



# L'avvio al trattamento dialitico nell'anziano: scelta obbligata o sono possibili altre opzioni?

G. Brunori

S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Chiara, Trento

## Premessa

Dialisi o non dialisi, questo è il dilemma. Quando è più nobile fornire un trattamento conservativo piuttosto che il trattamento dialitico negli anziani? Quali evidenze possono giustificare questa scelta? E inoltre, è questa decisione immutabile? In questo articolo cercherò di fornire alcune, personali e scientifiche, risposte a queste questioni fondamentali che possano essere utilizzate nella nostra pratica quotidiana.

## Il contesto del problema

Nei prossimi anni gli anziani rappresenteranno nel mondo occidentale il gruppo più numeroso di popolazione; infatti circa il 60% della popolazione avrà più di 60 anni, e circa il 30% di questa fascia avrà più di 70 anni. La popolazione femminile sarà la più numerosa, in particolar modo fra il gruppo dei più anziani. Povertà, solitudine, e abbandono (mancanza di supporto familiare, difficoltà di aiuto da parte delle strutture sociali) saranno i maggiori problemi da affrontare. Inoltre, in questa popolazione, a causa dell'allungamento della vita media, saranno presenti numerose comorbidità, quali malattie cardiovascolari, neoplasie, diabete.

In molte Nazioni europee, e anche in Italia, il 50% dei pazienti che inizia il trattamento sostitutivo ha più di 65 anni (1). Questo sempre maggior gruppo di pazienti geriatrici presenta problematiche gestionali specifiche e pertanto richiede una conoscenza specialistica delle loro problematiche. L'insufficienza renale in questa popolazione è solo uno dei numerosi problemi clinici, e anche le problematiche sociali degli anziani devono essere considerate quando si deve decidere la scelta del trattamento. Infatti, non sempre l'avvio di un trattamento dialitico migliora le condizioni cliniche dei pazienti anziani e per il nefrologo è una sfida decidere se iniziare un tratta-

mento cronico, soprattutto quando diverse comorbidità sono presenti e possono pesantemente influenzare l'andamento della terapia sostitutiva. La questione da porsi è quindi: il trattamento sostitutivo migliorerà le condizioni del paziente? E se sì, inciderà sulla qualità di vita del paziente?

## L'evidenza

In numerosi studi che hanno esaminato i fattori che influenzano la sopravvivenza dei pazienti anziani in dialisi, l'età all'inizio del trattamento sostitutivo e le comorbidità sono state sempre prese in considerazione (2). In un recente studio, è stato evidenziato come un trattamento sostitutivo possa non garantire una miglior sopravvivenza nella popolazione > 75 anni con numerose comorbidità, e in particolare in quei pazienti che soffrono di cardiopatia ischemica (3). Indicatori di ridotta sopravvivenza sono anche una dipendenza funzionale (pazienti allettati o con ridotta mobilità), un compromesso stato mentale, la presenza di diabete mellito e/o malattia vascolare periferica, i ridotti livelli di albuminemia, e il "late referral", cioè una ritardata presa in carico da parte del nefrologo (4, 5).

Sulla base di vari fattori di rischio si è quindi cercato di stratificare il rischio di morte precoce nei pazienti anziani in dialisi. Fra questi va segnalato lo "score" clinico proposto da Couchoud e collaboratori basandosi sui dati del Registro francese per pazienti con età superiore a 75 anni (6). In questo sistema sono stati considerati tutti i fattori di rischio indipendentemente associati all'aumentato rischio di morte entro i primi sei mesi di trattamento sostitutivo. Fra tutti i fattori considerati sono stati successivamente individuati 9 fattori di rischio: un basso indice di massa corporea, la presenza di diabete, di scompenso cardiaco, di vasculopatia periferica, di aritmia, di neoplasia, di disordini comportamentali, l'incapacità ad utilizzare l'automobile e l'inizio non pia-

nificato del trattamento sostitutivo. Da sottolineare che l'età, a differenza di altri lavori, non è risultata influenzare la sopravvivenza del paziente a 6 mesi dall'inizio del trattamento sostitutivo. A questi fattori di rischio è stato assegnato un punteggio. Nella Tabella sono riportati i valori di score.

