

La sopravvivenza dei pazienti come indice di adeguatezza della dialisi

C. Basile

Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile, Martina Franca

Nella maggior parte delle malattie croniche la sopravvivenza dei pazienti è un indice chiave dell'adeguatezza del trattamento. Sotto questo aspetto, quindi, dialisi adeguata è quel tipo di trattamento al di sotto del quale vi è un aumento della morbidità e mortalità dialitica. Invece, dialisi ottimale è quel tipo di trattamento al di sopra del quale nessuna ulteriore riduzione nella morbidità e nella mortalità dialitica può essere aspettata. Nel tentativo di elaborare o riportare una classificazione dei fattori di controllo della sopravvivenza in dialisi, ho preferito un approccio "empirico", cioè l'analisi critica di un recente articolo dedicato a questo problema (1). Da questo report si evince che i fattori più importanti della sopravvivenza e quindi dell'adeguatezza della dialisi sono (Tab. I):

- 1) la dose di dialisi;
- 2) la morbidità;
- 3) lo stato nutrizionale.

La dose di dialisi

La domanda a cui bisognerebbe rispondere è qual'è la minima dose di dialisi che risulta in una mortalità accettabile. I dati del National Cooperative Dialysis Study (NCDS), valutando in forma prospettica l'evoluzione clinica di gruppi di pazienti differenziati per durata del trat-

tamento e livello di azotemia pre-dialitica, avevano evidenziato una dose minima di dialisi ad un Kt/V di circa 0.9, al di sotto del quale aumenta nettamente la possibilità di insuccesso (2). Ma già questi dati del NCDS, rielaborati successivamente da Keshaviah e Collins, indicavano che la probabilità di fallimento

della metodica (decessi, ospedalizzazioni, drop-out dallo studio per ragioni mediche) era una funzione lineare del Kt/V, con un'intercetta a circa 1.4 (3). Per contro, uno dei più lunghi studi di alte dosi dialitiche è stato riportato dal Centro di Tassin (Francia) in 445 pazienti emodializzati non selezionati (24 metri qua-

TAB. I - DATI CLINICI E BIOLOGICI DI 445 PAZIENTI DEL CENTRO DIALISI DI TASSIN (24 METRI QUADRI/ORE/SETTIMANA DI ACETATO DIALISI CON MEMBRANA IN CUPROPHAN) (1)

Kt/V	1.67 ± 0.41
438 pazienti normotesi senza farmaci anti-ipertensivi	
PCR	1.26 ± 0.52 g/kg/die
Albuminemia	4.19 ± 0.47 g%
medie ± SD	

TAB. II - CONFRONTO TRA LE SOPRAVVIVENZE DIALITICHE A 5 ANNI (%) DI DIFFERENTI CASISTICHE RIGUARDANTI L'INTERA POPOLAZIONE DIALITICA (4) ED I PAZIENTI CHE HANNO INIZIATO IL TRATTAMENTO DOPO I 64 ANNI D'ETÀ (1, 4)

	Medicare (USA)	EDTA	Giappone	Tassin
Tutti	33	47	54	87
> 64 anni	21	32	36	67

dri/ore/settimana di acetato dialisi con cupropahn, Kt/V 1.67). La sopravvivenza era dell'87% a 5 anni, del 75% a 10, del 55% a 15 e del 43% a 20 anni di terapia emodialitica (1).

Questi risultati sono eccellenti, se confrontati con i registri americani, europei e giapponesi (Tab. II). Però questi risultati eccellenti vanno valutati criticamente, perché nella casistica di Tassin vi è solo il 9% di pazienti ad alto rischio; in tale popolazione, inoltre, i diabetici rappresentano solo il 4% contro il 20% degli Stati Uniti. Inoltre, la bassa incidenza di trapianti nella casistica di Tassin (solo 19 su 445) tende a mantenere in dialisi i pazienti migliori, destinati perciò a vivere più a lungo (4). Tuttavia, gli eccellenti risultati ottenuti dal gruppo di Tassin nei pazienti che iniziano la dialisi oltre i 64 anni di età appaiono essere meno suscettibili di critiche relative alla scelta e alla selezione dei pazienti (Tab. II).

