

# Evoluzione delle tecniche dialitiche

G. La Greca, P. A. Conz

*Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Bortolo, Vicenza*

**I**l trattamento emodialitico è una realtà terapeutica da più di 30 anni. Questa tecnica terapeutica, originariamente limitata a pochi casi, è attualmente praticata su circa 300.000 pazienti nel mondo.

Negli ultimi dieci anni si è resa sempre più evidente, sia in Italia, sia all'estero, la tendenza alla riduzione dei tempi di dialisi e ciò soprattutto grazie all'uso di membrane a maggiore efficienza dialitica e maggiormente biocompatibili, all'uso routinario del bicarbonato come tampone e alla possibilità di impiego di una sempre più sofisticata tecnologia dialitica (1,2).

L'accorciamento del tempo di dialisi è stato senza dubbio uno dei più importanti traguardi sia per i pazienti sia per l'équipe medica. È facilmente intuibile che quando il trattamento dialitico è accorciato, la rimozione dei soluti e l'ultrafiltrazione devono essere incrementati per garantire un'adeguata depurazione e un adeguato benessere per il paziente (3).

L'avvento di nuove membrane e di migliorati apparati tecnici ha favorito lo sviluppo di molte tecniche che hanno permesso la riduzione del tempo di dialisi dalle usuali 15-18 ore settimanali alle 12 e talora 9 ore settimanali.

Queste tecniche, peraltro, necessitano di una sofisticata tecnologia, sono molto costose e pertanto non è possibile la loro applicazione ad un elevato numero di pazienti.

## *Considerazioni sulla dialisi breve*

Molte differenti tecnologie sono state applicate per raggiungere le alte clearance e migliorare la stabilità vascolare come richiesto dall'accorciamento del tempo di dialisi. La valutazione ultima di una strategia di trattamento breve richiede la dimostrazione di una rimozione di soluti equivalente ad un adeguato trattamento convenzionale e l'accurata valutazione del benessere del paziente.

È chiaro che un trattamento breve necessita di più alti flussi ematici capaci di garantire elevati flussi di soluto ed elevate quote di ultrafiltrazione; in tal senso tutte le strategie di dialisi breve sono pertanto terapie ad "alto flusso".

### *Emodialisi ad alta efficienza*

L'emodialisi ad alta efficienza è la logica estensione della graduale evoluzione verso il tempo accorciato di trattamento.

I requisiti essenziali sono rappresentati da:

- dializzatori convenzionali in cellulosa capaci di elevata clearance dell'urea, di alti flussi di sangue e con quote di ultrafiltrazione  $\leq$  a 10 ml/h/mm Hg;
- dal bagno di dialisi in bicarbonato;
- da linee ematiche in grado di sopportare alte pressioni;
- da aghi fistola in grado di garantire alti

flussi ematici.

I filtri ad alta efficienza sono caratterizzati da una elevata permeabilità per i soluti con un PM dell'ordine di grandezza di 100 - 1000 dalton. Con questi filtri la modalità principale di trasporto dei soluti è quella dovuta alla diffusione secondo un gradiente di concentrazione.

### *Emodialisi ad alto flusso*

Questo tipo di trattamento prevede l'impiego dei filtri cosiddetti ad alto flusso, caratterizzati da coefficienti di ultrafiltrazione dell'ordine di grandezza di 24-60 ml/h/mmHg. Con questi filtri diventa importante la rimozione dei soluti di medio-grande peso molecolare per mezzo di un meccanismo convettivo. Di conseguenza con la dialisi ad alto flusso si ottengono più elevate clearance di soluti di maggiori dimensioni come per esempio la  $\beta_2$ -microglobulina (PM 11.800 dalton). Per ottenere un trattamento più corto e adeguato, l'uso di questi filtri richiede alti flussi di sangue (> 300 ml/min) e, negli apparecchi che lo consentono, più alti flussi del liquido di dialisi. Il trattamento viene peraltro modellato sulla cinetica dell'urea così come si fa per le membrane convenzionali.