<i>Fattori di Rischio</i>	<i>Score</i>
BMI < 18,5 kg/m <sup>2</sup>	2
Diabete	1
Insufficienza cardiaca (NYHA III-IV)	2
Aritmia	1
Vasculopatia Periferica (III-IV)	2
Neoplasia	1
Disordini comportamentali severi	2
Incapacità a guidare	3
Inizio non pianificato della dialisi	2

La mortalità a 6 mesi nella popolazione valutata è risultata dell'8% nel gruppo a più basso rischio (0 punti), per raggiungere il 70% nel gruppo a rischio più elevato (>9 punti). Questo studio può permettere a nefrologi, familiari e pazienti di valutare i rischi o i benefici dell'inizio di un trattamento sostitutivo nella popolazione anziana e quindi di decidere l'eventuale inizio della dialisi o di una terapia conservativa.

Se i risultati possono (o no) essere scarsi nei pazienti anziani in dialisi, la questione di maggior importanza è quale risultato possiamo osservare nei pazienti trattati e in quelli in cui si decide un trattamento conservativo prolungato ("conservative management"). Il conservative management presuppone che al paziente vengano somministrate tutte le terapie necessarie quali diuretici, antipertensivi, eritropoietina, antidolorifici, assistenza psicologica, eccetera, ma si soprassiede all'inizio di una terapia dialitica (scelta condivisa fra medici, familiari e spesso pazienti stessi). In letteratura non sono disponibili grandi studi che hanno esaminato questo problema, ma è possibile trovare limitate esperienze che possono comunque aiutare il clinico a motivare una decisione.

Joly e collaboratori hanno confrontato la sopravvivenza di 43 ultraottantenni, seguiti dalla Nefrologia del Necker di Parigi, in trattamento conservativo, con la sopravvivenza di 107 anziani sovrapponibili per età e che nello stesso periodo di tempo sono stati dializzati. La sopravvivenza media dei pazienti non dializzati fu di 8,9 mesi, rispetto a 29 mesi dei pazienti dializzati ( $p < 0,0001$ ). I pazienti non dializzati tuttavia presentavano un più basso indice di Karnofsky, erano diabetici, vivevano soli e erano "late referral". Di questi 43 pazienti, 36 erano stati giudicati dai nefrologi non suscettibili di un qualunque

trattamento sostitutivo (dialisi extracorporea o dialisi peritoneale) e solo 7 avevano deciso di non essere sottoposti a dialisi (4).

Più recentemente Chandna e collaboratori hanno riportato i dati relativi a uno studio osservazionale su 183 pazienti (7). Di questi, 77 iniziarono un trattamento dialitico, mentre 106 proseguirono con una gestione conservativa. Dividendo i due gruppi in alta e bassa comorbidità, i pazienti dializzati del gruppo a bassa comorbidità sopravvissero significativamente più a lungo (36,8 vs 29,4 mesi,  $p < 0,03$ ), mentre nel gruppo ad alta comorbidità non venne riscontrata alcuna differenza per quanto riguardava la sopravvivenza ( $p = 0,83$ ).

## I limiti delle evidenze e le strategie di ricerca

Ci sono significative limitazioni pratiche ed etiche nel condurre ricerche in questa area della pratica clinica. Uno studio randomizzato controllato sul trattamento dialitico verso il trattamento conservativo, in cui pazienti in grado di decidere e dare il consenso vengano sottoposti a un reale trattamento oppure a una finta (sham) dialisi non supererebbe il parere di qualsiasi comitato etico. Nell'ipotesi che questo studio possa essere realizzato, i pazienti più fragili o più anziani e con numerose comorbidità, dovrebbero essere esclusi dalla randomizzazione, e sarebbero esclusi proprio quei pazienti che ogni giorno sono causa di difficili decisioni sull'inizio o meno di un trattamento sostitutivo.

