

L'emodialisi ad alta efficienza

Patrizio Imperiali, Mauro Sasdelli

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Arezzo

Uno degli obiettivi principali della dialisi è quello di ridurre il tempo del trattamento dialitico pur mantenendo elevata la capacità depurativa (Fig. 1). Oltre che per gli effetti benefici per i pazienti, anche ragioni di carattere economico e organizzativo spingono a ricercare soluzioni per accorciare la durata della seduta emodialitica affinché vi sia una migliore utilizzazione del personale e delle attrezzature con la possibilità di aumentare il numero dei pazienti trattati durante la giornata. Le opinioni dei medici, a proposito della riduzione dei tempi di dialisi, sono discordanti per il timore di un trattamento insufficiente dal punto di vista depurativo. Questo scetticismo si manifestò anche in passato ad esempio quando Vincenzo Cambi nel 1971 a Parma propose la dialisi breve passando da 12 a 4 ore; oggi il trattamento proposto da Cambi, 4 ore tre volte la settimana, rappresenta l'emodialisi standard in tutto il mondo (1). Da allora fino a pochi anni fa, nonostante la notevole evoluzione tecnica delle apparecchiature e dei materiali, non è stato possibile ri-

durare ulteriormente il tempo di dialisi. Infatti con l'uso dell'acetato nel bagno di dialisi, la richiesta di una maggiore efficienza porta inevitabilmente ad una peggiore tolleranza clinica.

La riduzione del tempo di trattamento è legata necessariamente ad un parallelo incremento dell'efficienza depurativa. Trattamenti più brevi sono stati a volte sinonimo di sottodialisi ed hanno dato luogo, come era prevedibile, ad una maggiore morbilità dei pazienti.

L'introduzione di modalità terapeutiche ad alta efficienza è avvenuta sulla base di alcune recenti acquisizioni, quali la migliore comprensione teorica della quantità di trattamento e la maggiore tolleranza clinica ottenuta con le nuove tecniche: bicarbonato dialisi e tecniche convettive (emofiltrazione, emodiafiltrazione). In termini generali l'adeguatezza di una terapia dialitica è la somma di due risultati: uno quantitativo definito dalla rimozione di soluti e uno

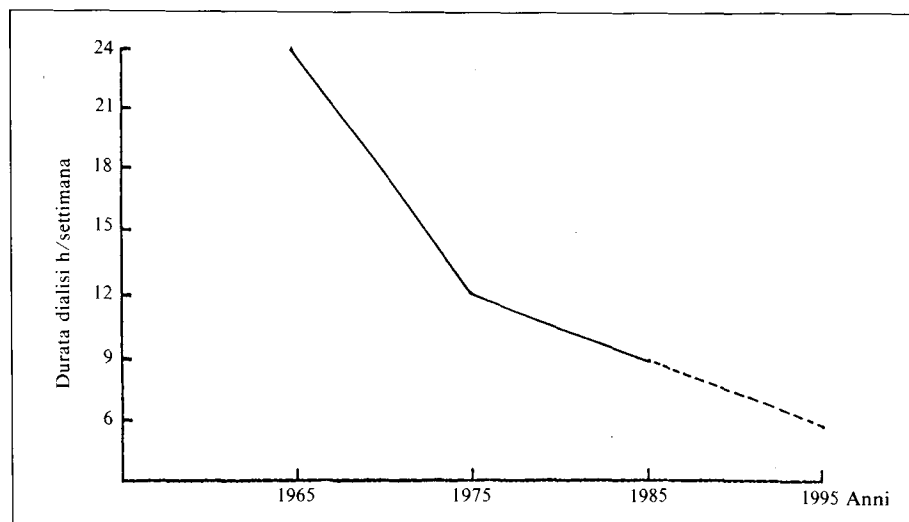


Fig. 1 - Riduzione del tempo di trattamento emodialitico negli anni.

qualitativo che si manifesta nella tolleranza al trattamento.

Per quanto riguarda il primo obiettivo è stato di grande rilievo lo Studio Cooperativo Americano che ha sottolineato un aspetto fondamentale: la necessità di raggiungere delle concentrazioni predialitiche di BUN inferiori a 70 mg% in condizioni di sufficiente apporto proteico (almeno 1 gr di proteine per kg di peso corporeo/die) (2).

II KT/V

L'analisi quantitativa di questo studio ha consentito di proporre un indice per determinare la quantità di depurazione di un trattamento e per cercare di raggiungere l'obiettivo precedentemente esposto. Questo indice è espresso dalla formula KT/V dove K rappresenta la clearance media dell'urea del filtro in ml/min, T la durata del trattamento in minuti e V lo spazio di distribuzione dell'urea in ml. Utilizzando questo indice per ottenere una adeguata prescrizione dialitica, il valore totale della clearance dell'urea di un'emodialisi (sulla base di un trattamento trisettimanale e con assente funzionalità renale residua) deve essere almeno uguale allo spazio di distribuzione corporea dell'urea cioè $KT=V$ (o $KT/V=1$) (Fig. 2).