Tuttavia questa possibilità di allontanare dal sangue soluti di grandi dimensioni molecolari pone il problema della possibilità del passaggio convettivo di soluti (p.e. pirogeni) dal liquido di dialisi al

sangue (5). Con i filtri ad alto flusso si verifica un'ultrafiltrazione dal sangue al liquido di dialisi nella parte afferente del filtro, mentre nella parte efferente si verifica una filtrazione in senso contrario del liquido di dialisi, cosicché è possibile adattare alle esigenze del paziente l'effettiva rimozione dei liquidi, ma a prezzo di pagare lo scotto della retrofiltrazione (backfiltration) (4,5).

È stato valutato che con i filtri ad alto flusso può verificarsi una retrofiltrazione dell'ordine di grandezza di 1-2 litri/ora. L'entità della backfiltration dipende dal regime pressorio del circuito extracorporeo, dal coefficiente di ultrafiltrazione e dalla sottrazione di peso che si vuole ottenere.

Il passaggio dal trattamento convenzionale a quello ad alta efficienza è possibile con relativa facilità facendo riferimento ai parametri  $Kt/V$  ( $K$  = clearance dell'urea;  $t$  = tempo di dialisi;  $V$  = Volume di distribuzione corporea dell'urea) e PCR (Protein catabolic rate); tenendo presente che la riduzione del tempo di dialisi comporta prevalentemente la depurazione del comparto extracellulare e in minor grado di quello intracellulare, l'adeguatezza della dialisi dovrà essere caratterizzata da un valore di  $Kt/V$  intorno a 1.3 e da un PCR compreso tra 1 e 1.4 g/kg/die.

Va osservato che la validità di una prescrizione dialitica modellata sul  $Kt/V$  rimane empiricamente correlata con il rapporto fra probabilità statistica di malattia uremica e dose di dialisi (6). Se è vero che quando il  $Kt/V$  è  $\geq 1$ , questa correlazione garantisce che la morbilità è statisticamente minimizzata, va sottolineato che la sindrome uremica è complessa e multifattoriale e solo in parte dialisi-dipendente.

Va sottolineato che il concetto  $Kt/V \geq 1$  per un trattamento adeguato è stato sviluppato da Gotch e Sargent in relazione all'uso di dializzatori con membrane cellulose e in pazienti con trattamento sostitutivo con ritmo trisettimanale e quindi in presenza di una situazione tecnico-clinica ben precisa (7). Terapie sostitutive che comportino diversi rapporti tra allontanamento diffusivo e convettivo dei soluti potrebbero portare ad una rivalutazione del concetto secondo altri parametri, dal momento che non è ancora possibile dimostrare che l'effettivo livello di concentrazione dell'urea o della

