

DIALISI PERITONEALE INCREMENTALE - NO

Giovambattista Virga

Servizio di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Camposampiero, Camposampiero (PD)

Riassunto

L'approccio "incrementale" alla prescrizione in dialisi peritoneale prevede una ridotta depurazione dialitica con uno schema intermittente mantenendo la clearance totale dei soluti superiore ai target minimi anche se i target di adeguatezza non sono validati per i trattamenti intermittenti.

Un inizio precoce del trattamento (i.e. GFR >8 mL/min 1.73 mq) si è dimostrato non utile a migliorare la sopravvivenza del paziente.

Un inizio standard della dialisi (i.e. GFR= 5-7 mL/min 1.73 mq) con la modalità "incrementale" implica una perdita di clearance dialitica non sicuramente irrilevante sulla malattia cardiovascolare, spesso asintomatica.

Non vi sono evidenze scientifiche che la dialisi peritoneale "incrementale" aiuti a preservare la funzione renale residua o la membrana peritoneale, a ridurre il tasso di peritoniti o le complicanze dell'uremia.

Il ruolo centrale dell'entità della funzione renale residua nei riguardi della prescrizione della dialisi peritoneale "incrementale" e le procedure abituali per la sua valutazione pongono le condizioni per sia pur brevi periodi di sottodialisi.

Incremental peritoneal dialysis - No

The incremental approach to peritoneal dialysis provides reduced dialytic purification by an intermittent schedule maintaining the total solute clearance above the minimal targets, even if they have not been validated as adequacy targets for intermittent treatments.

The early initiation of peritoneal dialysis (GFR >8 mL/min 1.73 m²) has been demonstrated not to be useful to improve patient survival. Standard initiation of dialysis (GFR 5-7 mL/min 1.73 m²) using the incremental modality implies a loss of dialysis clearance that is likely to have an effect on—often asymptomatic—cardiovascular disease. There is no scientific evidence that incremental peritoneal dialysis helps to preserve residual renal function or the peritoneal membrane nor that it reduces the peritonitis rate or complications due to uremia.

The central role of the extent of residual renal function regarding the prescription of incremental peritoneal dialysis and the usual procedures for its assessment set the stage for possible underdialysis, even for short periods.

Conflict of interest: None

Indirizzo degli Autori:

Dr. Giovambattista Virga
Servizio di Nefrologia e Dialisi
Ospedale di Camposampiero
35012 Camposampiero (PD)
e-mail: virgolino14@libero.it

Parole chiave:

Adeguatezza dialitica,
Clearance peritoneale,
Dialisi peritoneale,
Dialisi peritoneale incrementale,
Malattia cardiovascolare

Key words:

Cardiovascular disease,
Dialysis adequacy,
Incremental peritoneal dialysis,
Peritoneal clearance,
Peritoneal dialysis

INTRODUZIONE

La Dialisi Peritoneale Incrementale (DPI) consiste nella prescrizione di una dose dialitica minore rispetto allo *standard* da incrementare

nel tempo al ridursi della funzione renale residua.

In caso di DP manuale (CAPD) la DPI inizialmente consiste in 1-2 scambi manuali al giorno mentre, in caso di DP automatizzata (APD),

si utilizzano 3-4 sessioni alla settimana con 10 L circa di dializzante.

La DPI può essere iniziata con *timing* "non precoce" o "precoce".

In questo articolo, per facilità di esposizione, l'inizio della dialisi

“non precoce” sarà considerato a filtrato glomerulare (GFR) = 5-7 mL/min 1.73 m² (1) e quella “precoce” a GFR = 8-10 mL/min 1.73 m² e non verrà presa in considerazione la particolare recente indicazione alla DP precoce per i pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico.

CONTRO LA DIALISI PERITONEALE INCREMENTALE PRECOCE

In generale, il trattamento dialitico precoce, rispetto a quello nei tempi classici, comporta una ridotta qualità della vita, una spesa superiore e un aumento delle complicanze legate al trattamento.

Vi sono esperienze di DPI precoce nelle quali la dialisi è iniziata a valori di GFR di poco inferiori a 10 mL/min 1.73 m² senza cardiopatia dilatativa ipocinetica severa (2) o Kt/V renale 1.0-2.0 (GFR 5-10 mL/min 1.73 m²) (3).

Come ha dimostrato lo studio randomizzato IDEAL, iniziare la dialisi a un GFR = 9.0 vs 7.2 mL/min 1.73 m² non induce vantaggi in termini di sopravvivenza ma, anzi, un peggiore *outcome* (4) e una recente meta-analisi su 15 studi osservazionali ha dimostrato una più elevata mortalità nei dializzati in tempi precoci (5).

