

## Il Futuro della Dialisi tra Risorse ed Efficienza

Tesio F., De Baz H. - Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

Negli anni pionieristici, lo scopo prioritario della terapia sostitutiva renale era la sopravvivenza delle persone uremiche; possiamo oggi affermare che quest'obiettivo è stato raggiunto. Spetta ora agli uomini del 2000 realizzare l'ulteriore progresso e in altre parole il raggiungimento del pieno benessere clinico. La qualità di vita diventa dunque l'obiettivo principale cui tendere tramite:

- La depurazione delle sostanze tossiche accumulate nel corso della malattia uremica (e nell'intervallo interdialitico)
- Il ripristino dell'equilibrio idro-elettrolitico
- Il ripristino dell'equilibrio acido-base

Questi obiettivi devono essere raggiunti con il minimo grado di attivazione immunologica. Infatti, uno dei principi ormai accettati è che il precoce invecchiamento dell'Uremico è dato da due fattori che si potenziano a vicenda: il primo è la vita in uno stato di intossicazione cronica al quale si cerca di provvedere assolvendo, in modo tuttora incompleto, ai tre obiettivi principali elencati ed il secondo è l'insulto infiammatorio che qualsiasi programma dialitico determina mettendo in rapporto ripetitivamente il sangue con materiale o soluzioni estranee all'organismo. Questo secondo fattore che sembra acquistare sempre più importanza (1), è contrastato dall'uso di membrane ad alta biocompatibilità e soluzioni dializzanti ad elevata purezza sia per l'emodialisi che per dialisi peritoneale. Per quest'ultima (consumo medio anno/paziente di 3-7 tonnellate di soluzione glucosata) si pone particolare attenzione ai prodotti di degradazione del glucosio che ora viene sterilizzato a caldo ad un Ph basso (2) ed alla sostituzione del lattato con il bicarbonato ottenendo una tossicità diminuita in maniera significativa (3). La riduzione dell'impatto pro-infiammatorio provoca una serie di miglioramenti dello stato clinico che vanno dalla minore inibizione della risposta immunitaria, al miglioramento del quadro metabolico con recupero dello status nutrizionale ed un migliore profilo lipidico con conseguente rallentamento del processo aterosclerotico (4). A sua volta il processo depurativo e di riequilibrio idroelettrolitico si svolge in modo visibile e controllabile nella fase di scambio fra il sangue e l'esterno ma contemporaneamente si svolge in modo invisibile all'interno con il movimento dell'acqua e dei soluti fra il comparto intracellulare ed il sangue. La situazione ottimale sarebbe quella in cui la dialisi "interna" e la dialisi "esterna" procedessero il più a lungo possibile parallelamente così come avviene con la CAPD o, molto meglio, in condizioni fisiologiche. I principali parametri bioumorali che noi utilizziamo per monitorizzare lo stato clinico del Dializzato sono il livello ematico dell'azoto e di alcuni altri composti quali la creatinina, la B2 microglobulina ed altre molecole medio-piccole; parametro poi di efficacia dialitica è il Kt/V che non è indice dello stato clinico del Paziente ma solo se il trattamento in quella seduta ha raggiunto certi quantitativi di rimozione di una determinata molecola. Evidentemente, dovendoci servire d'alcuni indici, questi sono i più facili da cogliere ma è indubbio che l'uremia non consiste solo nell'irregolare distribuzione di acqua ed elettroliti e nell'accumulo di alcune molecole azotate, ma di un enorme quantitativo di diversi cataboliti nessuno dei quali isolatamente ha una tossicità in modo assoluto ma che tutti insieme concorrono a formare quella costellazione di segni patologici e clinici che va sotto il nome di Uremia. Infatti, il complesso coinvolgimento multigrado sta suggerendo che numerosi differenti fattori cospirino per creare lo stato uremico quale evocativi di una condizione di intossicazione sistemica ad etimologia multicausale (5). Dobbiamo quindi tenere per assodato che la disintossicazione uremica deve essere quanto più possibile totale (intra ed extracellulare) e che riguarda l'insieme dei prodotti catabolici azotati che si accumulano all'interno delle cellule nonché al ripristino dei normali rapporti intra ed extracellulari dell'acqua e degli elettroliti. La difficoltà di valutazione dell'efficienza depurativa dialitica è dovuta al fatto che la dialisi è un trattamento a lungo termine e, poiché tale, occorrono anni prima che i suoi effetti possano essere valutati. Quando un Paziente uremico entra in un protocollo dialitico cronico, con le prime sedute dialitiche, registriamo un progressivo miglioramento clinico ed una riduzione dei valori indici. Dopo qualche seduta, raggiungiamo un punto di equilibrio che riteniamo soddisfacente in quanto l'esperienza ci fa ritenere questi valori compatibili con una lunga sopravvivenza. Ma è sufficiente? Un valore costante ad esempio della