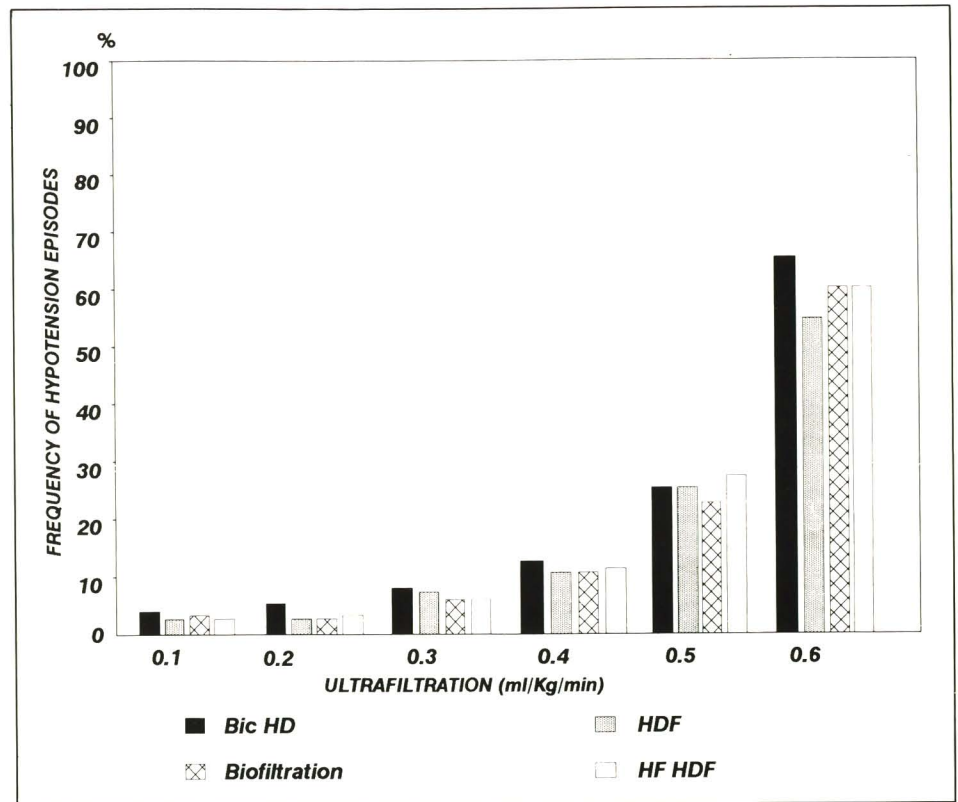


Fig. 1 - Frequenza degli episodi ipotensivi in rapporto alle quote di ultrafiltrazione. BiHD = Bicarbonato dialisi; HDF = Emodiafiltrazione; HF HDF = High Flux Emodiafiltrazione.

concentrazione di una generica categoria di "medio-molecole" siano dipendenti dalla terapia dialitica.

L'identificazione di una adeguatezza dialitica con  $Kt/V \geq 1$  potrebbe anche essere rivista in rapporto per esempio al peso del paziente e alla sua superficie corporea nel senso che una aderenza stretta al  $Kt/V$  potrebbe portare ad una inappropriata quantificazione della "dose dialitica" necessaria sia ai pazienti di piccola taglia, sia a quelli di grossa taglia.

Va infine osservato che i principali fattori limitanti l'impiego dei tempi ridotti di trattamento sono prevalentemente quelli legati alla correzione dell'equilibrio acido base e della potassiemia, ed essenzialmente alla rimozione dei liquidi; in tal senso è stato infatti dimostrato che quando la quota di ultrafiltrazione è superiore a 0.35 ml/kg/min, la frequenza di episodi ipotensivi aumenta in modo significativo (Fig. 1), indipendentemente dal tipo di trattamento dialitico impiegato (8).

Una significativa riduzione del tempo di trattamento è possibile con un'emo-dialisi rapida ad alta efficienza o con l'emo-

diafiltrazione (9).

L'emo-dialisi rapida ad alta efficienza, come precedentemente affermato, è una tecnica essenzialmente diffusiva ed è adeguata alla rimozione di soluti a basso PM, mentre non lo è per la rimozione dei soluti medio-grandi (la convezione è infatti essenziale per il trasferimento di massa di soluti a più alto PM, poiché la permeabilità diffusiva della membrana diminuisce in modo marcato con l'aumentare del peso molecolare).

In Emodiafiltrazione (HDF) il trasferimento di massa dei soluti attraverso una membrana dipende sia dalla convezione, sia dalla diffusione. Vale la pena ricordare che a tal proposito l'efficacia totale della clearance in HDF è inferiore alla somma delle clearance diffusiva e convettiva, poiché diffusione e convezione non hanno luogo in successione ma contemporaneamente e perciò si influenzano a vicenda (10). Infatti diffusione e convezione simultanee con la stessa membrana determinano una clearance convettiva tanto più bassa quanto più alta è la contemporanea clearance diffusiva.

È stato inoltre dimostrato che, durante

HDF, l'inibizione della diffusione, specialmente per le molecole più piccole, è causata dalla convezione (9,10).

Durante HDF la clearance diminuisce più che nell'emodialisi, e la diminuzione della rimozione convettiva dei soluti è causata da una caduta del quoziente di ultrafiltrazione ( $Q_{uf}$ ) e del coefficiente di sieving, secondariamente ad una stratificazione proteica sulla membrana dialitica (protein cake). Questo fenomeno è direttamente proporzionale alla caduta del  $Q_{uf}$ , ed è caratterizzato da un aumento della resistenza della membrana dialitica alla filtrazione.