Gli studi osservazionali che si basano sulla pratica clinica quotidiana permettono di ottenere dati che sono maggiormente applicabili alla popolazione generale. Tuttavia, l'associazione fra caratteristiche dei pazienti, trattamenti, o eventi osservati da questi studi, non necessariamente implicano un rapporto di causa-effetto tra il trattamento eseguito e gli effetti della scelta. In una recente review pubblicata da Greene, è stato evidenziato come gli studi osservazionali presentano alcuni importanti (bias) errori (8). Il bias più importante negli studi in cui si è confrontata la dialisi con un trattamento conservativo è l'errore nell'indicazione al trattamento scelto. Infatti pazienti in trattamento conservativo e non avviati al trattamento dialitico sono quelli che presentano numerose comorbidità e problematiche psicosociali e quindi inevitabilmente presentano una maggior morbidità e mortalità (peggior risultati) rispetto a pazienti che, anche e soprattutto sulla base delle loro condizioni cliniche, possano essere avviati a un trattamento sostitutivo. L'utilizzo di metodi statistici può permetterci di correggere le differenze fra le variabili confondenti



correlate al paziente presenti nei due gruppi esaminati (dialisi verso conservativo). Tuttavia, non è sempre possibile sapere se tutti i fattori confondenti sono stati presi in considerazione, adeguatamente “pesati” e corretti. Studi osservazionali che utilizzano metodi statistici più fidati sono pertanto urgentemente necessari. Due metodi che sono sempre più utilizzati per dare risposte attendibili sono il “propensity score” e l’analisi della variabile strumentale. Nel primo metodo, la probabilità di un paziente di essere avviato a un certo trattamento è calcolata basandosi su misurabili variabili demografiche e cliniche (comorbidità). Il “propensity score” è quindi utilizzato per correggere il confronto fra i due gruppi di studio. Tuttavia, questa correzione è valida solamente quando la decisione di assegnare un paziente a un trattamento è indipendente dagli esiti (outcome) e quindi non sovrasta il problema del trattamento dovuto a una errata indicazione nell’uso della dialisi.

Nelle pratica nefrologica giornaliera, si osservano differenze notevoli nell’indicazione al trattamento dialitico in alcuni gruppi di pazienti, in particolare in quello dei pazienti molto anziani (9). Questa grande variabilità nella pratica clinica può essere sfruttata come un tipo di esperimento naturale usando per lo studio il disegno della “variabile strumentale”.

Se il trattamento dialitico è garantito in una maniera simile nei Centri arruolati per lo studio, è improbabile che la dialisi possa significativamente influenzare gli eventi. Se un gruppo ipotetico di pazienti anziani viene assegnato in maniera randomizzata a diversi Centri dialitici o a diversi nefrologi, il suo outcome dovrebbe essere dipendente solo se vengono o non vengono avviati al trattamento sostitutivo. Il Centro dialisi verrà quindi utilizzato come “variabile strumentale”, indipendentemente dall’effetto che la dialisi in sé ha sull’outcome del paziente.

In qualsiasi studio “reale” i pazienti potrebbero invece essere selezionati a caso da un numero selezionato di Centri dialisi sparsi nel mondo. L’associazione potrebbe essere quindi identificata attraverso la variabile strumentale, quale per esempio la pratica clinica di un Centro nell’avvio al trattamento sostitutivo, la mortalità o la qualità di vita dei pazienti trattati in quel particolare Centro. Se sufficientemente forte (“powered”) lo studio potrebbe essere in grado di rilevare l’associazione fra la pratica dell’inizio del trattamento sostitutivo a un certo livello di GFR nei vari sottogruppi di pazienti, in grado quindi di fornire ai clinici e ai pazienti evidenze per supportare la loro decisione in merito al trattamento proposto. Un esempio di questo tipo di studio è quello fornito dal *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study - DOPPS* (10).

