficacious solutions, in order to avoid*

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Marco Formica

S.C. Nefrologia e Dialisi

Dipartimento Area Medica

Mondovì-Ceva. ASL CN1 Cuneo

Ospedale di Ceva

Regione San Bernardino 4

12073 Ceva (CN)

e-mail: marco.formica@aslcn1.it

*ineffective dialysis sessions (in terms of dose for small molecules), although it does not provide any certainty of a fully adequate performance in terms of reduced morbidity and mortality.*

Conflict of interest: None

Financial support: The authors declare they have received no financial support for this work.

**Parole chiave:**

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

**Key words:**

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

L'introduzione della *clearance* frazionale dell'urea per la quantificazione dell'adeguatezza dialitica si è realizzata alla fine degli anni '80, allo scopo di personalizzare il trattamento emodialitico, di parametrare la sua efficienza (dose) e di creare un indice a cui potesse essere riconducibile il concetto di dialisi adeguata.

L'approccio di tipo "meccanicistico" a un trattamento sanitario fino ad allora valutato in base a criteri essenzialmente clinici (assenza di sintomi uremici) sembrava aver risolto la mancanza di un indicatore universalmente condiviso, (abbastanza) facile da misurare e confrontabile nel tempo.

Da allora, in realtà, il numero dei nefrologi realmente coinvolti dalla novità è stato piuttosto esiguo, mentre la maggior parte si è dedicata a impiegare, in modo più o meno acritico, il nuovo strumento. Bisogna, peraltro, segnalare che le Linee Guida hanno recepito la "validazione" dell'indice da parte di alcuni studi prospettici e ne hanno, quindi, avallato l'uso in maniera estensiva alla fine degli anni '90, con un valore *target* equilibrato  $\geq 1.2$ .

Parallelamente la tecnologia dialitica si è evoluta: le tecniche extracorporee si sono diversificate, i dializzatori si sono trasformati in termini di materiali, permeabilità

idraulica ed efficienza depurativa e gli schemi del trattamento si sono, a loro volta, modificati in termini di durata e di frequenza.

Lo scopo di questa controversia è, quindi, quello di valutare, a distanza di circa 30 anni, rispetto ai presupposti teorici, all'evoluzione tecnologica e ai risultati clinici, la posizione di due nefrologi che, con maggiore o minore accanimento scientifico sull'argomento, si sono confrontati con l'impiego dell'indice Kt/V, e di definire quali sono le loro conclusioni e raccomandazioni riguardo alla validità del controllo del parametro nell'ambito della dialisi del 2010.

In realtà, non ci troviamo di fronte a una vera e propria controversia, in quanto gli Autori concordano su gran parte dei punti affrontati e rilasciano una posizione conclusiva che, pur rimarcando alcune differenze interpretative, risulta, in sostanza, abbastanza sovrapponibile, peraltro come, secondo noi, atteso alla luce di 30 anni di discussione che hanno relegato pochi intimi sostenitori in un angolo dell'arena della valutazione dell'adeguatezza dialitica tramite l'impiego di modelli matematici.

La storia del Kt/V è vissuta in modo simile: la proposta di applicare un modello matematico e cinetico per descrivere la rimozione di

un soluto come l'urea è considerata da entrambi la posa di una pietra miliare con grandi e potenziali aspettative per la quantificazione della dialisi e per la personalizzazione del trattamento (1).

In realtà, vengono subito sottolineate alcune "limitazioni", già in parte note negli anni precedenti, quali il fatto che l'urea poteva non rappresentare il marcatore più significativo della tossicità uremica, che il V (volume) di distribuzione dell'urea è diverso da quello di altre molecole "tossiche", che le variabili *dipendenti* del calcolo potevano essere sia V che K (*clearance*) e che entrambe avevano, quando considerate indipendenti, grossi problemi di stima o di misurazione (V poteva essere calcolato come acqua corporea totale mediante il modello originale di Gotch oppure con varie formule antropometriche o rappresentare "di default" il 58% del peso corporeo secco; K, che deve sempre considerare anche l'eventuale *clearance* renale residua, era spesso identificata con la *clearance* ureica teorica, *in vivo* o *in vitro*, del filtro).

Inoltre, i modelli cinetici sviluppati nel tempo (*pool* singolo o doppio, a volume fisso o variabile) hanno sicuramente contribuito, per entrambi gli Autori, a tentare di porre delle correzioni *in itinere* ai quesiti

sollevati, ma hanno, al contempo, determinato una certa confusione negli utilizzatori, che non sempre confrontavano i dati ottenuti con la stessa formula. Anche a noi sembra opportuno rimarcare che, all'interno dei Centri Dialisi, il passaggio da una formula a un'altra spesso non è stato affrontato con i dovuti atteggiamenti critici. Altro punto, che gli Autori non riportano, è come spesso esistano discrepanze anche rilevanti tra il Kt/V *prescritto* e quello realmente *somministrato* nel corso del trattamento dialitico, il che può portare a erronee interpretazioni con conseguenti ripercussioni cliniche.