La durata del trattamento (T) può essere ridotta, aumentando contemporaneamente la clearance della stessa misura. In questo modo si avrà un'identica depurazione. Ad esempio per un paziente di 70 kg il volume di distribuzione dell'urea (uguale all'acqua totale, pari al 60% del peso corporeo) sarà di 42 litri e quindi per avere una buona depurazione, il prodotto della clearance e del tempo dovrà raggiungere almeno 42.000 ml ($KT=42.000$). Questo obiettivo

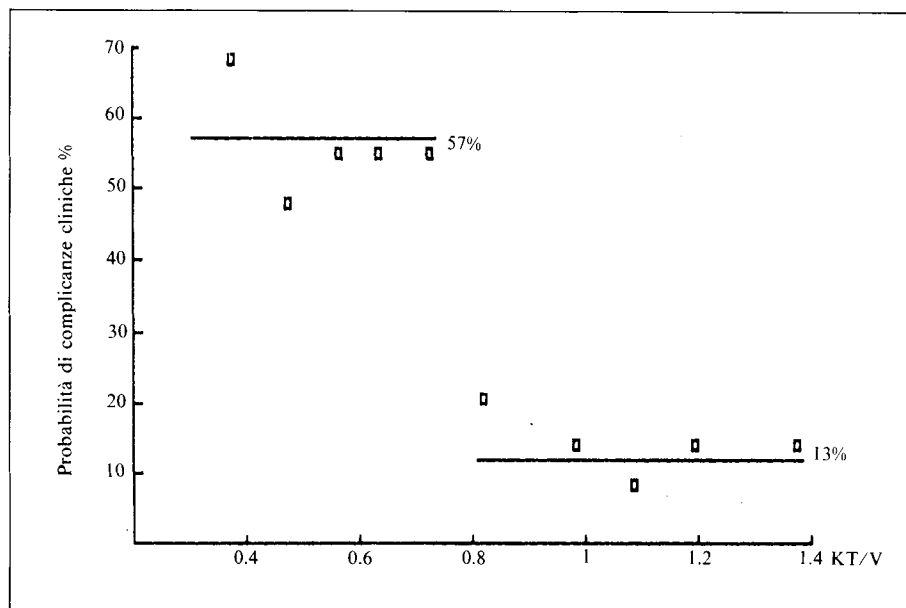


Fig. 2 - Probabilità di complicanze cliniche in rapporto alla quantità di depurazione (Studio Cooperativo Americano 1978/82).

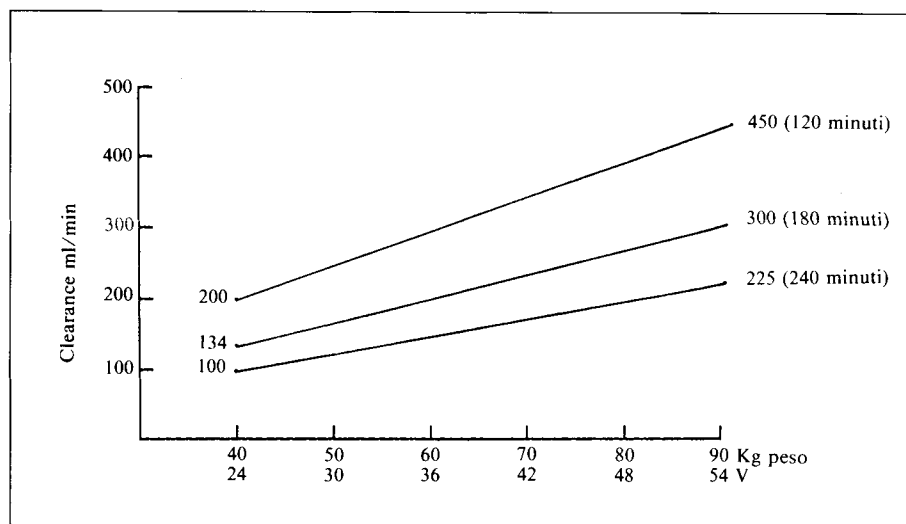


Fig. 3 - Valore della clearance necessaria per ottenere un $KT/V=1$ con differenti tempi di dialisi in base al peso del paziente. (V= Volume di distribuzione dell'urea).

può essere raggiunto in una dialisi di 240 minuti con una clearance di 175 ml/min ($240 \times 175 = 42.000$), in una dialisi di 180 minuti la clearance deve salire a 234 ml/min ($180 \times 234 = 42.000$) e infine in una dialisi di 120 minuti, per mantenere la stessa depurazione, è necessaria una clearance di 350 ml/min ($120 \times 350 = 42.000$) (Fig. 3). Per ottenere clearances depurative

superiori a 300 ml/min è necessario intervenire su tutti quei fattori che influenzano l'efficienza delle apparecchiature e dei materiali (3). Alcuni elementi agendo sul trasporto dei soluti dal sangue al liquido di dialisi sono particolarmente importanti: flusso ematico, flusso del liquido di dialisi, geometria e superficie del dializzatore.