CONTRO LA DIALISI PERITONEALE INCREMENTALE NON PRECOCE

In un programma di DPI non precoce è previsto il sacrificio di una quota di depurazione dialitica:

1. perché considerata poco influente sull'*outcome* dei pazienti
2. per mantenere il più a lungo possibile la funzione renale residua verificandone frequentemente l'entità
3. purché il valore di Kt/V totale settimanale sia uguale o superiore a 1.70
4. sperando in un ridotto tasso di peritoniti e nella preservazione della membrana peritoneale.

Vi sono alcune obiezioni in proposito.

1. Considerando gli studi effettuati in emodialisi (HD), la depurazione dialitica è tutt'altro che ininfluente sulle complicanze dell'uremia.

Lo studio randomizzato NCDS del 1981 dimostrò per la prima volta la relazione tra ospedalizzazione ed entità della depurazione dialitica in HD (6). Nel 1999, uno studio caso-controllo dimostrò che la sopravvivenza era inferiore in HD trisettimanale con sedute standard (4 h x 3/settimana) rispetto a quella con sessioni lunghe (8 h x 3/settimana) confrontando pazienti simili di due Centri (7). Un altro *trial* caso-controllo confermò la probabile superiorità dell'HD trisettimanale con sedute lunghe (8 ore) rispetto a quella con sedute *standard* (4 ore) in termini di mortalità e gravità di cardiopatia già dopo un anno di *follow-up* (8).

Ma soprattutto, in due studi randomizzati, l'ipertrofia del ventricolo sinistro risultò più grave già a sei (9) e a dodici mesi (10), confrontando il classico schema di HD trisettimanale con quello con 5-6 sedute lunghe notturne/settimana (9) o con 5-6 sedute brevi/settimana (10), rispettivamente.

Anche se l'unico studio randomizzato eseguito in DP e disegnato per studiare l'effetto di una superiore dose dialitica, l'ADEMEX, non ha mostrato differenze significative nella sopravvivenza dei due gruppi in esame (11) non va dimenticato che lo scarto nella depurazione era solo del 26% (Kt/V settimanale 1.80 vs 2.27) e che la sopravvivenza dei pazienti è un parametro difficile da modificare con un *follow-up* di soli due anni in una popolazione giovane (età media 47 anni); comunque, i decessi per insufficienza cardiaca o sottodialisi furono più del doppio nel gruppo meno depurato.

Se consideriamo che il GFR fisiologico è di circa 1.000 L/settimana è difficile pensare che in DP una *clearance* totale della creati-

nina pari a 80 L/settimana vs 50 L non possa essere di un qualche beneficio clinico o che 50 L/settimana costituiscano un *target* di sicurezza nei riguardi di tutte le complicanze dell'insufficienza renale cronica terminale, anche considerando che la patologia cardiovascolare inizia a manifestarsi già a valori di GFR <60 mL/min (600 L/settimana) (12, 13).

Infine, riguardo all'adeguatezza depurativa, non andrebbe enfatizzato il concetto di *target* minimo, che non dovrebbe rappresentare il vero traguardo e implicare la rinuncia a obiettivi migliori, ma che costituisce solo un valore di riferimento idoneo ad aiutarci nella disamina di problemi clinici o nella scelta di un'eventuale modifica della tecnica dialitica.

2. Non vi sono evidenze scientifiche che la DPI preservi la funzione renale residua meglio di una DP a prescrizione completa. Gli studi relativi alla velocità della riduzione del GFR con la DPI non dovrebbero confrontare il periodo dialitico con quello predialitico (14) né i pazienti in DPI vs HD (15), ma due gruppi randomizzati di pazienti che, a pari GFR, vengono avviati alla DP classica vs la DPI.

Inoltre, per non incorrere nella sottodialisi, la prescrizione in DPI è solitamente decisa in base all'entità della depurazione renale la cui misurazione, in DP, è tutt'altro che sicura e affidabile, poiché legata alla raccolta delle urine delle 24 ore che può sovra o sottostimare facilmente il reale GFR. A questo proposito, lo stretto *follow-up* clinico dei pazienti che utilizzano la DPI non precoce non giova sicuramente alla loro qualità della vita.