Sia Mandolfo che Basile sottolineano che il supporto più evidente alla definizione di adeguatezza dialitica veniva sostanzialmente dalla conclusione di un prestigioso studio che aveva messo in correlazione la dose dialitica con la morbilità dei pazienti (2), dove si era concluso che non era tanto il tempo di dialisi a influenzare l'*outcome* quanto la concentrazione di urea a metà settimana, e dalla sua successiva rielaborazione (analisi *post-hoc*), dove si dimostrava che i soggetti con Kt/V <0.8 avevano avuto meno ospedalizzazioni rispetto a quelli con Kt/V >1.0 (3). Ciò aveva creato i presupposti all'introduzione e all'impiego routinario del Kt/V. Dati di Registro successivi avevano poi mostrato anche un'associazione tra incrementi di Kt/V e riduzione parallela della mortalità (4).

Purtroppo, e ciò viene riconosciuto da entrambi gli Autori, la conclusione più ovvia tratta dai lavori di cui sopra fu che la variabile t (tempo) non veniva considerata come predittore *indipendente* del risultato e che il V era la variabile che caratterizzava il singolo paziente; gli sforzi andavano, quindi, indirizzati verso un incremento della K, il che diede, in effetti, propulsione allo sviluppo tecnologico delle performances dei dializzatori. A questo proposito, Mandolfo ben sottolinea il fatto che, diventando il tempo la variabile dipendente, la scelta di

dialisi "brevi" esponeva il paziente al rischio di importanti *rebounds* post-dialitici dell'urea, legati al disequilibrio trans-cellulare e, proprio per questo motivo, potenzialmente evidenti anche per molecole non idrosolubili, a più elevato peso molecolare o legate alle proteine. Peraltro, Basile riprende l'argomento nel suo capitolo definito "Il tramonto del Kt/V urea" e resoconta come proprio questi elementi siano quelli che hanno, dall'inizio, reso debole la validazione dell'indice.

Mandolfo tratta, invece, il suo capitolo "Il trionfo del Kt/V" e sottolinea come il modello a tre prelievi abbia, almeno parzialmente, supplito all'inconveniente del rebound. Inoltre, ribadisce l'importanza dell'indice, tanto che riporta come anche l'Industria si sia successivamente ingegnata nello sforzo di fornire sistemi che fossero in grado di valutare in-line (in maniera surrogata, con prelievi di urea sul dialisato o sull'ultrafiltrato) la *clearance* istantanea (o, più correttamente, *dialisance*) e, quindi, di sopperire anche ai costi (in termini di risorse umane e materiali) legati alle determinazioni su sangue, riportando anche la propria esperienza personale in tal senso (5).

Un altro punto positivo dell'indice, che secondo noi è opportuno rimarcare e che può essere considerato nell'ambito della valutazione dell'efficienza, è quello (indiretto) legato alla corretta funzione dell'accesso vascolare, cioè al fenomeno del ricircolo. Bassi valori di Kt/V, comunque valutati, pongono nell'ambito della diagnosi differenziale anche il funzionamento non ottimale dell'accesso vascolare, per certo quando si considerano i cateteri venosi centrali in cui è assente il problema del ricircolo cardio-polmonare (6).

Comunque, sulla scia dei dubbi (molti) e degli entusiasmi (pochi) rivolti verso l'impiego clinico predittivo dell'indice, nacque, alla fine degli anni '90, lo studio HEMO pro-

spettico randomizzato sui pazienti prevalenti, nell'ottica di dimostrare se la permeabilità di membrana potesse avere un ruolo sinergico con la dose della dialisi sull'*outcome* dei pazienti (7). I risultati dell'*end point* primario furono negativi e questo, in sostanza, decretò "l'inizio della fine" del Kt/V, come riconoscono entrambi gli Autori e come segnalano avesse già bene evidenziato Lowrie alcuni anni prima (8). Peraltro, sia Mandolfo che Basile portano a sostegno anche il concetto del "paradosso del Kt/V urea", laddove a valori più elevati corrispondeva una mortalità maggiore; questo nei soggetti di basso peso e malnutriti, verosimilmente come effetto concausale di un tempo di dialisi comunque contratto e insufficiente (9).