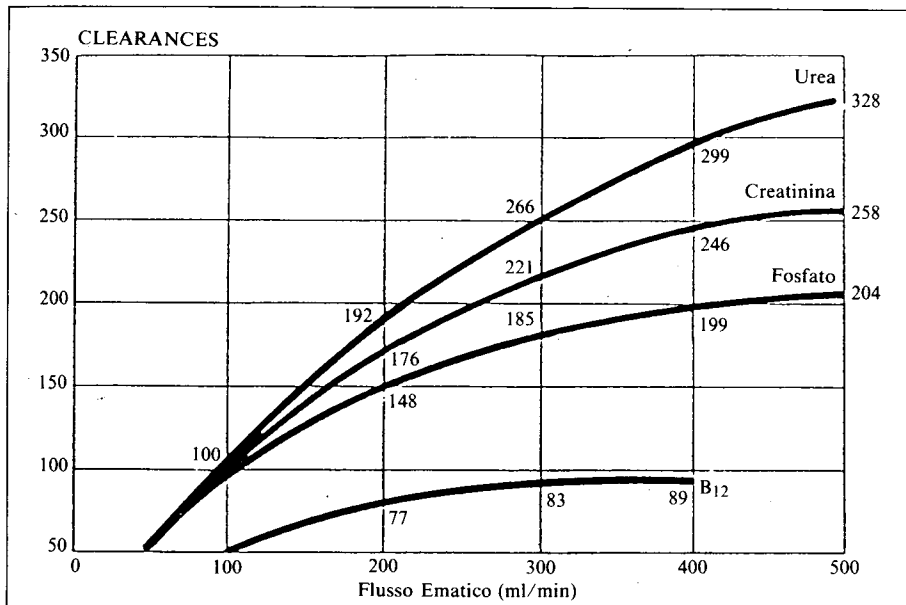


Fig. 4 - Clearances di alcuni soluti con differenti flussi ematici (filtro in acetato di cellulosa di 2,1 m²).

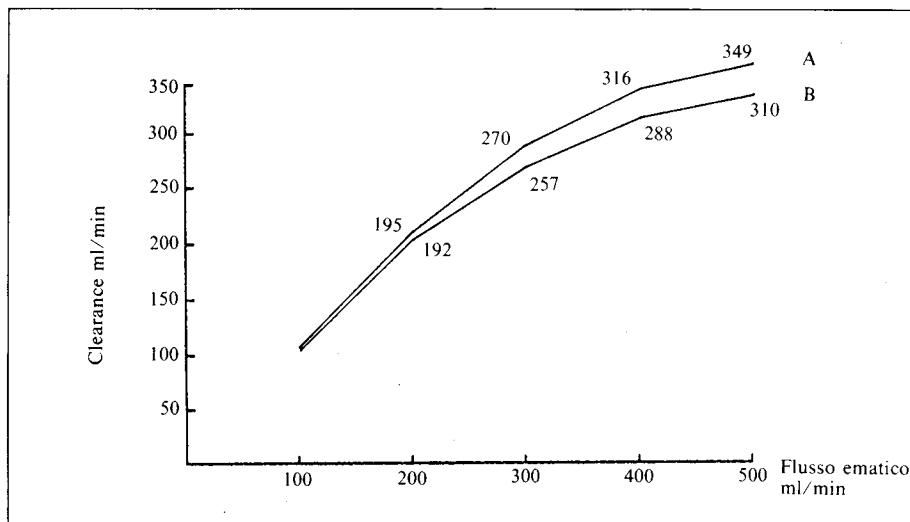


Fig. 5 - Clearance dell'urea con differenti flussi del liquido di dialisi: A= 700 ml/min; B= 500 ml/min (filtro in acetato di cellulosa di 2,1 m²).

Il flusso ematico

L'aumento del flusso ematico è il metodo più semplice per aumentare le clearances (Fig. 4). I valori di flusso ematico, determinati con apparecchiature ecodoppler in fistole artero-venose mature, sono risultati di almeno 500-1800 ml/min. Inoltre con studi in condizioni di riposo e durante circolazione

extracorporea, con 500 ml/min di flusso ematico, non si sono rilevate delle modificazioni delle condizioni emodinamiche e in particolare non è stato rilevato un aumento del ritorno venoso al cuore. Questo si è visto anche in studi ecocardiografici che non hanno mostrato, in queste condizioni, variazioni anatomiche cardiache significative rispetto alla emodialisi standard.

Tuttavia non tutti i pazienti hanno accessi vascolari così ben funzionanti e ancora non esistono studi a lungo termine sugli effetti cardiovascolari degli alti flussi ematici.

Il flusso del liquido di dialisi

L'aumento del flusso ematico deve essere legato all'aumento del flusso del liquido di dialisi per mantenere un'elevata efficienza (Fig. 5). Non tutti gli apparecchi possono aumentarlo oltre i 500 ml/min e nei pochi che possono arrivare a 700-800 ml/min si possono avere dei problemi legati alla non precisa regolazione della temperatura e si può infine avere una perdita di accuratezza del sistema proporzionale con conseguenti variazioni delle concentrazioni elettrolitiche del bagno.