Quanto precedentemente esposto potrebbe essere superato (almeno teoricamente) dalla *Paired Filtration Dialysis* (PFD), sistema dialitico formato da un emofiltro in polisulfone che provvede alla depurazione convettiva, e da un dializzatore capillare in hemophan o in polisulfone low flux, connesso in serie, dove avviene solamente il trasporto diffusivo (11).

Se i principi teorici di questa metodica trovassero una completa corrispondenza nella pratica clinica non vi sarebbero ostacoli convettivi alla diffusione e nessun ostacolo diffusivo alla convezione.

## Considerazioni sull'uso di membrane ad alto flusso

Le principali possibilità di impiego delle membrane ad elevata permeabilità sono rappresentata dalla *HDF classica*, dalla *HDF on line* e dalla *High flux dialysis* (Fig. 2).

L'*HDF classica* propone uno schema operativo in cui il filtro viene impiegato in condizioni di filtrazione minima che è comunque sempre superiore al valore di filtrazione critica, e la reinfusione di soluzione sterile preformata avviene mediante pompa: ciò consente di evitare la backfiltration e quindi il passaggio convettivo di pirogeni dal liquido di dialisi al plasma. La reinfusione è dunque obbligatoria e la composizione del liquido di sostituzione sterile apirogeno è fissa durante la seduta dialitica anche se talora sono possibili alcune variazioni. Nell'*HDF on line* il liquido di reinfusione viene prelevato dal circuito di mandata del liquido di dialisi, viene filtrato

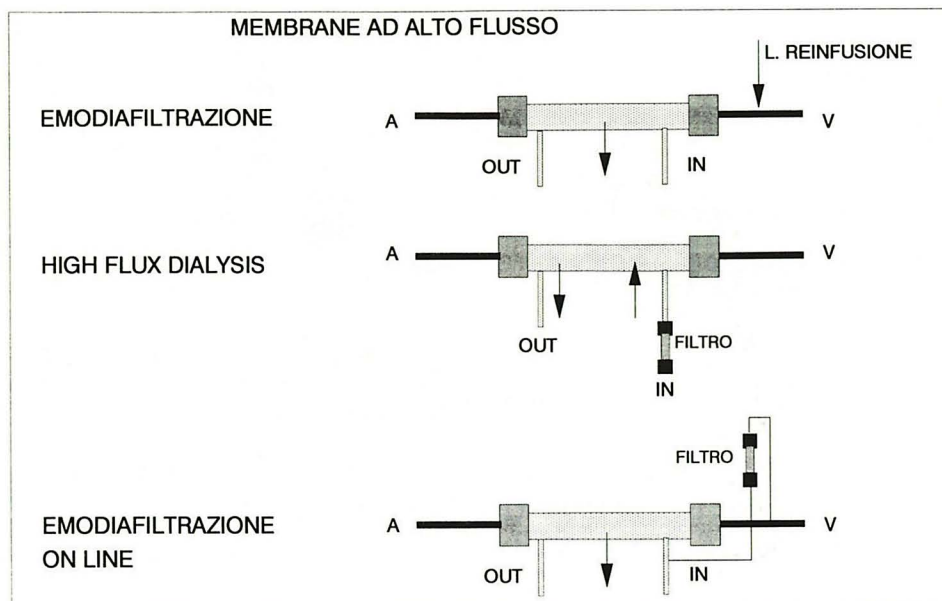


Fig. 2 - Rappresentazione schematica delle membrane high flux e del loro possibile impiego.

attraverso un filtro con membrana sintetica ed infine viene reinfuso in vena a valle del dializzatore. Questo sistema, peraltro ancora in fase di studio, impone alcune considerazioni.

1) L'apparecchio di dialisi come è concepito, pur permettendo una produzione on line di liquido ultrapuro, non consente un controllo di qualità dello stesso e ciò potrebbe rappresentare un potenziale rischio per il paziente ed un problema per la responsabilità degli operatori sanitari. Pertanto, anche se la soluzione di infusione può essere prescritta sotto forma di galenico, sarà necessario giungere ad una regolamentazione a livello della farmacopea ufficiale sì che possa essere consentito l'impiego su ampia scala di questa metodica.