Attualmente, la questione se un trattamento sostitutivo

sarà di beneficio a ogni paziente non è ancora completamente risolta. Piuttosto, rimane ancora da definire a quale livello di funzione renale i benefici sono maggiori dei problemi associati al mantenimento del trattamento. Infatti, il rapporto rischio-beneficio è a vantaggio del trattamento sostitutivo quando il paziente diviene oligo-anurico e il bilancio idrosodico non può più essere mantenuto. In pazienti con un GFR tra 5 e 15 ml/min, non iniziare un trattamento sostitutivo in quelli destinati a morire indipendentemente dalla dialisi potrebbe risultare di maggior beneficio (minor interferenza sulla qualità di vita, ridotto stress emotivo per i familiari o per chi si fa carico del paziente, assenza di ripetute ospedalizzazioni dialisi correlate). Il vero problema rimane quindi saper individuare quei pazienti in cui il “destino” ha già previsto la morte durante la fase terminale della funzione renale.

### **Implicazioni pratiche** **Quale è, nel trattamento conservativo, la miglior pratica?**

Come influenza la qualità di vita dei pazienti un trattamento sostitutivo? Negli anziani (> 75 anni) la qualità di vita è probabilmente superiore alla quantità di vita. La frase «la dialisi deve aggiungere vita agli anni, non anni alla vita» ben si inserisce in questa riflessione. I pochi studi che hanno guardato, con puntigliosa attenzione, alla qualità di vita degli anziani hanno mostrato che la qualità di vita correlata alla salute nei pazienti anziani dializzati è almeno buona, se non migliore, di quella dei pazienti più giovani, indipendentemente dal tipo di trattamento dialitico in essere. Purtroppo non abbiamo disponibili studi che abbiano valutato la qualità di vita in pazienti gestiti in maniera conservativa rispetto a quella di una coorte sovrapponibile di pazienti in dialisi. Considerando il trattamento extracorporeo, nel valutare la qualità di vita di un paziente dovranno essere “pesati” i tempi di trasferimento da e per il Centro dialisi, la durata del trattamento, il “malessere” post-dialitico, i pasti mancati, le complicanze dell’accesso dialitico (infezioni, trombosi, malfunzionamento), la mancanza di un aiuto in famiglia (solitudine dell’anziano).

D’altra parte, un paziente anziano che presenta numerose comorbidità, fra cui in particolare la cardiopatia ischemica, potrebbe avere solo un modesto beneficio delle sue condizioni dall’inizio della terapia sostitutiva. In alcuni casi la dialisi potrebbe determinare un rapido e irreversibile peggioramento del quadro generale, senza quindi dare alcun miglioramento generale. In questi casi, un atteggiamento conservativo, condiviso da paziente, medici e familiari, può risultare più efficace. Come ri-

cordato in precedenza, questo tipo di trattamento non significa semplicemente “non dialisi”, ma piuttosto significa la gestione attiva e completa della malattia renale: terapia dell’anemia, dell’acidosi, controllo del bilancio idroelettrolitico, cure di fine vita. Richiede pertanto un approccio multidisciplinare al fine di ottenere il meglio possibile della qualità di vita in questa situazione. Si rende necessario pertanto anche una integrazione completa fra il medico di medicina generale, gli infermieri del territorio, il team palliativista, al fine di garantire al paziente una corretta gestione domiciliare della sua malattia fino al termine della vita (se questa è la decisione del paziente), o all’inizio tardivo della dialisi (nel caso il paziente chieda all’ultimo questa opzione, dopo aver in precedenza optato per una gestione conservativa).

In un recente lavoro prospettico non randomizzato condotto in Inghilterra, pazienti anziani trattati in maniera conservativa da un team multidisciplinare hanno presentato un sopravvivenza media di 1,9 anni, con una sopravvivenza di almeno 1 anno nel 65% dei pazienti. Nel 60% di pazienti questo gruppo non è stata riportata alcuna ospedalizzazione nei 3 anni del follow-up, e il 71% dei decessi è avvenuto fra le pareti domestiche (11).