Pertanto, la chiave di lettura di tutti questi dati è che, più breve è il tempo di dialisi (minore cioè è la dose di dialisi), maggiore è la mortalità, in quanto tali tempi sono più lunghi del 23.5% nei pazienti riportati nel Registro dell'EDTA rispetto a quello degli Stati Uniti (USRDS) (5) e più lunghi in Giappone che in Europa (6). In particolare, per quanto riguarda gli Stati Uniti, vi è una correlazione inversa statisticamente significativa tra Kt/V e mortalità (7, 8) e l'aumento nel rischio relativo di morta-

lità è cumulativo con tempi di dialisi inferiori a 3 ore e 30 minuti (8). Un'ulteriore conferma di questo assunto viene da un recente report di Collins e coll (9). Confrontando i dati del Registro Regionale del Minnesota (RKDP) con quello degli Stati Uniti (USRDS), il rischio relativo di morte (rapporto tra le percentuali di morte dell'RKDP e dell'USRDS), sia per i diabetici che per i non diabetici, e per tutte le categorie di età, era sempre più basso nell'RKDP (Tab. III). La differenza sostanziale era che la dose di dialisi effettivamente data (cioè il Kt/V) era di 1.3 nel primo e di 0.7 nel secondo (9).

Numerose sono dunque le evidenze dell'utilità di un Kt/V elevato. Tuttavia non sono stati pubblicati finora studi che definiscano la dose di dialisi adeguata e la dose di dialisi ottimale. Tali studi sono difficili da eseguire perché richiedono osservazioni a lungo termine e perché non vi sono segni o sintomi specifici di adeguatezza della dialisi facilmente misurabili. Inoltre, tali studi richiedono popolazioni che sono "ottimamente" dializzate (forse "iperdializzate") e perciò in pratica che sono in dialisi per periodi maggiori di tempo: la difficoltà a convincere i pazienti ad aumentare il tempo di dialisi è ben nota. Comunque, tutto ciò presuppone aumento dei tempi di assistenza e di costi organizzativi, economici e sociali. L'ultima ragione, forse la più importante, per spiegare perché tali studi non sono stati finora eseguiti, è

che essi non sono stati mai sollecitati o supportati da nessun ente di ricerca o amministrazione nazionale o regionale (10). Tra questi studi, importanza preminente dovrebbe avere quello inteso a rispondere al quesito se un tempo breve di trattamento, ma con un elevato Kt/V, eventualmente con membrane sintetiche, possa annullare o ridurre il maggior rischio presentato dai tempi brevi di trattamento dialitico.

La morbidità

Lo studio di Charra et al mostra che la sopravvivenza dialitica è in funzione, non solo della dose di dialisi, ma anche della pressione arteriosa media (PAM, Tab. IV) (1). Nella popolazione di Tassin il 98.4% dei pazienti era normoteso senza bisogno di terapia anti-ipertensiva. La morte cardiovascolare, includendo anche le morti improvvise di origine sconosciuta, rappresentava la principale causa di mortalità. La mortalità cardiovascolare era significativamente più elevata ($P < 0.001$) nel sottogruppo di pazienti la cui PAM era maggiore di 99 mmHg. Tale differenza esisteva nonostante il fatto che entrambi i sottogruppi erano di fatto normotesi (Tab. IV) (1). Vi è anche un'evidenza suggestiva che la morbidità è ridotta a dosi più elevate di dialisi. Ahmed e coll hanno correlato in maniera retrospettiva le frequenze di ospedalizzazione con la dose di dialisi. I pazienti con una durata media di ospedalizzazione di 1.93 giorni all'anno avevano un Kt/V di 0.98, mentre quelli con nessuna ospedalizzazione avevano un Kt/V di 1.29 (11).

Lo scenario di un aumento della morbidità con la riduzione dei tempi di dialisi è felicemente descritto da Wizemann et al in un editoriale dal titolo emblematico: "Short-term dialysis - Long-term complications" (12). Dal 1976 al 1981 il gruppo di Wizemann aveva ridotto notevolmente i tempi di dialisi con la cosiddetta emodiafiltrazione ultrashort, per poi riarmentarli a partire dal 1981. Nel primo periodo la percentuale di pazienti trattati con anti-ipertensivi e digitale era rispettivamente 72.5 e 35.3; nel secondo periodo tale percentuale scendeva rispettivamente a 19.7 e 5.5. Nel primo periodo le ospedalizzazioni, superiori a 10/1000 dialisi, erano soprattutto dovu-

TAB. III - CONFRONTO TRA LE SOPRAVVIVENZE DIALITICHE DEI PAZIENTI DEL REGISTRO STATUNITENSE (USRDS) E DEL REGISTRO REGIONALE DEL MINNESOTA (RKDP) (9)

Non diabetici (morti per 1.000 anni di trattamento)				
Età	RKDP*	USRDS**	RR +	
20-44	38	79	0.48	
45-64	122	158	0.77	
> 65	260	323	0.80	
Diabetici (morti per 1.000 anni di trattamento)				
20-44	126	246	0.51	
45-64	211	289	0.73	
> 65	315	407	0.77	

* Kt/V effettivo 1.3; ** Kt/V effettivo 0.7.

