

Il Kt/V: realtà e possibili danni iatrogeni

P.M. Ghezzi¹, R. Gervasio², C. Diez²

¹Divisione di Nefrologia dell'Ospedale S. Croce, Cuneo

²Sorin Biomedica Emodialisi, Saluggia (Vercelli)

La corretta terapia sostitutiva emodialitica del paziente uremico cronico deve partire dal presupposto che la quantità di tossico rimossa durante la singola seduta sia equivalente a quella generata (o comunque trattata) nel periodo interdialitico e che quindi la sua concentrazione media rimanga costante. Una delle maggiori difficoltà nella prescrizione delle dosi di dialisi è rappresentata dalla scarsa correlazione tra anomalie uremiche e concentrazione di un particolare soluto: non è infatti attualmente possibile dimostrare che il risultato della terapia sostitutiva dipenda dal livello di concentrazione nel sangue dell'urea, di qualche altro soluto a basso peso o da una generica categoria di medio-molecole (1). Lo stesso discorso vale per altri soluti a più alto peso, come la Beta2-microglobulina. Quindi, ragionevolmente, l'importanza del singolo soluto non va considerata di per sé, ma come marker di un determinato range di peso molecolare, all'inter-

no del quale si collocano i singoli tossici, la maggioranza dei quali deve ancora essere sicuramente identificata.

Il concetto di Kt/V

L'analisi condotta dal National Cooperative Dialysis Study (2,3) ha potuto evidenziare che la prescrizione dialitica necessaria al fine di minimizzare la probabilità di morbidità del paziente uremico in trattamento periodico in presenza di una clearance renale residua trascurabile, richiede che il prodotto della clearance ureica del dializzatore (K) per il tempo di trattamento (t) diviso per il volume di distribuzione dell'urea (V), debba essere intorno a 1. La validità di una prescrizione dialitica basata su questo rapporto Kt/V rimane empiricamente collegata con il rapporto fra probabilità statistica e dose di dialisi (1). Comunque, sulla base dell'esperienza clinica, quando Kt/V assume un valore fra 0.8 e 1.4, questa correlazione garantisce che la

morbidità è statisticamente minimizzata: ma la sindrome uremica è complessa, multifattoriale e solo in parte dialisi-dipendente, e pertanto è difficile stabilire, in base all'osservazione clinica del singolo paziente, quale combinazione di membrana, flusso ematico e del dializzante, e durata effettiva del trattamento sia adeguata al fine di assicurare che la morbidità sia effettivamente ridotta al minimo statistico (1).

Va sottolineato che questa prescrizione è stata sviluppata in relazione all'uso di dializzatori con membrane cellulose e in pazienti in trattamento con ritmo trisettimanale, e quindi in una situazione tecnico-clinica precisa. Terapie sostitutive che comportino rapporti diversi fra allontanamento diffusivo e convettivo di soluti e l'uso di membrane e/o tecniche depurative di altro tipo possono portare a una differente quantificazione del rapporto. La definizione di adeguatezza deve inoltre essere rivista anche in relazione alla durata della seduta, al peso del paziente e alla superficie

corporea. Inoltre, il Kt/V è un rapporto matematico, e di per se solo, come sottolineano Gotch et al. (3), non può essere oggetto di un uso quantitativo se non in rapporto al protein catabolic rate (PCR) e alla concentrazione (TAC) dell'urea. All'interno di questi due ultimi parametri, può accadere che i livelli di TAC urea siano numericamente sufficienti e compatibili, in teoria, con un buon trattamento, ma, se rapportati direttamente al PCR e quindi all'introito proteico, rispecchino invece una franca patologia nutrizionale. Infatti, il livello di urea è conseguente all'entità del catabolismo proteico in rapporto al trattamento, cioè $PCR/Kt/V$.

Va anche evidenziato che l'adeguatezza della prescrizione dialitica, intesa come corretto rapporto peso corporeo-tempo-flussi-superficie, che ha come conseguenza un contenimento della morbilità, non può essere ridotta a una semplice quantizzazione della depurazione, ma deve tener conto di almeno altri tre fattori fondamentali: l'equilibrio elettrolitico, l'equilibrio acido-base e l'entità e il ritmo della deidratazione.

Il calcolo del Kt/V

L'introduzione di formule matematiche semplici per il calcolo del Kt/V e la convinzione che il suo valore di 1 (o vicino a 1) potesse rappresentare una effettiva garanzia di dose dialitica "adeguata", ha dato la sensazione di avere finalmente trovato la carta vincente ai fini di una corretta prescrizione. L'equazione $Kt/V = 1$ può essere anche scritta come $K = V/t$, evidenziando il concetto che la corretta prescrizione deve garantire che la clearance del dializzatore equivalga al rapporto fra il volume di distribuzione dell'urea e il tempo di

trattamento.