3. Il rischio di sottodialisi con la DPI non è remoto se si considera che iniziare la DPI a GFR = 6 mL/min (Kt/V renale settimanale di 1.2 circa) con uno scambio di CAPD (Kt/V di circa 0.45) corrisponde a un Kt/V totale settimanale = 1.65. Va ricordato, inoltre, che il valore

minimo di riferimento ($Kt/V = 1.70$) è derivato da studi che hanno utilizzato la DP a pieno regime e non è, quindi, riferibile automaticamente alla DPI. Riguardo al valore del Kt/V totale, che è spesso l'unico indicatore monitorato (2, 14, 15), non va dimenticato come, in predialisi (GFR <10.5 mL/min 1.73 m²), il Kt/V renale presenti una debolissima correlazione con il GFR e assente con la creatininemia (16, 17). Inoltre, il valore totale di Kt/V risente ampiamente del calcolo di V che è in funzione del peso corporeo, parametro che, all'inizio della dialisi, può ridursi notevolmente e far aumentare artificialmente il valore del Kt/V .

La prescrizione dialitica sulla base di margini di valori così ristretti di un unico indicatore ad ampia variabilità (raccolta delle urine, calcolo del V) implica un rischio non indifferente di inadeguatezza depurativa.

Infine, utilizzare la DP come trattamento intermittente potrebbe costituire uno svantaggio poiché, da

sempre, la continuità depurativa della DP è considerata utile e più fisiologica rispetto all'HD.

4. Non vi sono dati affidabili che abbiano dimostrato un effetto positivo della DPI nel ridurre il tasso di peritoniti o nell'allungare la vita dialitica della membrana peritoneale.

CONCLUSIONE

Se la DPI viene iniziata a livelli di GFR superiori a quelli classici di 5-7 mL/min 1.73 m² non vi è dimostrazione di un beneficio clinico ma, al contrario, l'inizio precoce della dialisi sembra indurre una maggiore mortalità del paziente dializzato.

Se la DPI viene iniziata a livelli di GFR di 5-7 mL/min 1.73 m², si priva volontariamente il paziente di una quota depurativa (dialitica) non sicuramente ininfluenza sulla malattia cardiaca, spesso asintomatica, e quindi sulla sua sopravvivenza, senza dimenticare che i valori *target* di

depurazione sono stati ottenuti da studi con DP a pieno regime.

Il ruolo centrale dell'entità della funzione renale residua sulla prescrizione della DPI e le modalità della sua valutazione pongono le condizioni per la possibilità di sia pur brevi periodi di sottodialisi.

I minori costi e la maggiore accettabilità da parte del paziente non dovrebbero influenzare le decisioni riguardo all'utilizzo della DPI.

Per tutti questi motivi la DPI non appare una strategia scientificamente consigliabile, mentre la più efficace prescrizione dialitica compatibile con un'accettabile qualità della vita è preferibile perché, probabilmente, in grado di ridurre le complicanze dell'uremia anche nel medio-lungo termine.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Dombros N, Dratwa M, Feriani M, et al. European Best Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis. 2. The initiation of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl. 9): ix3-ix7.
- Bertoli SV, Musetti C, Ciurlino D. La dialisi peritoneale incrementale: una soluzione comune per pazienti diversi. [Incremental peritoneal dialysis: a common solution for different types of patients]. *G Ital Nefrol* 2010; 27 (4): 374-82.
- Burkart JM, Satko SG. Incremental initiation of dialysis: one center's experience over a two-year period. *Perit Dial Int* 2000; 20: 418-22.
- Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *New Engl J Med* 2010; 363: 609-19.
- Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M, et al. GFR at Initiation of Dialysis and Mortality in CKD: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012; 59 (6): 829-40. [Epub ahead of print]
- 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.
- Innes A, Charra B, Burden RP, Morgan AG, Laurent G. The effect of long, slow haemodialysis on patient survival. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 919-22.
- Ok E, Duman S, Asci G, et al. Comparison of 4- and 8-h dialysis sessions in thrice-weekly in-centre haemodialysis: a prospective, case-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1287-96.
- Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1291-9.
- Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010; 363 (24): 2287-300.
- Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. 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.
- Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307-15.
- Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-8.
- 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.
- Domenici A, Comunian MC, Faz-zari L, et al. Incremental peritoneal dialysis favourably compares with hemodialysis as a bridge to renal transplantation. *Int J Nephrol* 2011; 2011: 204-16.
- Tattersall J, Greenwood R, Farrington K. Urea kinetics and when to commence dialysis. *Am J Nephrol* 1995; 15: 283-9.
- Kuhlmann MK, Heckmann M, Riegel W, Köhler H. Evaluation of renal Kt/V as a marker of renal function in predialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1540-6.