+ Il rischio relativo di morte (RR) è il rapporto tra il numero di morti del RKDP e dell'USRDS

TAB. IV - CONFRONTO TRA LE SOPRAVVIVENZE A 5, 10, 15 E 20 ANNI IN 445 PAZIENTI (DI CUI 438 NORMOTESI SENZA ANTI-IPERTENSIVI) DEL CENTRO DIALISI DI TASSIN IN FUNZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA MEDIA (PAM*, mmHg) (1)

PAM	% sopravvivenza			
	5	10	15	20
< 99 (222 pz)	93	85	67	53
> 99 (223 pz)	81	65	43	—

* PAM pre-dialisi = diastolica + (sistolica - diastolica) / 3

te ad ipertensione, ipotensione ed iperpotassiemia; nel secondo periodo le ospedalizzazioni, inferiori a 5/1000 dialisi, erano soprattutto dovute a trombosi dell'accesso vascolare e a febbre (12).

Più breve è la dialisi, maggiore è il problema del raggiungimento del peso secco senza avere un'ipotensione sintomatica. Pertanto con i tempi brevi di dialisi è più facile avere pazienti iperidratati e quindi ipertesi. Poiché l'ipertensione arteriosa sembra essere il fattore più importante per lo sviluppo di malattie cardiovascolari (13), poiché le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità nei pazienti emodializzati, e poiché l'ipertensione arteriosa in dialisi è principalmente conseguenza dell'iperidratazione, è fondamentale focalizzare l'importanza del nesso tra durata della seduta dialitica ed ipertensione arteriosa (12). Questo nesso è chiaramente dimostrato dall'esperienza di Laurent, che ha potuto riscontrare in 90 pazienti emodializzati, di cui la maggior parte in trattamento anti-anti-ipertensivo, in trasferimento temporaneo presso il Centro di Tassin per alcuni mesi, una normalizzazione della pressione arteriosa con il semplice passaggio da ≤ 5 ad 8 ore di trattamento dialitico (14).

Il confronto tra le pressioni arteriose determinate in maniera ambulatoriale con un protocollo di studio praticamente sovrapponibile e con la medesima strumentazione in 2 differenti Centri dialisi è di conforto per rafforzare i concetti sopra esposti (Tab. V) (15, 16). In un gruppo di 91 pazienti facente parte di una popolazione in cui solo l'1.6% era iperteso, solo un paziente in studio era in trattamento anti-ipertensivo. La pressione arteriosa misurata nell'arco di 48

ore post-dialisi era perfettamente nella norma, con una conservazione del ritmo circadiano. L'altro gruppo (53 pazienti tutti in trattamento anti-ipertensivo), facente parte di una popolazione di 208 emodializzati, di cui il 44.3% ipertesi, mostrava nelle stesse condizioni una pressione arteriosa notevolmente più elevata, con perdita del ritmo circadiano. L'unica differenza sostanziale è che il primo gruppo aveva un tempo di trattamento dialitico almeno doppio del secondo (Tab. V). Si può eccipire che la seconda popolazione in studio includeva 25 pazienti neri, notoriamente proni all'ipertensione; ma tale osservazione riduce solo parzialmente la rilevanza di questo confronto.

Lo stato nutrizionale

Molti studi hanno dimostrato una stretta relazione tra malnutrizione e mortalità in dialisi (17). Acchiardo e coll hanno

sottolineato il fatto che la mortalità e la morbilità sono fortemente dipendenti dall'apporto nutrizionale dei pazienti, così come stimato dal loro PCR. Pazienti con un PCR < 0.65 g/kg/die avevano una durata di ospedalizzazione 3.5 volte maggiore di quelli con PCR > 1.2 g/kg/die ed una mortalità estremamente più elevata (18).

Più recentemente, Lowrie e Lew in uno studio di oltre 12.000 pazienti emodializzati, usando un'analisi di regressione logistica, hanno dimostrato che l'ipalbuminemia era il singolo più importante predittore di aumentato rischio di morte (19). Anche una creatininemia bassa, non elevata, era associata ad un aumentato rischio di morte (19). Sia l'albuminemia che la creatininemia erano in correlazione diretta con i tempi di trattamento, cosicché alti valori per entrambe le sostanze erano associati con lunghi tempi di trattamento (19). Ancora più recentemente lo stesso gruppo ha valutato il rischio di morte come funzione della riduzione percentuale dell'urea (assunta a misura dell'adeguatezza della dialisi) e dell'albuminemia. Entrambe si sono rivelate indipendenti predittori di morte, con una potenza (21 volte più grande) maggiore dell'albuminemia rispetto alla riduzione percentuale dell'urea (20).