Il filtro

Per quanto riguarda la geometria e il tipo del dializzatore questo deve presentare le minime resistenze al trasporto dei soluti e garantire una omogenea distribuzione del sangue e del liquido di dialisi. Per questo motivo un filtro a capillari è sicuramente da preferire.

La riduzione del tempo di dialisi

Ci sono due tipi di approccio per arrivare ad una emodialisi breve.

- 1) Emodialisi ad alta efficienza
- 2) Emodialisi ad alto flusso.

Nel primo tipo vengono utilizzati dei filtri ad "alta efficienza" caratterizzati da un'elevata permeabilità per i soluti di piccolo peso molecolare, utilizzando esclusivamente la diffusione come modalità depurativa.

L'altro tipo di approccio, che è stato il primo sfruttato clinicamen-

te per ridurre il tempo di dialisi, è costituito dall'impiego di filtri cosiddetti ad "alto flusso" che sono caratterizzati da coefficienti di ultrafiltrazione molto elevati e che quindi sfruttano anche modalità convettive di trasporto dei soluti. Utilizzando tecniche convettive la membrana dovrà essere necessariamente di tipo non celluloso ad alta permeabilità idraulica: Poliacrilonitrile (PAN), Polisulfone (PS), Polimetilmetacrilato (PMMA), (Tab. I) (4).

L'emodialisi ad alta efficienza

La prima esperienza clinica di riduzione del tempo di trattamento con emodialisi ad alta efficienza, utilizzando quindi solo modalità diffusive di trasporto dei soluti è stata quella di Rotellar e Alnel nel 1985 (Tab. II), (5). Questi Autori hanno impiegato due filtri convenzionali di grande superficie (2.5 m²) posti in parallelo associando il raddoppio del flusso ematico (500 ml/min) e del liquido di dialisi (1000 ml/min), quest'ultimo contenente bicarbonato (Fig. 6). Il contenuto di glucosio del bagno era aumentato a 5 o 10 gr/l per evitare una brusca caduta dell'osmolarità plasmatica che, come è noto, causa cefalea e alterazioni neurologi-

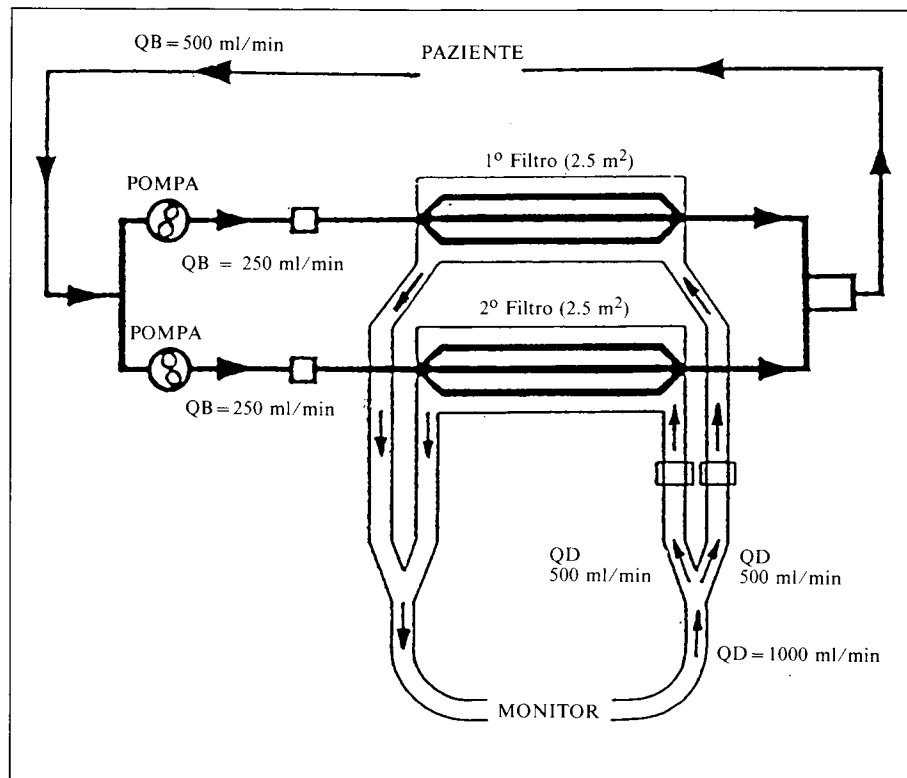


Fig. 6 - Schema dell'emodialisi ad alta efficienza con grandi superfici (Rotellar 1985).

che. La metabolizzazione del glucosio che avviene durante e dopo la dialisi, determina una riduzione dell'osmolarità in modo lento soprattutto al di fuori del momento dialitico. L'esperienza clinica, ottenuta su 25 pazienti studiati per un anno con un tempo di trattamento di 6 ore settimanali non ha evidenziato effetti negativi per

TAB. II - EMODIALISI AD ALTA EFFICIENZA CON GRANDI SUPERFICI (Rotellar 1985)