Conoscendo questi due parametri, si può ricavare il valore della clearance dell'urea necessaria per raggiungere un $Kt/V = 1$, scegliendo il dializzatore più adatto alle caratteristiche del paziente. Del resto, la stessa equazione può essere anche scritta come $t = V/K$, evidenziando questa volta che la prescrizione dialitica deve garantire che il tempo di trattamento equivalga al rapporto fra il volume di distribuzione dell'urea e la clearance del dializzatore. Conoscendo questi due parametri si può ricavare il tempo di dialisi necessario per giungere ad un $Kt/V = 1$.

Da un punto di vista qualitativo, i risultati che si possono ottenere dall'applicazione clinica delle equazioni precedenti dipendono dalla precisione del valore dei singoli parametri, precisione che spesso, se non sempre, costituisce un problema di non facile soluzione. Primo fra tutti è quello della determinazione del volume di distribuzione dell'urea (V) che, nell'ambito della validità di un'ipotesi monocompartimentale, equivale all'acqua totale corporea. Per la sua valutazione semplificata, viene normalmente usata la relazione: acqua totale corporea (ml) = peso corporeo (BW, in g) * 40/70 (4). Il dato ha la sua validità, anche se relativa: infatti, una ricerca sull'acqua totale corporea in 10 pazienti uremici condotta effettuando misurazioni con l'analisi della attivazione neutronica, ha permesso una determinazione media corrispondente al $55.14\% \pm 5.96$ del BW, molto vicina quindi al valore di 57.14% (= 40/70) (5). Va però osservato che, se non in condizioni sperimentali, il volume di distribuzione dell'urea non è fisso, ma continuamente variabile per la sottrazione di acqua in corso di dialisi e per il suo accu-

mulo nella fase interdialitica. Esiste inoltre una critica sempre più documentata circa l'ipotesi del modello monocompartimentale di distribuzione dell'urea, basata sulla osservazione del disequilibrio transcellulare dei soluti e sull'ipermetabolismo indotto dalla dialisi. L'esistenza del disequilibrio è ormai accettata dalla maggioranza degli Autori (6-9). Il fenomeno è in grado di alterare profondamente i risultati dello studio della cinetica dell'urea, specie in corso di trattamenti brevi e ad alta efficienza, durante i quali non è sostenibile l'ipotesi che l'organismo si comporti come un unico compartimento di acqua e soluti in concentrazione omogenea, in cui l'urea, aggiunta a velocità costante, venga rimossa secondo un processo di primo ordine (8).

Studiando specialmente le fasi iniziali della dialisi, è possibile dimostrare l'esistenza di un disequilibrio transcellulare dell'urea: la diminuzione della concentrazione plasmatica dell'urea dovrebbe seguire un andamento esponenziale, mentre la curva reale si pone in posizione sottostante (8). Tale disequilibrio si mantiene per tutta la durata della dialisi, con un gradiente fra l'intra- e l'extra-cellulare mantenuto dallo sfasamento tra allontanamento dell'urea dall'acqua plasmatica ad opera dell'emodializzatore e il riequilibrio trans-compartimentale (A1). È dimostrato che il fenomeno prosegue anche dopo il termine dell'emodialisi, generando un rebound postdialitico, o meglio una redistribuzione intercompartimentale, che si completerebbe in meno di un'ora (8).

Il secondo problema è quello relativo al calcolo della clearance ureica effettiva del dializzatore (K). Al di fuori di una generica caratterizzazione, non è clinicamente corretto

basarsi sui valori forniti dal costruttore, in quanto questi sono frequentemente determinati soltanto *in vitro* e con un protocollo "soggettivo e patriottico", in condizioni quindi ottimali, spesso senza indicazione esatta di parametri essenziali come l'ultrafiltrazione, la composizione del sangue artificiale utilizzato, la concentrazione effettiva del soluto, e di conseguenza senza possibilità di riprodurli con apparecchiature di uso clinico normale. Del resto anche la determinazione della clearance *in vivo* può essere scarsamente attendibile (10, 11), rispecchiando situazioni esistenti nel solo momento della misurazione, al di fuori della dinamica funzionale del dializzatore, senza considerare il fatto che, ai fini di uno studio corretto di cinetica, la clearance va espressa unicamente come clearance dell'acqua plasmatica (8). In linea teorica, può essere possibile calcolare l'effettivo valore della clearance dell'urea soltanto a posteriori, alla fine della seduta emodialitica, partendo dai valori di concentrazione plasmatica all'inizio (C_0) e alla fine (C_t) dell'emodialisi, dal volume di distribuzione e dal tempo, cioè ricavandola dalla misurazione di un trasferimento di massa. In questo modo è possibile tenere automaticamente conto di tutte le variabili della seduta, secondo la seguente formula derivata da Sargent e Gotch (12):

$$K_{\text{urea}} = \frac{BW * 0.57}{t} * \ln \frac{C_0}{C_t} \quad (1)$$

Tale formula è la risultante di tutte le variabili come il flusso del sangue e del dializzante, lo stato della membrana, la quota di trasferimento convettivo per ultrafiltrazione, l'emodinamica dell'accesso vascolare con l'eventuale parziale ricircolo, cioè di tutta la cinetica

intradialitica, espressione dell'interazione paziente-dializzatore. Nella clinica, però, si ricade nell'errore legato alla determinazione del volume di distribuzione dell'urea e alla validità dei valori della sua concentrazione plasmatica finale.