Pertanto, in considerazione della stretta correlazione tra dose di dialisi e mortalità (10), e separatamente tra mortalità e malnutrizione (18), è saggio ritenere l'assunto che aumentate dosi di dialisi possano essere utili nel ridurre l'anorexia, tipica dell'uremia, e possano portare

TAB. V - CONFRONTO TRA I VALORI DELLA PRESSIONE ARTERIOSA (PA, mmHg) DETERMINATI AMBULATORIAMENTE (Spacelabs 90207) IN PAZIENTI DEL CENTRO DIALISI DI TASSIN (15) E DELLA CORNELL UNIVERSITY, NEW YORK (16)

	Tassin	New York
Pazienti studiati	91	53
In trattamento anti-ipertensivo	1	53
Durata dialisi (ore per sett.)	8 x 3	3.5-4 x 3
PA Circadiana	120/71	159/89
Diurna	121/72	161/89
Notturna	116/67	161/88

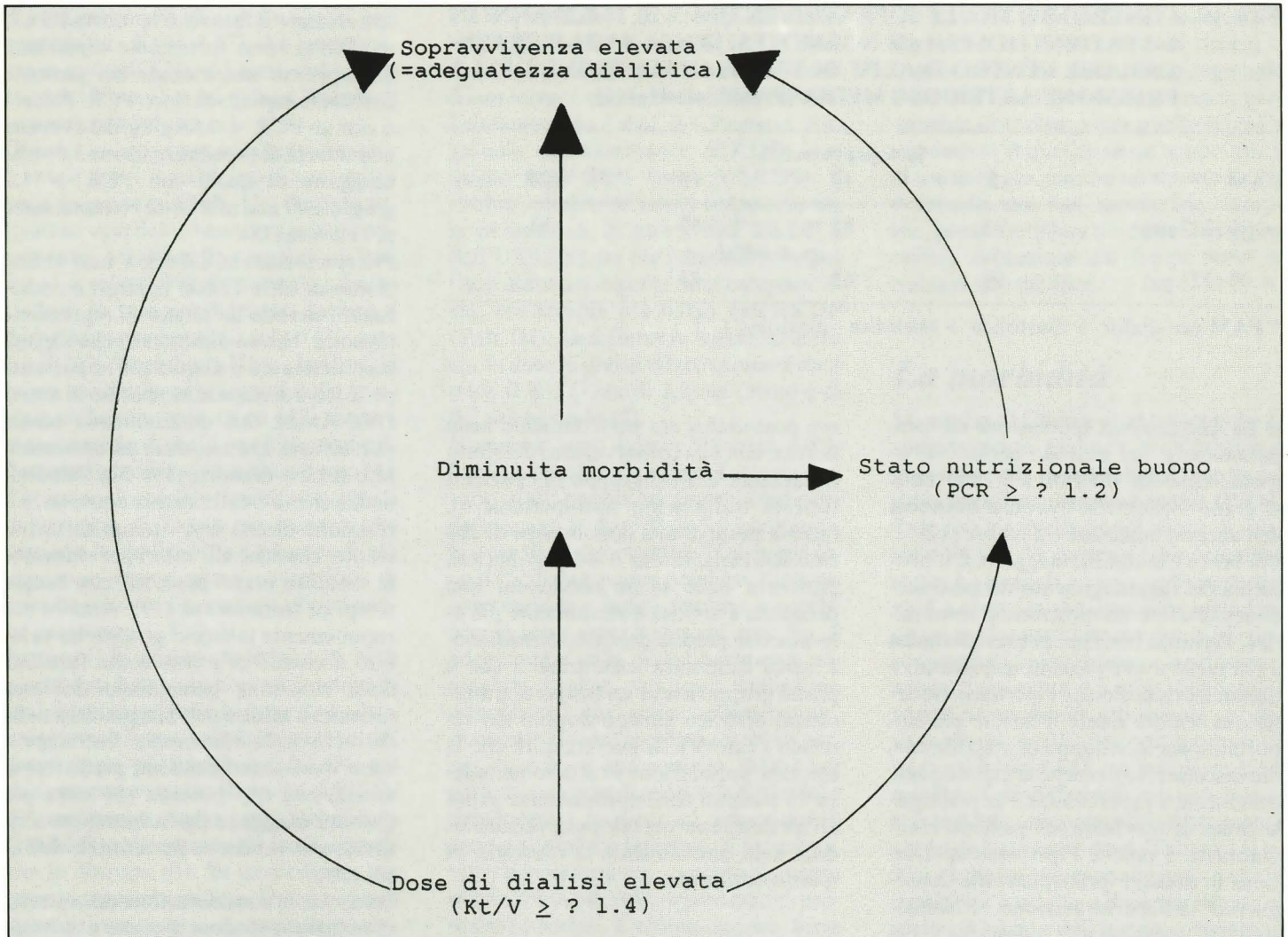


Fig. 1 - Fattori che contribuiscono ad un'elevata sopravvivenza in dialisi assunta ad indice di adeguatezza della dialisi.

a minore catabolismo (attraverso la correlazione dell'acidosi o la diminuita resistenza all'insulina) (21). Così uno dei primi interventi nel trattamento della malnutrizione deve includere la valutazione della dose di dialisi. L'evidenza preliminare suggerisce che aumenti della dose dialitica portano a migliorati parametri nutrizionali (22, 23) e ad una riduzione della mortalità (23).

Conclusioni

Le conclusioni sono rappresentate iconograficamente nella Figura 1. I fattori che contribuiscono ad un'elevata sopravvivenza in dialisi assunta ad indice

di adeguatezza della dialisi sono: una dose di dialisi alta abbastanza da fornire ampi margini di sicurezza; una riduzione della morbidità, in particolare uno stato di normotensione; un adeguato apporto proteico ed energetico.

BIBLIOGRAFIA

1. Charra B, Calzavara E, Ruffet M, et al Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286 - 91.
2. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526 - 34.
3. Keshaviah P, Collins A. A reappraisal of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 1988; 33: 227.
4. Charra B, Calzavara E, Chazot

- C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G. Dose of dialysis: what index? *Blood Purif* 1992; 10: 13 - 21.
5. Held PJ, Blagg CR, Liska DW, Port FK, Hakim R, Levin N. The dose of hemodialysis according to dialysis prescription in Europe and the United States. *Kidney Int* 1992; 42: S16 - 721.
 6. Hull AR, Parker TF. Proceedings from the morbidity, mortality and prescription of dialysis symposium, Dallas, TX, September 15 to 17, 1989. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 375 - 83.