In effetti, era stato ben accertato il fatto che V, in qualunque modo fosse misurato, fosse di per sé una variabile *indipendente* di *outcome* e che, nel paziente in dialisi, sia il sesso che la massa corporea influenzano direttamente la mortalità e, di conseguenza, la misura di V è da considerarsi un fattore confondente nel calcolo del Kt/V (10). Si è cercato, quindi, di sdoganare il Kt come nuovo indice e di normalizzarlo per vari altri parametri, più che esaustivamente elencati dagli Autori, ma senza giungere a chiare correlazioni di utilità clinica quotidiana. L'esperienza personale dello stesso Basile, con i dati recentemente pubblicati (11) potrebbe, forse, fornire qualche supporto in più, ma i risultati andranno sostanzialmente da altri robusti studi.

Mandolfo, come risposta consequenziale al suo approccio, si chiede, infine, se il Kt/V debba essere abbandonato. Pur avendo ampiamente sottolineato i limiti dell'indice, comunque la sua non sembra essere una risposta del tutto negativa. Sottolinea come l'urea possa essere confermata, in base a dati recenti, come marcatore di tossicità uremica e come le modifiche di calcolo del Kt/V, nonché la sua determinazione

diretta sul sangue o sul dialisato da parte dei nuovi *monitor* di dialisi, possano migliorare la sua affidabilità e la sua predittività. Suggestisce, infine, che anche le recenti segnalazioni del calcolo del Kt/V per molecole quali la beta2-microglobulina potrebbero creare ulteriori sinergie positive per la validazione del parametro nel campo clinico routinario.

Basile, come identificativo del suo parere personale, affronta, infine, il discorso dell'illogicità del Kt/V, in quanto il V è, di per sé, una variabile *indipendente* di mortalità (12). Inoltre, correttamente, riporta come la maggior parte dei pazienti dializzati negli Stati Uniti abbia una mortalità elevata nonostante più del 90% riporti un Kt/V a *target*. Tra i fattori che danno ragione a questa evidente discrepanza, cita quelli che, noti da tempo, fanno parte degli indicatori clinici tenuti sotto controllo nei nostri Centri Dialisi, alcuni dei quali (ipotensioni intradialitiche, ultrafiltrazioni orarie, infiammazione, nutrizione, funzione renale residua, ecc.) ben sappiamo che hanno, di per sé, un valore predittivo *indipendente* sulla mortalità. Il suo parere è, quindi, piuttosto critico sull'uso, almeno esclusivo, del Kt/V, come indice di adeguatezza dialitica.

È necessario, altresì, puntualizzare, a nostro parere, che, sotto il profilo teorico-matematico, il concetto di Kt/V presenta dei limiti importanti, che spesso sono all'origine di confusioni nell'utilizzo di una formula o di un modello piuttosto che di un altro e che possono generare pericolose interpretazioni dei risultati. In particolare, il limite più grave è legato alla definizione stessa di *clearance* (anziché di *dialisance*), riferendosi alla capacità depurativa del dializzatore: usando lo stesso termine si induce una pericolosa confusione poiché, nel caso della *clearance* renale fisiologica, la depurazione è continua e la concentrazione delle tossine viene mantenuta stabile,

mentre, nel caso dell'emodialisi, la concentrazione si riduce più o meno rapidamente, secondo una funzione logaritmica. Questo fa sì che il Kt/V non possa essere impiegato "*tout-court*" per confrontare modalità e schemi depurativi diversi con un unico *target*, poiché il Kt/V-*target* cambia ogni volta, creando una grande confusione (per esempio, per la dialisi peritoneale il *target* minimo è 1.7, per l'emodialisi trisettimanale=1.2x3, per l'emodialisi bisettimanale=2.4x2 ecc.). Anche quando si deve tenere conto della funzione renale residua risulta difficile sommare le due componenti depurative. A causa di questi limiti è nata la proposta di quantificare la depurazione con l'indice EKR (13), in cui la *clearance* renale equivalente, ricavata concettualmente in analogia con la nota formula della fisiologia  $U_xV/P$ , supera il limite della *clearance* del dializzatore; anche il concetto di "*Standard Kt/V*" (14), basato sul valore predialitico dell'urea anziché sul valore integrale del ciclo dialitico, va nella stessa direzione ma, al momento, anche questa variante risulta di scarsa diffusione e di scarsa applicazione pratica.