È però abbastanza verosimile che questo tipo di clearance possa avere valore per il singolo paziente, che funziona da controllo di se stesso, almeno in assenza di variabili grossolane come ad esempio notevoli variazioni di peso corporeo o di tempo di trattamento. Va anche ricordato che la generazione intradialitica di urea influisce negativamente su questo calcolo, dal quale deve essere inoltre sottratta l'eventuale clearance ureica legata alla presenza di una diuresi residua.

Il terzo problema è relativo al calcolo del tempo effettivo di trattamento (t), ed è solo apparentemente di più facile soluzione. Una sua misurazione non corretta può alterare il risultato dell'equazione Kt/V anche in modo notevole. È quindi necessario approntare e applicare un protocollo molto preciso per il calcolo di t , specie in caso di trattamenti brevi durante i quali intervalli di tempo anche molto piccoli (in cui ad esempio il flusso ematico attraverso il dializzatore non può essere mantenuto ai livelli prestabiliti) influiscono in modo significativo sul rendimento. La misurazione di t dovrebbe essere condotta entro soglie esattamente prestabilite e costanti, iniziando il calcolo al termine delle manovre di collegamento del paziente al filtro, quando tutti i parametri della seduta siano stati impostati e siano giunti a regime (in particolare il flusso ematico e di ultrafiltrazione), e terminando all'inizio delle manovre di deconnessione, prima della riduzione del flusso ematico e dell'arresto di quello della soluzione

ne dializzante. Nella pratica, ammettendo che le manovre di connessione e di deconnessione abbiano una durata media di 10 minuti e che la lunghezza della seduta sia di 180 min, la loro incidenza supera il 5% del tempo complessivo, con evidente inquinamento dell'attendibilità della misura.

Lo sfruttamento massimale delle possibilità di flusso ematico della fistola artero-venosa, come avviene durante le tecniche cosiddette ad alta efficienza, può portare a improvvise variazioni di portata per spasmi vascolari, per collabimenti del lume, per interferenze fra la punta dell'ago e la parte del vaso. La durata di questi fenomeni, che hanno come conseguenza la diminuzione o l'arresto della depurazione, deve essere computata nel calcolo del t effettivo. Vanno tenuti in conto anche tutti quegli episodi legati a una troppo rapida deidratazione, che può provocare come risposta clinica un'ipotensione acuta, causa a sua volta di una riduzione della portata della fistola e quindi del flusso ematico al dializzatore. Può essere anche necessario, primitivamente, ridurre il flusso ematico per periodi più o meno lunghi allo scopo di evitare complicanze cliniche, e anche di questi periodi va tenuto conto nel computo di t . In sintesi, qualsiasi causa tecnica o clinica di diminuzione o di arresto del flusso ematico (e/o di quello di ultrafiltrazione e/o di quello della soluzione dializzante) deve essere accuratamente valutata come riduzione della durata complessiva della seduta. Va ricordata anche, pur non rientrando nel calcolo di t , l'importanza di una valutazione corretta e frequente della entità dell'eventuale ricircolo a livello della fistola artero-venosa.

Prescindendo comunque dalle possibilità di errore esaminate, a que-

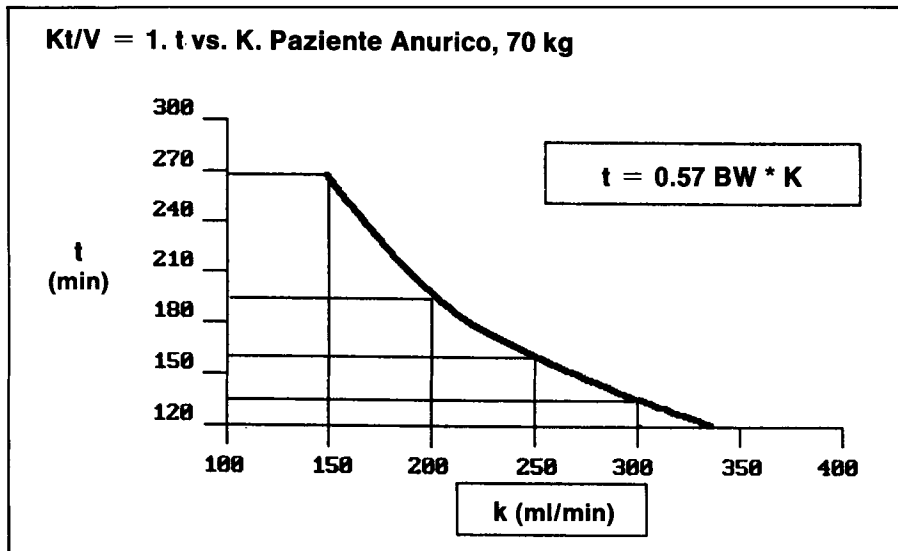


Fig. 1

sto punto è possibile calcolare la clearance ureica necessaria per ogni kg di peso corporeo in funzione della durata della seduta (per soddisfare l'equazione $Kt/V = 1$) usando la formula $K = Vt$ (13). In sedute di 240 min, il valore di K/kg è di 2.38 ml/min, che sale a 2.72 per 210 min, a 3.17 per 180 min, a 3.81 per 150 min e a 4.76 per 120 min, il che equivale, in un paziente-tipo anurico del peso corporeo di 70 kg, a clearance dell'urea di 166.7 ml/min (costanti) per sedute di 240