Membrana	Cuprophane
Superficie m ²	5
Flusso ematico (ml/min)	500
Flusso liquido di dialisi (ml/min)	1000
Durata di un trattamento (minuti)	120
Ultrafiltrazione (ml/h/mmHg)	7.2

TAB. I - PARAMETRI CARATTERISTICI DELLE DIFFERENTI TECNICHE EMODIALITICHE

	Emodialisi standard	Emodialisi alta efficienza	Emodialisi alti flussi
Tempo di trattamento (minuti)	240	120-180	120-180
Tampone bagno di dialisi	Acetato/Bicarbonato	Bicarbonato	Bicarbonato
Flusso ematico (ml/min)	300	300-500	300-500
Flusso liquido dialisi (ml/min)	500	700-1000	70-1000
Membrana	Cellulosica	Cellulosica	Sintetica
Superficie (m ²)	1	1.7-2.1-5	1.3-1.8
Ultrafiltrazione (ml/h/mmHg)	5-7	8-10	40-100

quanto riguarda la depurazione valutando sia i parametri di laboratorio che la velocità di conduzione nervosa, EEG, potenziali evocati uditivi e visivi.

L'esperienza più ampia nell'utilizzazione dell'emodialisi ad alta efficienza (RHED) è sicuramente quella di Keshaviah e Collins (1986) che hanno trattato oltre 400 pazienti per oltre due anni (6, 7). La tecnica utilizzata da questi Au-

tori prevede l'uso di filtri ad ampia superficie (1.7-2.1 m²) con membrana in acetato di cellulosa che possiede una bassa permeabilità idraulica, associando elevati flussi ematici e del liquido di dialisi (Tab. III). Uno studio pilota con 12 pazienti mostrava un'elevata percentuale di sintomi intradialitici, maggiore rispetto all'emodialisi standard, se nel bagno si utilizzava l'acetato. Questi sintomi erano significativamente minori utilizzando un bagno con bicarbonato. Da questi dati deriva che l'uso del bicarbonato è obbligatorio se vogliamo ridurre al minimo le complicanze intradialitiche, che vanno evitate con cura in una dialisi breve per non correre il rischio di sottodializzare i nostri pazienti (Tab. IV).

TAB. III - PARAMETRI DIALITICI MEDI IN 300 PAZIENTI TRATTATI CON EMODIALISI AD ALTA EFFICIENZA (RHED)
(Keshaviah 1987)

Tempo di trattamento (minuti)	165
Flusso ematico (ml/min)	380
Flusso liquido dialisi (ml/min)	700
Membrana	Acetato di cellulosa
Superficie (m ²)	1.7-2.1
Na Bagno dialisi (mEq/l)	142
HCO ₃ bagno dialisi (mEq/l)	35

TAB. IV - INCIDENZA PERCENTUALE DELLE COMPLICANZE INTRADIALITICHE CON DIFFERENTI TECNICHE
(Keshaviah 1987)

	Emodialisi standard acetato %	RHED acetato %	RHED bicarbonato %
Ipotensione (PAS < 90 mmHg)	17	21	12
Ipotensioni sintomatiche	8	9	3*
Vomito	8	10	1*
Crampi	9	10	10
Cefalea	6	6	2*
Prurito	5	6	2

* p < 0.05

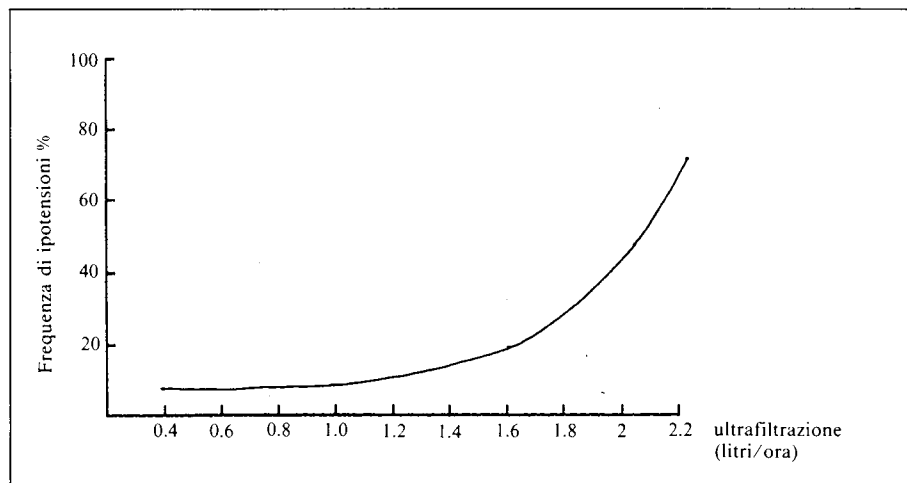
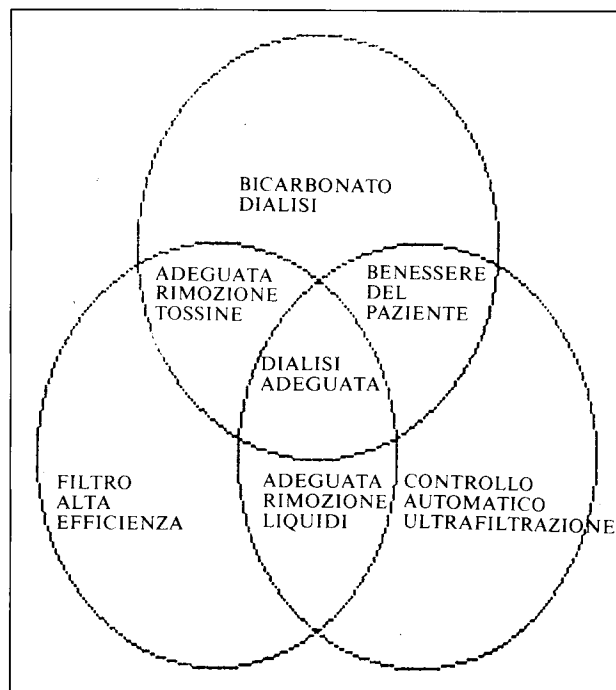