Un ulteriore supporto per una gestione non dialitica nella popolazione anziana, viene da uno studio randomizzato condotto in Italia, che ha confrontato l’utilizzo di uno schema dietetico vegetariano (0,3 gr di proteine/kg di peso corporeo, 35 Kcal/kg e supplementi di amino e cheto acidi) verso il trattamento sostitutivo (12). I 112 pazienti dello studio, con età superiore ai 70 anni, al raggiungimento di valori di funzione renale di 5-7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> venivano randomizzati a uno dei due trattamenti. Lo studio venne disegnato per valutare la non inferiorità della dieta verso il trattamento dialitico sostitutivo. Il 71% dei pazienti randomizzati al braccio dieta ha iniziato un trattamento sostitutivo (emodialisi o dialisi peritoneale) entro 9,8 mesi di follow-up. La sopravvivenza media dei pazienti, calcolata mediante l’analisi *intention to treat* è stata dell’83,7% nel braccio dialisi e dell’87,3% nel braccio dieta. L’incidenza di ospedalizzazioni e la durata delle stesse sono risultate significativamente inferiori nel gruppo dieta rispetto al gruppo dialisi, e questa minor ospedalizzazione si è osservata anche quando i pazienti del gruppo dieta hanno iniziato un trattamento sostitutivo. I parametri nutrizionali sono rimasti invariati nei pazienti del braccio dieta, evidenziando così l’assenza di rischio di malnutrizione nel gruppo dieta nonostante il ridotto apporto proteico. I limiti dello studio risiedono nel fatto che era uno studio non in cieco e che i pazienti diabetici, con severa cardiopatia, insufficienza respiratoria o epatica grave erano esclusi dalla randomizzazione. Tenuti presenti questi limiti, l’utilizzo di una dieta ipoproteica

supplementata nei pazienti anziani ha permesso di posticipare il trattamento dialitico per almeno un anno. Va quindi sottolineato come questa opzione debba essere presa in considerazione all’interno del bagaglio terapeutico per trattare i pazienti anziani. La stessa popolazione è stata utilizzata per un’analisi costi-benefici, che ha mostrato come un anno in terapia conservativa abbia un costo medico e sociale di circa € 20.000, mentre un anno di terapia dialitica abbia un costo non inferiore a € 48.000, determinando quindi la gestione conservativa un significativo risparmio anche per il Sistema Sanitario Nazionale (13).

## Approccio pratico

Le evidenze delle pubblicazioni ci forniscono tuttavia solamente una guida generale, da usarsi per categorie di pazienti, non per uno specifico paziente. Diviene pertanto evidente come la decisione di iniziare un trattamento dialitico debba avvenire, nel caso di pazienti con patologie invalidanti o che predispongono il paziente stesso a una attesa di vita breve, in collaborazione fra i medici che lo hanno in cura (sia gli specialisti che il medico di medicina generale), il paziente stesso e la famiglia o chi si fa carico dell’assistenza (ad esempio, casa di riposo nel caso di pazienti istituzionalizzati). Il ruolo richiesto a noi nefrologi è quello di fornire a chi deve prendere/condividere con noi la decisione tutte le informazioni utili basate sui dati più attendibili e sicuri della letteratura, che ci permettono di fare una prognosi la più certa possibile (non sarà mai una prognosi assolutamente certa perché ogni paziente ha le sue specifiche caratteristiche, diverse da un altro che noi, per omogeneità poi assegniamo a uno stesso gruppo di rischio).