min, 190.5 per 210 min, 222.2 per 180 min, 266.7 per 150 min e 333.3 per 120 min (Fig. 1). Analogamente, è possibile calcolare il tempo necessario per ogni kg di peso corporeo in funzione della clearance ureica disponibile usando la formula $t = V/K$ (13). Usando un dializzatore in grado di garantire una clearance costante di 180 ml/min, sono necessari 3.17 min/kg, che scendono a 2.86 min con una clearance di 200 ml/min, a 2.6 con 220, a 2.38 con 240, a 2.2

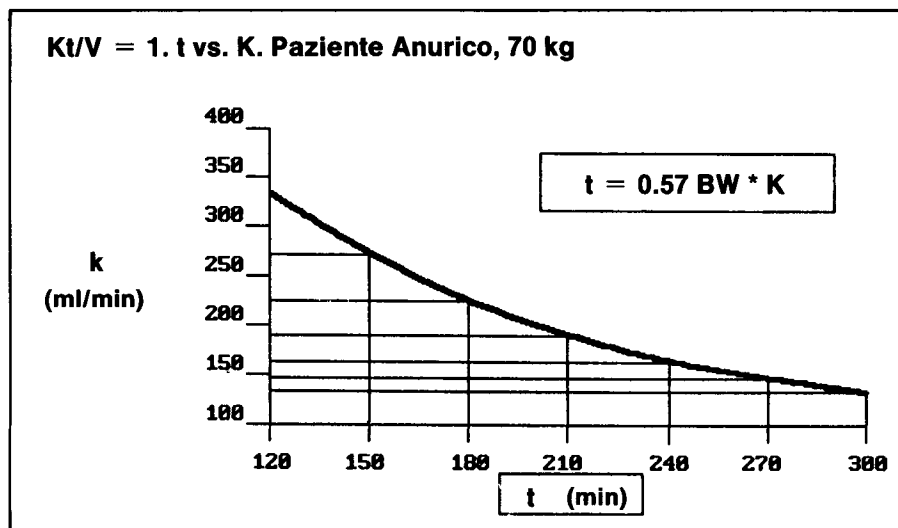


Fig. 2

con 260 e così via. l'equivalenza in un paziente-tipo anurico del peso corporeo di 70 kg è di 222.2 min, nel caso sia mantenibile una clearance ureica di 180 ml/min, che scendono a 200 min con una clearance di 200 ml/min, a 181.8 con 220, a 166.7 con 240, a 153.8 con 260 ml/min (Fig. 2). È quindi possibile condurre sedute brevi, intorno ai 180 min, solo garantendo una clearance ureica costante intorno a 3.2 ml/min/kg.

Le formule semplificate per il calcolo del Kt/V

In considerazione a quanto detto, risulta ben comprensibile perché si siano diffuse formule semplificate per il calcolo del Kt/V, direttamente al letto del malato, in grado di prescindere dalla determinazione del valore di queste tre variabili. Tali formule sono raggruppabili fondamentalmente in due categorie:

a) Un primo gruppo in cui il valore è calcolato a partire dalla espressione esponenziale della concentrazione di urea in funzione del tempo:

$$\frac{C_0}{Kt/V} = \ln C_t \quad (2)$$

Questa espressione, proposta da Lowrie e coll. (14), è stata ripresa da altri Autori (15), e può essere facilmente derivata quando siano applicate le seguenti ipotesi restrittive:

- 1) generazione dell'urea nulla durante il trattamento;
- 2) clearance dell'urea costante durante il trattamento;
- 3) perdita di peso nulla durante il trattamento.

b) Un secondo gruppo in cui il calcolo del Kt/V è eseguito con metodi di approssimazione basati su di