 7. Blagg CR. The US renal data system and the case-mix severity study. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 106 - 8.
 8. Held PJ, Levin NW, Bovbjerg RR, Pauly MV, Diamond LH. Mortality and duration of hemodialysis treatment. *J Am Med Assoc* 1991; 265: 871 - 5.
 9. Collins A, Keshaviah P, Ma J, Umen A. Comparison of hemodialysis survival in USRDS patients (pts) versus regional kidney disease program pts. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 359.
 10. Hakim RM, Depner TA, Parker III TF. Adequacy of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 107 - 23.
 11. Ahmad S, Cole JJ. Lower morbidity associated with higher Kt/V in stable hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 346.
 12. Wizemann V, Kramer W. Short-term dialysis - Long-term complications. Ten year experience with short-duration renal replacement therapy. *Blood Purif* 1987; 5: 193 - 201.
 13. Rostand SG, Gretes JC, Kirk DA, Rustky EA, Andreoli TE. Ischemic heart disease in patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1979; 16: 600 - 11.
 14. Laurent G. Lecture "Control of hypertension by haemodialysis", XXX EDTA-ERA Congress, Glasgow, September 17, 1993.
 15. Chazot C, Terrat J, Charra B, Calemard E, Laurent G. Hypertension is not a fatality in dialysis. EDTA-ERA abstract book 1992; 29: 257.
 16. Cheigh JS, Milite C, Sullivan JF, Rubin AL, Stenzel KH. Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 453 - 9.
 17. Marckmann P. Nutritional status and mortality of patients in regular dialysis therapy. *J Intern Med* 1989; 226: 429 - 32.
 18. Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983; 24: S199 - 203.
 19. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients. The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458 - 82.
 20. Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *New Engl J Med* 1993; 329: 1001-6.
 21. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 125 - 37.
 22. Burrowes J, Kaufman A, Ginsberg N, Lynn R, Levin N. Serum albumin (SA) consistently increases with appropriate dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 336.
 23. Hakim RM, Lawrence P, Schulman G, Breyer J, Ismail N. Increasing dose of dialysis improves mortality and nutritional parameters in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 367.