I dati della letteratura ci danno alcune informazioni, ed in particolare che la presenza di alcuni di questi fattori quali un’età molto avanzata, una bassa albumina (malnutrizione), il sesso maschile, un diminuito stato funzionale, la presenza di diabete mellito e di malattia coronarica si associano a una ridotta attesa di vita dopo l’inizio del trattamento dialitico, quindi la terapia sostitutiva sembra non fornire alcun vantaggio sulla sopravvivenza rispetto a una gestione non dialitica. Non deve tuttavia essere negata, nei casi in cui non ci siano certezze condivise sull’esito dell’inizio della dialisi, una terapia sostitutiva che tuttavia potrà essere anche interrotta se il quadro generale non evidenzia alcun miglioramento o addirittura determina un evidente peggioramento dello stato del paziente. Preservare ad alcuni pazienti le complicanze dell’accesso (malfunzionamento, infezioni, trombosi), della dialisi per sé (aritmie, ipotensioni severe, stanchezza ecc.), i viaggi da e per casa, potrebbe quindi tradursi in una migliore



qualità della parte di vita rimanente. Sempre più dobbiamo farci carico di dare vita agli anni, non anni alla vita (se questa è trascorsa in scadenti condizioni).

Diversi sintomi della malattia renale avanzata quali l'anemia, l'acidosi, prurito, l'insonnia, la depressione, il bilancio idro-sodico, il metabolismo calcio-fosforo e l'ipertensione possono essere ben gestiti farmacologicamente. Inoltre, l'uso di terapie nutrizionali a bassissimo apporto proteico (diete vegetariane supplementari) permette di posticipare, in maniera sicura, l'eventuale inizio della terapia sostitutiva fino anche a valori di funzione renale inferiori a 5 ml/min. Tutte queste misure ci consentono di avere a disposizione un periodo adeguato di tempo per decidere correttamente la miglior strategia terapeutica da perseguire: o continuare in una forma conservativa o iniziare un trattamento sostitutivo.

La scelta finale spetta al paziente e ai familiari sentito il parere del medico che lo ha in cura. Se si decide per una

trattamento conservativo non va comunque negata alcuna terapia di supporto delle patologie di stretta pertinenza nefrologica, e va avviato un programma condiviso anche con i medici e il personale dei servizi palliativisti o con, dove presenti, gli hospice per garantire al paziente un dignitoso fine vita.

*Indirizzo degli Autori:*

Giuliano Brunori, MD  
S.C. Nefrologia e Dialisi, Direttore  
Ospedale di Trento  
Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari  
Largo Medaglie D'Oro 9  
38100 Trento  
giuliano.brunori@apss.tn.it

## Bibliografia

1. Stel VS, van de Luitgaarden MW, Wanner C, et al. The 2008 ERA-EDTA Registry Annual Report - a precis. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2011; 4: 1-14.
2. Chandna SM, Schuz J, Lawrence C, et al. Is there a rationale for rationing chronic dialysis? A hospital based cohort study of factors affecting survival and morbidity. *BMJ* 1999; 318: 217-23.
3. Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, et al. Dialysis or not? A comparative survival study of patients with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1955-62.
4. Joly D, Anglicheau D, Alberti C, et al. Octuagenarians reaching end-stage renal disease: cohort study of decision-making and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1012-21.
5. Smith C, Da Silva-Gane M, Chandna S, et al. Choosing not to dialyze: evaluation of planned non dialytic management in a cohort of patients with end-stage renal failure. *Nephron Clin Pract* 2003; 95: c40-c46.
6. Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, et al. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1553-61.
7. Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C, et al. Survival in elderly patients with stage 5 CKD: a comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011 May; 26(5): 1608-14. Epub 2010 Nov 22.
8. Greene T. Randomized and observational studies in nephrology: how strong is the evidence? *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 377-88.
9. Lambie M, Rayner HC, Bragg-Gresham JL, et al. Starting and withdrawing hemodialysis-association between nephrologists' opinions, patient characteristics and practice patterns (data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 10: 2814-20.
10. Pisoni RL, Arrington CJ, Albert JM, et al. Facility hemodialysis vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: an instrumental variable analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 475-91.
11. Wong CF, McCarthy M, Howse ML, et al. Factors affecting survival in advanced chronic kidney disease patients who choose not to receive dialysis. *Ren Failure* 2007; 29: 653-9.
12. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al. Efficacy and safety of a very-low protein diet when postponing dialysis in elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 569-80.
13. Scalone L, Borghetti F, Brunori G, et al. Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 907-13.