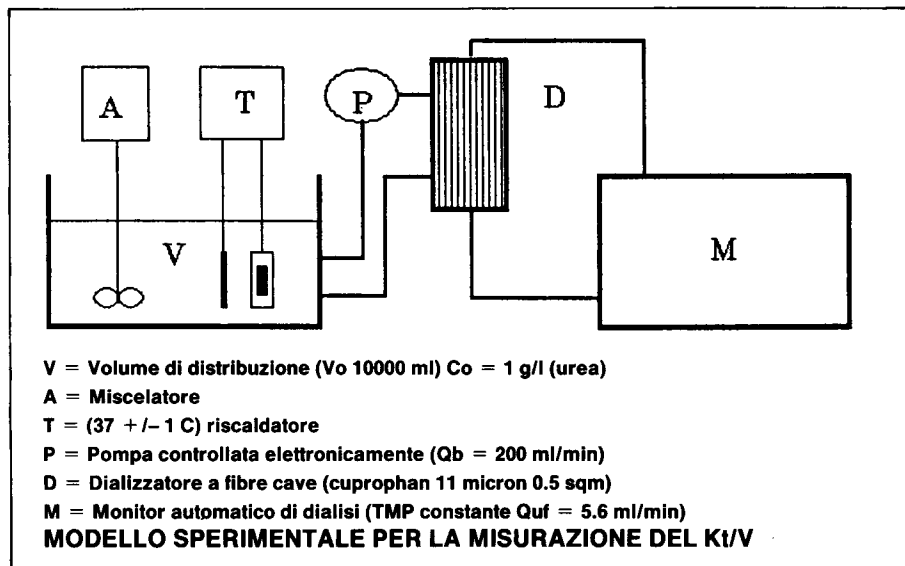


Fig. 3

un'ipotesi di andamento lineare delle concentrazioni di urea nel tempo. Esempio di questo approccio è la formula:

$$Kt/V = \frac{2(C_0 - C_t)}{C_0 + C_t} \quad (3)$$

proposta da Calzavara et al. (16), e:

$$Kt/V = 0.04 \text{ PRU} - 1.2 \quad (4)$$

proposta da Jindal (17), dove PRU è la riduzione percentuale dell'urea nel corso della singola seduta (= $C_t/C_0/100$).

Tutte queste formule, come detto, prescindono dalle variazioni del volume di distribuzione dell'urea durante la dialisi, che invece rappresenta la maggior causa di errore nei calcoli e porta a scarti dal Kt/V effettivo anche superiori al 10%.

Verifica sperimentale delle formule

Per confrontare i dati ottenibili con le diverse formule in presenza di un volume di distribuzione dell'urea, una clearance e un tempo rigorosamente misurabili e misurati, abbiamo allestito il semplice modello sperimentale illustrato nella Figura

3. Tale modello è costituito da un serbatoio trasparente (V) riempito con 10 L di soluzione salina allo 0.9% addizionata di urea fino ad una concentrazione di 1 g/L (C_0). La soluzione viene mantenuta a temperatura costante (37 ± 1 °C) da un riscaldatore immerso (T) e continuamente agitata mediante un miscelatore ad elica (M). Tramite una pompa a rulli controllata elettronicamente (P), la soluzione viene inviata al circuito ematico di un filtro a fibre cave in cuprophan dello spessore di 11 micron e della

superficie di 0.5 m², con un flusso di 200 ml/min (Q_{bi}). Un monitor tradizionale provvede alla produzione di soluzione dializzante e mantiene costante una pressione transmembrana (TMP) tale da garantire un'ultrafiltrazione costante (Q_{uf}) di 5.6 ml/min. Al tempo 0 e ogni 15' fino a 180 min viene misurato il volume della soluzione contenuta in V e la relativa concentrazione di urea (C_t), e vengono calcolati la clearance dell'urea attraverso il dializzatore e il Kt/V con le varie formule (1), (2), (3) e (4).

I risultati delle misure sono riportati nel grafico di Figura 4. Il volume V_t diminuisce linearmente nel tempo da 10000 a 8980 ml ($Q_{uf} = 5.6$ ml/min), mentre la clearance dell'urea K , calcolata con la formula classica: $(C_{bi} \cdot Q_{bi} - C_{bo} \cdot Q_{bo}) / C_{bi}$, (dove C_{bi} = concentrazione del soluto nel sangue in entrata al filtro, C_{bo} = concentrazione in uscita, Q_{bi} = flusso ematico in entrata e Q_{bo} = flusso ematico in uscita), si mantiene costante durante l'esperimento sul valore medio di 121.2 ml/min (sd = 2.7). La concentrazione dell'urea C_t nel volume V_t diminuisce con andamento esponenziale. A partire dalle misure eseguite, è stato calcolato il