Fig. 7 - Incidenza degli episodi ipotensivi in rapporto al calo ponderale orario.

Fig. 8 - Elementi dell'emodialisi ad alta efficienza (RHED).
(Keshaviah 1983).



La selezione dei pazienti idonei per una dialisi breve ad alta efficienza comprende in primo luogo la presenza di un buon accesso vascolare capace di fornire un flusso ematico di almeno 300-400 ml/minuto e infine di un non eccessivo incremento ponderale interdialitico. La rapidità con la quale si può raggiungere il peso secco è il limite di tutte le metodiche "brevi". È esperienza comune che un calo ponderale durante il trattamento di più del 4-5% del peso corporeo

inevitabilmente provoca la comparsa di ipotensione (Fig. 7). La stabilità cardiovascolare è un requisito importante per mantenere costanti le clearances elevate per tutto il trattamento. L'utilizzazione di filtri con elevata superficie e di alti flussi, sia ematici che del liquido di dialisi, porta ad un elevato tasso di ultrafiltrazione che rende necessario impiegare apparecchi con controllo automatico dell'ultrafiltrazione (Fig. 8).

La prescrizione della terapia dialitica si basa sul modello della cinetica dell'urea in cui le variabili sono rappresentate dal peso del paziente, dal filtro utilizzato e dal valore del flusso ematico. Considerando che con un filtro in acetato di cellulosa di 2.1 m², con un flusso sangue di 300 ml/min, si ottiene una clearance di 266 ml/min, per un paziente di 70 kg (V=42.000 ml), il tempo di trattamento per avere una dialisi adeguata sarà di 42.000/266 = 157 minuti (V/K=T). Naturalmente saranno fatti dei frequenti controlli per verificare *in vivo* il calcolo teorico. Se la depurazione non è adeguata andranno ricercati i fattori che possono compromettere l'efficienza del trattamento, ad esempio un ricircolo a livello dell'accesso vascolare.

Gli Autori (6, 7) tra il 1983 e il 1985 hanno trasferito l'85% della loro popolazione dialitica con questa metodica e attualmente hanno oltre 300 pazienti in dialisi ad alta efficienza. Il controllo dei valori di laboratorio nell'arco di due anni ha mostrato dei valori stabili nel tempo dimostrando una adeguata rimozione. Per quanto riguarda l'incidenza delle complicanze intradialitiche confrontando i pazienti in RHED con i pazienti in emodialisi standard, queste sono risultate sovrapponibili o anche

TAB. V - INCIDENZA DI OSPEDALIZZAZIONE
(Keshaviah 1987)

	Emodialisi standard	RHED
% pazienti	70	72
N° ricoveri per anno	1.7	1.6
N° giorni di ricovero per anno	13.4	15.8

TAB. VI - PARAMETRI MEDI IN TRE PAZIENTI TRATTATI CON EMODIALISI AD ALTA EFFICIENZA PER 12 MESI (Arezzo)

	HD	RHED
DATI DIALISI		
Flusso sangue	300 ml/min	350 ml/min
Membrana	Cuprophane	Acetato di cellulosa
Superficie m ²	1.2	2.1
Tampone bagno	Acetato	Bicarbonato
Durata trattamento	240'	180'
DATI METABOLICI		
Azotemia mg%	180 ± 28	175 ± 30
Creatinina mg%	11 ± 3,1	10,5 ± 3,2
Calcio mg%	8,7 ± 1,4	9,1 ± 0,9
Fosforo mg%	5,8 ± 1,9	6 ± 2
DATI CLINICI		
N° ipotensioni	0	0
Vomito	0	0
Crampi	5%	4%
Prurito	1%	0
Infusioni ml/dialisi	250	150

inferiori (Tab. IV). Anche confrontando le percentuali di ospedalizzazione non si sono rilevati aumenti nella frequenza e nella durata dei ricoveri (Tab. V). La percentuale di pazienti che, in un periodo di osservazione di 12 mesi, hanno interrotto l'emodialisi ad alta efficienza è risultata del 2.4% e comprendeva pazienti con problemi di accesso vascolare, con eccessivo incremento ponderale interdialitico e pazienti con elevata incidenza di complicanze intradialitiche sia in terapia convenzionale che in RHED.