Ricordiamo, infine, che un ulteriore limite concettuale del Kt/V è legato alla valutazione delle modificazioni della concentrazione soltanto sul versante ematico che, come abbiamo già rilevato, risente di numerose variabili biologiche, come il ricircolo dell'accesso vascolare e cardio-polmonare, il disequilibrio trans-compartimentale e la vascolarizzazione tissutale distrettuale: questo fa sì che il Kt/V classico, misurato mediante il prelievo a inizio e fine dialisi, pur corretto con le formule per ottenere il valore equilibrato, a volte fornisca risultati impropri e non reali (per esempio, valori eccessivamente ottimistici nelle donne di piccola corporatura) e spiega, forse, come dialisi più lunghe siano migliori dal punto di vista depurativo, a parità di valore di Kt/V.

Dobbiamo, tuttavia, sottolineare che i modelli basati sulla quantificazione diretta sul dialisato (che darebbe delle indicazioni più veritiere della quota realmente depurata) sono risultati sinora improponibili per la valutazione routinaria, a causa della difficoltà di raccogliere il dialisato o di applicare apparecchi di laboratorio come "l'urea *monitor*" (15), costosi e di difficile gestione. Le nuove tecnologie basate sull'assorbimento degli ultravioletti sul dialisato (16) sembrano molto promettenti in questo senso, ma non hanno ancora un riconoscimento e una validazione universali.

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

A circa 30 anni dalla sua scoperta e dalla sua introduzione progressiva nella pratica clinica, il Kt/V mostra, nonostante il *restyling* subito nel tempo, evidenti segni di limitata utilità rapportata all'*outcome* clinico.

Il dibattito scaturito dalla "controversia" ha evidenziato molti punti di vista comuni degli Autori e, sebbene siano emerse alcune differenze di posizione, ci sembra che l'indice Kt/V sia per entrambi da considerarsi obsoleto e portatore di un'insufficiente validità clinica, in quanto molti altri parametri influenzano direttamente la mortalità del soggetto in dialisi cronica. Inoltre, le tecniche extracorporee si sono diversificate e gli schemi del trattamento si sono, a loro volta, modificati in termini di durata e di frequenza: nonostante gli sforzi profusi, l'indice non trova facile applicazione in questo scenario molto eterogeneo e il suo calcolo può indurre a conclusioni fallaci.

Dobbiamo anche ricordare che è possibile, sulla base dei dati che attualmente abbiamo a disposizione, che altre molecole "tossiche" abbiano una *clearance* perlopiù tempo-dipendente e modelli cinetici di rimozione diversi da quelli dell'urea, anche se a parità di peso molecolare e di carat-

teristiche di solubilità in acqua.

In sostanza, gli Autori concludono che il Kt/V mantiene un'utilità marginale nella quantificazione della dialisi tradizionale mentre è del tutto inappropriato per schemi di dialisi frequenti o di lunga durata.

Da parte nostra, in conclusione, riteniamo utile ribadire che il calcolo del Kt/V sia ancora da conside-

rare uno strumento da impiegare, consigliato dalle Linee Guida Internazionali, almeno fino alla validazione di nuove e più efficaci soluzioni, al fine di evitare di erogare sedute dialitiche inefficaci (in termini di dose per le piccole molecole), benché non garantisca alcuna certezza di fornire una prestazione assolutamente adeguata.

#### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

#### CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non avere ricevuto contributi economici per questo lavoro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sargent JA, Gotch FA. Mathematic modeling of dialysis therapy. *Kidney Int Suppl* 1980; 10: S2-10.
2. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *New Eng J Med* 1981; 305 (20): 1176-81.
3. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28 (3): 526-34.
4. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996; 50 (2): 550-6.
5. Mandolfo S, Santoro A, Colasanti G. Determinazione on-line dell'urea e previsione del valore equilibrato mediante biosensore in PFD. *G Ital Nefrol* 1997; 14 (2): 93-8.
6. Schneditz D, Polaschegg HD, Levin NW, et al. Cardiopulmonary recirculation in dialysis. An underrecognized phenomenon. *ASAIO J*. 1992; 38 (3): M194-6.
7. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 2002; 347 (25): 2010-9.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Basile C, Vernaglion L, Lomonte C, Bellizzi V, Libutti P, Teutonico A, Di Iorio B. Comparison of alternative methods for scaling dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (4): 1232-9.
12. Jenkins PG. The illogic of Kt/V. *Kidney Int* 2009; 75 (3): 337.
13. Casino FG, Lopez T. The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (8): 1574-81.
14. Daugirdas JT, Depner TA, Greene T, Levin NW, Chertow GM, Rocco MV. Standard Kt/Vurea: a method of calculation that includes effects of fluid removal and residual kidney clearance. *Kidney Int* 2010; 77 (7): 637-44.
15. Bosticardo GM, Avalle U, Giacchino F, Molino A, Alloatti S. Accuracy of an on-line urea monitor compared with urea kinetic model and direct dialysis quantification. *ASAIO J* 1994; 40 (3): M426-30.
16. 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.