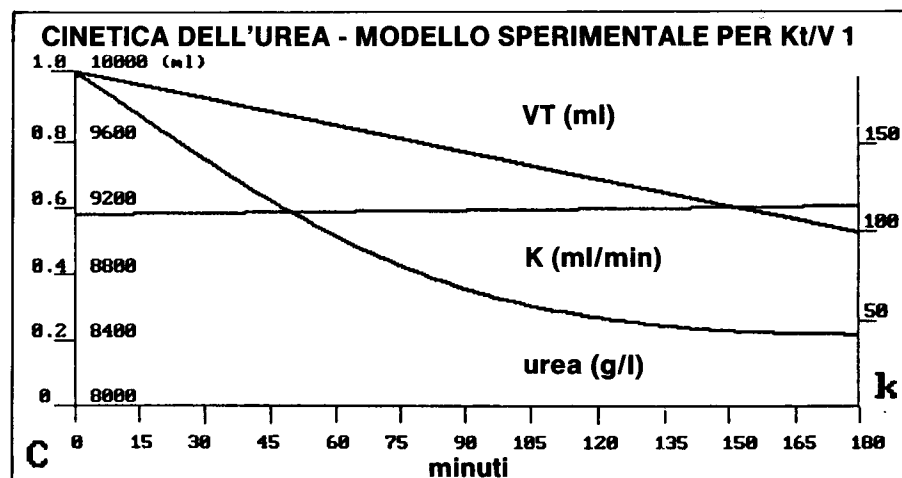


Fig. 4

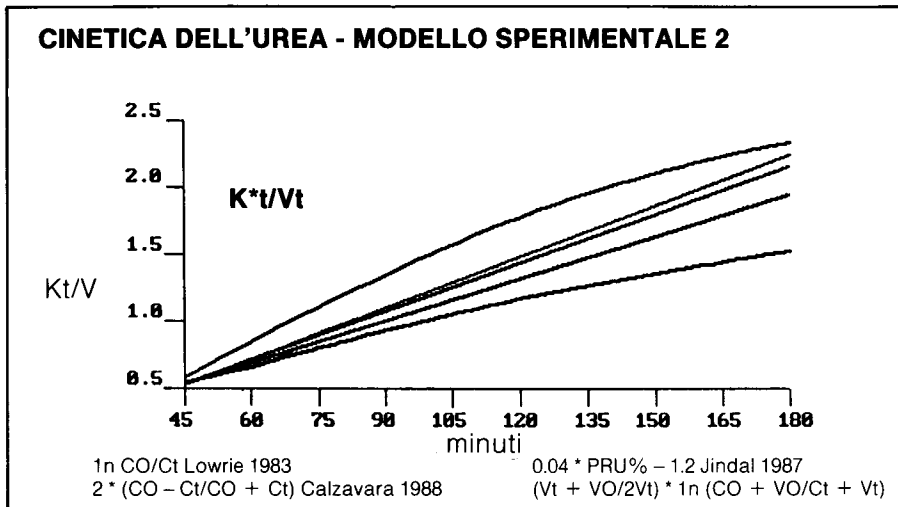


Fig. 5

Kt/V secondo le formule (2), (3) e (4), e i relativi risultati sono presentati nel grafico di Figura 5. Si osservi come la formula (4) fornisca valori accettabili in un campo ristretto vicino a 1, producendo comunque valori approssimati sempre per eccesso.

Le curve calcolate con le formule (2) e (3) seguono l'andamento della misurazione reale, rimanendone però sempre al di sotto, anche in modo vistoso.

Per ottenere una migliore approssimazione, pur mantenendo una accettabile semplicità di calcolo, è

stata sviluppata una nuova formula per il calcolo del Kt/V, in cui si tiene conto non solo delle variazioni di concentrazioni dell'urea, ma anche delle variazioni di volume:

$$K_t/V = \frac{V_t + V_0}{2V_t} \ln \frac{C_0 V_0}{C_t V_t} \quad (5)$$

Nel caso non si verifichi variazione di volume, la (5) si riduce alla (2). In caso contrario, il Kt/V risulta direttamente proporzionale al logaritmo naturale del rapporto tra la massa di urea (e non alla sua sola concentrazione) presente nel volume di distribuzione ad inizio e a

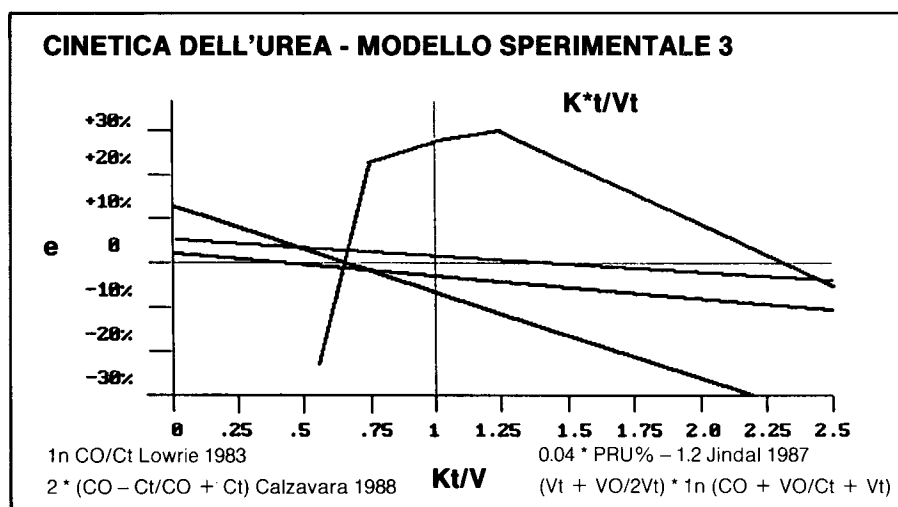


Fig. 6

fine dialisi. La migliore approssimazione ottenibile con questa formula è evidente dalla curva in Figura 5. In Figura 6 è infine riportato l'errore percentuale cui conducono i diversi metodi di calcolo approssimato del Kt/V in confronto alla misurazione effettiva condotta con il modello sperimentale. È evidente che la formula (5) è quella che consente la migliore approssimazione in un esteso range di valori di Kt/V, da 0.3 in avanti.