Anche noi abbiamo trattato con questa tecnica 3 pazienti che non avevano particolari problemi clinici, utilizzando filtri di 2.1 m² di superficie (Travenol CA 210), per un

periodo di 12 mesi (Tab. VI). La durata del trattamento è risultata in media di 180 minuti per seduta con un flusso ematico di 350 ml/min. I valori medi dei principali esami ematochimici non hanno mostrato variazioni significative rispetto alla media dei valori ottenuti in emodialisi standard con un tempo medio di dialisi di 240 minuti. La frequenza delle complicanze è rimasta invariata rispetto al trattamento precedente. La nostra esperienza conferma che l'emodialisi ad alta efficienza permette di ottenere una riduzione dei tempi di dialisi senza complicanze cliniche o metaboliche rilevanti con una tecnica semplice che non richiede particolari attrezzature.

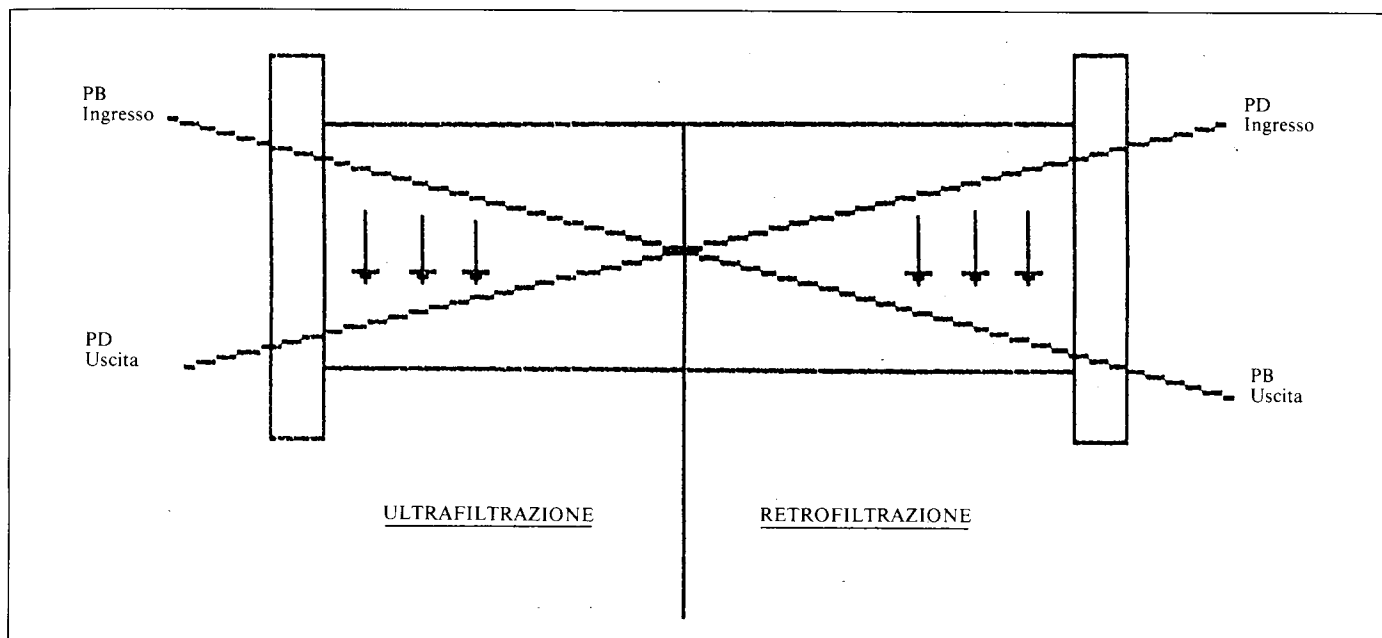


Fig. 9 - Andamento delle pressioni ematiche (PB) e del liquido di dialisi (PD) in ingresso e uscita dal filtro.

Emodialisi ad alto flusso

L'emodialisi ad alto flusso si basa sull'uso di membrane non cellulose che hanno il vantaggio di una migliore biocompatibilità dimostrata da una ridotta attivazione del complemento e dalla modesta leucopenia durante le fasi iniziali del trattamento emodialitico. L'altra caratteristica di queste membrane è l'elevata clearance delle molecole di più elevato peso molecolare. Molto studiata in questi ultimi anni la B2 microglobulina (11.800 Daltons) che si ritrova in elevata concentrazione nel siero dei pazienti uremici. Questa proteina è stata ritenuta responsabile, nei pazienti in emodialisi, di alcune patologie dovute alla deposizione di amiloide nei tessuti: sindrome del tunnel carpale, lacune osteolitiche, depositi intra-articolari (8, 9).