2) L'utilizzo del liquido di dialisi filtrato come liquido di reinfusione, consente di evitare l'uso delle soluzioni di reinfusione di produzione commerciale, riducendo in modo significativo i costi di gestione.

3) Da un punto di vista idraulico la soluzione "on line" rappresenta un approccio razionale al problema della backfiltration. La meccanica di tale trattamento è riportata nella Figura 3. Una volta che il sistema di controllo dell'UF sia in grado di funzionare in maniera accurata, la quota prelevata per la reinfusione sarà rimpiazzata nel circuito da una pari quota di fluido proveniente dall'ultrafiltrazione. Pertanto, quanto più alta sarà

l'UF netta richiesta, tanto maggiore sarà l'eccedenza di flusso in drenaggio rispetto a quello di mandata.

Il terzo impiego delle membrane high flux viene riservato alla "high flux dialysis" in cui la filtrazione netta corrisponde al calo ponderale del paziente; tale valore viene ottenuto attraverso un meccanismo di filtrazione-backfiltration nel dializzatore, regolato dal sistema di controllo dell'ultrafiltrazione.

Benché tale sistema venga comunemente impiegato negli Stati Uniti senza particolari precauzioni (12), in Europa l'uso di tale metodica dialitica presuppone la produzione di liquido di dialisi ultrapuro (13,14).

La tecnologia necessaria per tale scopo è ormai appannaggio delle macchine più moderne che sono provviste di un apparato per la filtrazione del liquido di dialisi. Tali apparati consistono in filtri in polisulfone o poliamide posti sulla linea del liquido di dialisi che viene così completamente filtrato.

## Conclusioni

Una volta accettata la possibilità di sfruttare vantaggiosamente la backfiltration o la reinfusione del liquido di dialisi previa depurazione, rimane da risolvere il problema della preparazione chimica del liquido di dialisi e della sua immissione in un adeguato sistema i-

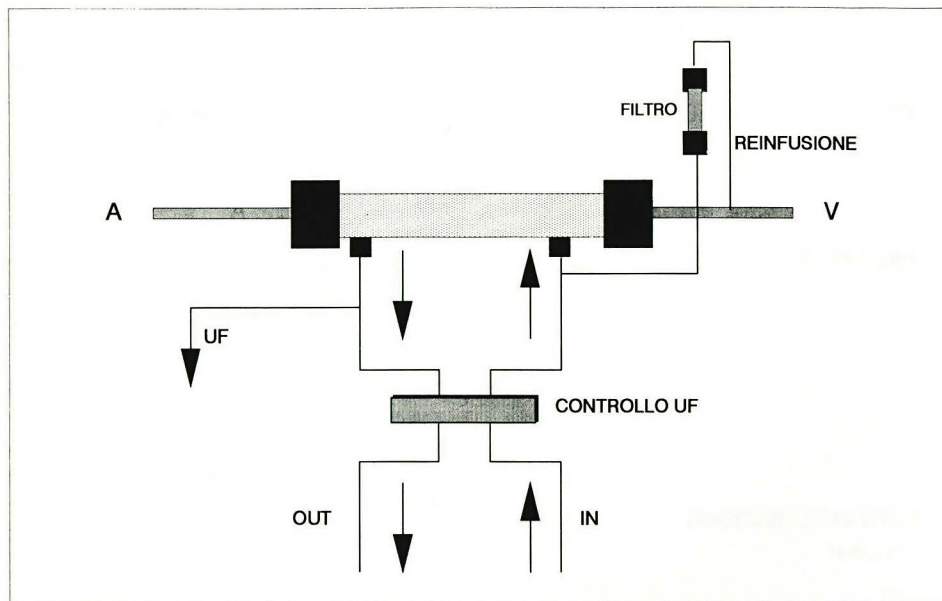


Fig. 3 - Rappresentazione schematica del sistema di Emodiafiltrazione on line.

draulico.