Nella clinica, va tenuto però presente che anche la formula (5) contiene delle approssimazioni semplificate che causano errore. In particolare, non viene tenuto conto della generazione dell'urea durante la dialisi e si ammette che la clearance del soluto rimanga costante per tutta la seduta, fatto non vero specie quando si utilizzino TMP elevate con variazioni del coefficiente di permeabilità (sieving coefficient) legato alla formazione di protein cake e a fenomeni di polarizzazione. Poiché nella formula (5) compaiono concentrazioni e volumi sempre in forma di rapporto, nell'ipotesi che, pur variando il peso del paziente durante la dialisi, si mantenga costante il rapporto tra peso corporeo e volume di distribuzione dell'urea, può essere così modificata:

$$K_t/V = \frac{BWT + BWO}{2BWT} \ln \frac{BWO}{(1-PRU) BWT} \quad (6)$$

La formula si presta ad essere utilizzata per definire le specifiche di un trattamento; noti il peso iniziale (BWO) ed il peso secco del paziente (BWT), si può immediatamente calcolare la PRU necessaria per ottenere il Kt/V desiderato.

Conclusioni

Il calcolo del Kt/V può venire clinicamente inficiato, oltre che dalle approssimazioni quantitative e

matematiche delle formule, dai seguenti parametri fondamentali di tipo clinico:

- 1) disequilibrio transcellulare;
- 2) ipercatabolismo;
- 3) generazione intradialitica dell'urea;
- 4) diuresi residua;
- 5) entità dell'ultrafiltrazione;
- 6) efficienza della dialisi;
- 7) durata della dialisi.

Tutti questi fattori, a loro volta, hanno un'interazione con il momento del prelievo e con l'entità del ricircolo della fistola artero-venosa. In particolare, dalle considerazioni che abbiamo fatto a proposito del disequilibrio transcellulare dell'urea, emerge che la sua concentrazione plasmatica a fine dialisi (C_0), che svolge un ruolo fondamentale in tutte le formule di cinetica, diventa un parametro variabile in dipendenza dal disequilibrio stesso. Come ricordano Alloati e coll. (8), l'aberrazione di calcolo che deriva dal suo impiego determina una sovrastima di K o di V_t , a seconda dell'input impiegato. Questo tipo di errore, legato al momento del prelievo, assume particolare rilevanza quando si esaminano trattamenti emodialitici di breve durata (il disequilibrio è tanto più grande quanto più precoce è la fase della dialisi esaminata) o ad alta efficienza. In questi casi, la sottostima di C_t determina automaticamente una sovrastima di Kt . In effetti, un prelievo di controllo eseguito a 30 minuti dalla fine della seduta emodialitica può testimoniare livelli di rebound molto elevati, anche superiori al 30% (18). L'utilizzazione acritica e generalizzata dei calcoli del Kt/V specie se effettuati con l'uso di formule semplificate, può finire con il configurarsi come una esercitazione nume-

rologica in scarso rapporto con la clinica, o addirittura in grado di provocare danni iatrogeni. Inoltre, la prescrizione dialitica non può essere unicamente parametrata sull'ottenimento di un determinato Kt/V , cioè non può essere conseguenza di un'analisi dell'efficienza nei confronti della sola urea. Altri parametri debbono attentamente essere considerati sia nei confronti dello stesso metabolismo proteico (TAC urea, PCR, stato nutrizionale), sia nei confronti dell'equilibrio elettrolitico, dell'acido-base e dell'entità e del ritmo di deidratazione. In particolare per il PCR, dal momento che suoi livelli elevati si accompagnano ad alti valori predialitici di concentrazione dell'urea, potrebbe essere utile scegliere un valore di Kt/V uguale al PCR stesso, dopo aver stabilito clinicamente quale sia il PCR più adeguato per il paziente in trattamento (8). Resta un'ultima e molto importante considerazione: non è esattamente quantificabile, nell'utilizzo clinico della cinetica dell'urea, la corrispondenza fra questa ed altri soluti di più alto peso molecolare. Per esempio, ammettendo che la beta2-microglobulina sia una tossina uremica (19 - 22), le possibilità della sua rimozione a parità di Kt/V sono ben diverse in corso di emodialisi con membrana di cuprophan o in corso di emodiafiltrazione (o emofiltrazione) con membrane non cellulose ad alta permeabilità idraulica o altamente adsorbenti (come il polimetilmetacrilato). Quindi un indice attendibile di adeguatezza della prescrizione dialitica non può essere basato solo sull'urea, in quanto il rapporto tra questa e la beta2-microglobulina è ben diverso in relazione alla membrana e alla tecnica impiegate. In altri termini, un $Kt/V = 1$ in emodialisi rappresenta un allontana-

mento adeguato dell'urea ma del tutto inadeguato della microproteina, mentre è difficilmente ottenibile in emofiltrazione in relazione alla notevole quantità di ultrafiltrato necessaria, questa volta però in presenza di un allontanamento significativo di beta2-microglobulina. Questa semplice osservazione può permettere di porre in discussione il concetto stesso di adeguatezza, in quanto dimostra chiaramente che non esiste ancora una unità di misura attendibile o, quanto meno, che la beta2-microglobulina non rientra fra i tossici in grado di incidere sulla morbilità uremica. Un discorso analogo va posto per tutti i soluti di peso molecolare superiore a quello dell'urea, l'allontanamento dei quali non può essere quantizzato attraverso il Kt/V , comunque calcolato.