Secondo alcuni Autori una elevata clearance di tale proteina potrebbe essere considerata un indice di mi-

gliore efficienza dialitica. Accanto a queste caratteristiche positive i limiti delle membrane non cellulose e delle tecniche ad alto flusso sono rappresentati in parte dal costo molto elevato, notevolmente superiore al Cuprophane o derivati (Tab. VII) e soprattutto dalla possibilità di retrofiltrazione (backfiltration) (10). Questo fenomeno si verifica in quanto nelle normali condizioni di utilizzo dei filtri con queste membrane, si ha nel segmento prossimale del filtro una notevole ultrafiltrazione con un

progressivo calo pressorio nel comparto ematico. La conseguente emoconcentrazione, nel segmento distale del filtro, insieme ad una elevata pressione del liquido di dialisi può portare ad una pressione di trasmembrana (TMP) negativa con conseguente passaggio di liquido di dialisi nel compartimento ematico (Fig. 9). È stato dimostrato che il liquido di dialisi contiene normalmente diverse particelle: batteri, endotossine, peptidi della parete batterica. Queste particelle, per la permeabilità alle grosse mo-

TAB. VII - COSTO DI UN TRATTAMENTO EMODIALITICO CON LE DIFFERENTI TECNICHE

	Emodialisi standard	Emodialisi alta efficienza RHED	Emodialisi alti flussi HDF
Filtro	35.000	70.000	150.000
Aghi + Linee	12.000	12.000	12.000
Concentrato acetato	5.000	—	—
Concentrato bicarbonato	—	23.000	23.000
Infusato	—	—	30.000
Totale	52.000	105.000	215.000

lecole delle membrane ad alto flusso, passando nel compartimento ematico portano ad una immunostimolazione cronica dei pazienti o a vere e proprie reazioni da pirogeni. Poiché attualmente non è possibile ottenere un liquido di dialisi sterile e libero da pirogeni la retrofiltrazione, connessa con l'uso di tali membrane, dovrebbe essere evitata. Un ulteriore problema con le tecniche ad alto flusso è rappresentato dall'uso di elevate quantità di liquido di sostituzione.

Conclusioni

Tra le tecniche recentemente proposte per ottenere una riduzione dei tempi di dialisi, va considerata l'*emodialisi ad alta efficienza* che presenta i seguenti vantaggi: facile applicabilità della metodica che può essere eseguita con apparecchiature convenzionali, basso costo del dializzatore e assenza di retrofiltrazione. Tuttavia comporta lo svantaggio di una scarsa depurazione di molecole di peso molecolare medio-alto, ad esempio la B2 microglobulina che allo stato attuale delle conoscenze potrebbe essere un limite notevole anche se l'importanza o meno della rimozione di soluti di maggiore peso molecolare deve ancora essere precisata.

Il successo di una dialisi breve ad alta efficienza dipende in gran parte, infine, dall'accuratezza delle procedure infermieristiche in quanto anche modesti errori procedurali, a causa del tempo ridotto, influenzano negativamente l'efficacia del trattamento.

Solo l'analisi degli effetti clinici a lungo termine potrà precisare meglio i criteri di applicazione e i limiti di questa tecnica. Bisogna considerare infatti che, diminuendo il tempo di dialisi, riduciamo il

tempo di dipendenza dalla macchina ma ci allontaniamo sempre più dal modello di depurazione fisiologico che è continuo e possono diventare importanti gli squilibri intra ed extra cellulari con possibili rebound post-dialitici.

Bibliografia

1. Cambi V, Dall'Aglio P, Savazzi G, Arisi L, Migone L. Clinical assessment of haemodialysis patients with reduced small molecules removal. Proc Europ Dial Trans Ass 1972; 9:67.
2. Gotch F, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). Kidney Int 1985; 28:526-34.
3. Ronco C. Basi razionali per una dialisi ultrabreve. Giornale Italiano di Nefrologia 1986; 3:229-34.
4. Von Albertini B, Miller JH, Gardner PW, Shinaberger JH. High-flux hemodiafiltration: under six hours/week treatment. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1984; 30:227-31.
5. Rotellar E, Martinez, Samsa JH. Why dialyze more than 6 hours a week? Trans Am Soc Artif Intern Organs 1985; 31:538.
6. Keshaviah P, Collins A. Rapid high-efficiency bicarbonate hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1986; 32:17-23.
7. Keshaviah P, Davis-Pollack R, Luehring D, Leep. A practical guide to rapid high efficiency dialysis. Regional Kidney Minneapolis Medical Research Foundation, Minneapolis 1987.
8. Di Raimondo C, Stone W. A B2 M amyloidosis. The Int J of Art Organs 1987; 10:281.
9. Shaldon S, Koch KM, Dinarello C, et al. Beta 2 microglobulin kinetics during hemodialysis and hemofiltration. Lancet 1987; i:925-6.
10. Man NK, Ciancioni CH, Guio-mard S, Blais D, Delons S, Funck-Bretano JL. Risks and hazards of contaminated dialysate associated with high flux membranes. In: Buccianti ed. Prevention in Nephrology. (Masson Italia edition, Milano) 1987; 227-34.