Molte apparecchiature sono oggi in grado di fornire, oltre al controllo dell'ultrafiltrazione, una variazione intradialitica della composizione chimica del liquido di dialisi. L'adattamento terapeutico alle variazioni intradialitiche del paziente è sicuramente un traguardo da raggiungere, tuttavia, non c'è ancora chiarezza su quali siano i profili ottimali di trattamento per ciascun paziente. Ciò impone la necessità di disporre di sistemi di continuo monitoraggio, sì che possano essere evidenziate le variazioni chimiche ed emodinamiche del paziente in dialisi, e che su di esse si possa rapidamente intervenire.

Se fino a pochi anni fa la meta terapeutica era la personalizzazione della seduta dialitica, oggi si pensa con concretezza alla possibilità di adattare le varie fasi del trattamento dialitico alle necessità del paziente. Nuovi studi fisiopatologici dovranno pertanto essere condotti sul paziente dializzato al fine di identificare segnali fisici e bioumorali idonei ad essere immediatamente analizzati.

Un effettivo "biofeedback" sarà realizzato solo quando l'ultrafiltrazione o la composizione del liquido di dialisi potranno variare in risposta ad un segnale preciso di "ipotensione imminente", sia sotto forma di variazione dei parametri emodinamici registrabili, sia sotto forma di variazioni critiche del volume e della composizione del sangue. Esiste

dunque la possibilità che in futuro non lontano i nostri metodi operativi si possano ulteriormente affinare e che l'apparecchio di dialisi possa diventare anche uno strumento di misura e monitoraggio del paziente in dialisi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rarcliffe PJ, Philips RE, Oliver DV. Late referral for maintenance dialysis. *Br Med J* 1983; 288: 441.
2. Shinaberger JH, Miller JH, Gardner PW. Short treatment In: Maher JF ed. *Replacement of renal function by dialysis*. Philadelphia: Kluwer Academic 1989; 361-81.
3. Keshaviah P, Luehmann P, Ilstrup D, Collins KA. technical requirements for rapid high efficiency therapies. *Artif Organs* 1987; 3: 189-94.
4. Ronco C, Feriani M, Chiaromonte S. et al. Backfiltration in clinical dialysis. *Contr Nephrol*. Basel: Karger 1990; 77: 96-105.
5. Hosoya N, Sakai K. Backdiffusion rather than backfiltration enhances endotoxin transport through highly permeable dialysis membranes. *Trans ASAIO* 1990; 36: 311-3.
6. Parker TF, Laird MN, Lowrie EG. Comparison of the study groups in the National Cooperative Dialysis Study and description of morbidity, mortality and patient withdrawal. *Kidney Int* 1983; 23 (Suppl 13): 42-9.
7. Goth FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526-34.
8. Ronco C, La Greca G. La dialisi ultrabreve/tecnologie e strategie. In: *Syllabus di Nefrologia*. Milano: Wicthig Editore 1987; 56-60.
9. Henderson LW. Biophysics of ultrafiltration. In: Maher JF ed. *Replacement of renal function by dialysis*. Third Edition. Kluwer Academic Publisher 1989; 300-26.
10. Ronco C, Feriani M, Chiaromonte S, et al. Meccanismi di trasporto dei soluti e dell'acqua nell'ambito dei trattamenti misti diffusivo-conveattivi. In: *L'emodiafiltrazione ad alti flussi*. Milano: Wicthig Editore 1989; 179-88.
11. Ronco C, Feriani M, Brendolan A, et al. Paired Filtration Dialysis: studies of efficiency, flow dynamics, and hydraulic properties of the system. *Artif Organs* 1990; 2: 97-104.
12. Keshaviah P, Luehman F, Shapiro F, Compty C. Investigation of the risks and hazards associated with hemodialysis system. (Technical Report Contract 223-78-5046) Silver Spring MD, US Dep of Health and human Service, Food and Drug Administration. Bureau of Medical Devices 1980.
13. Canaud B, Nguyen QV, Kaaki M, Stec F, Mion C. Bicarbonate hemodiafiltration with in line production of substitution fluid: short dialysis of high efficiency in uncompliant patients and the elderly. *Blood Purification* 1988; 6: 348-53.
14. La Greca G, Ronco C, Feriani M. et al. Importanza della qualità dell'acqua e della soluzione dializzante nella terapia dialitica moderna. *Attualità nefrologiche e dialitiche* 1989. Milano: Wicthig Editore 1990; 197-212.