Bibliografia

1. Gotch FA. Kinetik considerations of the dialysis prescription. *Dialysis & Transplantation*, 1986; 10: 553-4.
2. Lowrie EG, Laird NM. The national cooperative dialysis study. *Kidney Int*, 1983; S13: 1-122.
3. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the national cooperative dialysis study. *Kidney Int*, 1985; 28: 526-34.
4. Schindhelm K, Farrell PC. Patient-hemodialyzer interchanges. *Trans ASAIO*, 1978; 24: 357-66.
5. Brennan BL, Yasumura S, Letteri JM, Cohn H. Total body electrolyte composition and distribution of body water in uremia. *Kidney Int*, 1980; 17: 364-71.

6. Gotch FA. Kinetic modeling in Hemodialysis. In: Nissenson A, Gentile D, Fine RA, eds. Clinical dialysis. Appleton, Century, Crofts Publ, Norwalk, 1989.
7. Alloatti S, Torazza MC, Nebiolo PE, Gaiter AM, Gabella P, Bosticardo GM. Is it rational to use Kt/V to calculate the treatment time for high efficiency dialysis? *Int J Artif Organs*, 1989; 12 (S4): 141-4.
8. Alloatti S, Bosticardo GM. Il modello cinetico dell'urea farmacocinetica della terapia dialitica. In: Cambi V ed. Trattato italiano di dialisi. Wichtig Editore 1989 (in stampa).
9. Tsang HK, Leonhard EF, Lefavour S, Cortell S. Urea dynamics during and immediately after dialysis. *Trans ASAIO*, 1985; 8: 251-60.
10. Citterio A, Di Filippo S, Ponti R, et al. Limiti applicativi nella misurazione dell clearance *in vivo*. In: Vercellone A, Piccoli G eds. Nefrologia '87. XXVIII Congr Soc It Nefrologia, Torino 1987, Acta Medica Edizioni e Congressi, Roma 1987; 377-80.
11. Casino F, Sacco A, Gaudiano Y, et al. Il problema della clearance del dializzatore nella cinetica dell'urea. *Giorn It Nefrol*, 1986; 3: 51-6.
12. Sargent JA, Gotch FA. The analysis of concentration dependence of uremic lesions in clinical studies. *Kidney Int* 1975; 2(S): 35-44.
13. Ghezzi PM, Dutto A, Gervasio R, Botella J. Hemodiafiltration with separate convection and diffusion: Paired Filtration-Dialysis. *Contr Nephrol*, Karger, Basel 1989; 69: 141-61.
14. Lowrie EG, Teehan BP. Principles of prescribing dialysis therapy: implementing recommendations from the national cooperative dialysis study. *Kidney Int*, 1983; 13(S): 113-22.
15. Keshaviah PR, Hanson GL, Berkseth RO, Collins AJ. A simplified approach to monitoring *in vivo* therapy prescription. *Trans ASAIO*, 1988; 34: 620-2.
16. Calzavara P, Vianello A, Da Porto A, et al. Comparison between three mathematical models of Kt/V. *Int J Artif Organs*, 1988; 11: 107-10.
17. Jindal KK, Manuel A, Goldstein B. Percent reduction in blood urea concentration during hemodialysis (PRU). *Trans ASAIO*, 1987; 33: 286-8.
18. Pedrini LA, Zereik S, Rasmy S. Causes, kinetics and clinical implications of post-hemodialysis urea rebound. *Kidney Int*, 1988; 34: 817-24.
19. Gejyo F, Yamada T, Odani S. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun*, 1985; 129: 701-6.
20. Gejyo F, Brancaccio D. Beta2-microglobulin: a possible new uremic toxin? *Int J Artif Organs*, 1988; 11: 3-5.
21. Brancaccio D, Gallieni M, Anelli A, Padovese P, Sabbioni E, Berlin A. Generation and removal of beta2-microglobulin by dialysis. In: Gejyo F, Brancaccio D, Bardin T eds. Dialysis amyloidosis. Milano, Wichtig Editore 1989; 131-40.
22. Quellhorst E, Schuenemann B. Beta2-microglobulin amyloidosis and hemofiltration. In: Gejyo F, Brancaccio D, Bardin T eds. Dialysis amyloidosis. Milano, Wichtig Editore 1989; 123-30.