creatinina serica in predialisi significa non la risoluzione dello stato tossico uremico ma solo il raggiungimento di un livello di depurazione pari alla capacità dell'organismo di produrre quegli stessi prodotti nell'intervallo interdialitico. Una depurazione "fisiologica" dovrebbe invece produrre un progressivo decadimento dei livelli plasmatici di questi cataboliti fino ai valori che si riscontrano nella normalità. E' pertanto indispensabile cercare di raggiungere nuovi confini verso una maggiore adeguatezza dialitica senza trascurare una sempre migliore "compliance" dei Pazienti alle strategie dialitiche. La prima conseguenza di quanto detto è che quanto più precocemente inizia il programma dialitico tanto più avremo la buona riabilitazione dell'Uremico. In questo modo si evita che il metabolismo cellulare abbia a svolgersi in ambiente molto intossicato riducendo, nei tempi lunghi il fenomeno di invecchiamento precoce. Bonomini (6) da più di venti anni insiste sulla necessità di iniziare la dialisi precocemente presentando invidiabili risultati di bassa morbilità e mortalità. Il secondo obiettivo consiste nell'aumentare l'efficacia dialitica. Le tecniche dialitiche a nostra disposizione si basano su tre principi fisici: la diffusione, la convezione e la perfusione. La dialisi standard si basa principalmente sul fenomeno della diffusione di soluti ai due lati della membrana dializzante regolata dalla permeabilità della membrana stessa e dalla differente concentrazione dei soluti ai suoi due lati. E' evidente che, man mano che si riduce la differenza di concentrazione, si riduce anche la relativa diffusibilità e pertanto al di sotto di certi valori ematici, il processo dialitico basato sulla diffusione diventa scarsamente efficace specie quando attuato con ritmo intermittente; Una maggior efficienza associata ad una migliore "compliance" di quei pazienti che, per limitazioni date dal loro complesso status patologico male vivevano il trattamento, ha pertanto spinto la ricerca ad utilizzare le metodiche convettive con membrane dialitiche ad alta permeabilità e biocompatibilità: sono stati così messi a punto i protocolli delle Dialisi High-Flux, dell'Emofiltrazione (HF) e dell'Emodiafiltrazione (HDF). L'HDF associa i due sistemi di trasporto transmembrana, cosa che incrementa la capacità estrattiva specie dei soluti a peso molecolare medio-alto per quanto riguarda il confronto con l'HD standard e l'estrazione delle molecole a basso peso molecolare per quanto riguarda il confronto con l'HF.. Nel campo dell'HDF, molto interessante è la proposta di Ghezzi e Coll. (7) fatta nel 1983 della Paired Filtration Dialysis (PFD) che permette di produrre un "mass transfer" sfruttando il sistema convettivo e quello diffusivo in modo simultaneo ma i separato. In grado di ovviare all'interferenza che i due sistemi esercitano quando sono adottati contemporaneamente e lo sviluppo dell'AFB (8,9) che registra un'ottima "compliance" Dialitica dei pazienti. Gli elevati quantitativi di soluzioni di reinfusione richiesti dall'HF ma anche dall'HDF, ha stimolato l'Industria farmaceutica che ha rapidamente approntato macchine in grado di fornire adeguati sistemi di preparazione e controllo dell'infusione di soluzioni distribuite in sacche. Ben presto si sono evidenziati dei limiti dettati dal costo delle sacche e dalla necessità di aumentare la quantità di reinfusioni per ogni seduta dialitica che ne ha rallentato la diffusione. Nonostante questi limiti dovuti al costo delle sacche ed alla durata della seduta dialitica, si è sempre più rafforzata la necessità di utilizzare queste metodiche per l'evidenza che a più alti valori di  $Kt/V$  corrisponde una minore morbilità e mortalità (10); a questo si deve aggiungere che l'uso di membrane ad alta permeabilità permette di rimuovere un più largo spettro di composti azotati comprendenti molecole a peso molecolare definito "medio". Una proposta per ridurre i costi è la preparazione On-line delle soluzioni di infusione: con questa metodica l'operatore ha a disposizione volumi di liquido di infusione praticamente illimitati e dalla composizione modulabile secondo le esigenze del paziente a costi ridotti in quanto è la macchina-dialisi che produce automaticamente la soluzione. Limiti provvisori al procedimento On-line sono la complessità dei filtri e dei controlli di purezza che ogni singola macchina deve avere (con relativo aumento del costo di produzione) e l'esposizione degli Operatori dei Centri Dialisi alla responsabilità diretta morale e legale della qualità delle soluzioni preparate direttamente. Questi limiti sono destinati a sparire in tempi brevi. Alternativa all'HF o meglio acomplemento dei protocolli dialitici, si sta sviluppando un sistema che unisce all'HF la rigenerazione on-line dell'ultrafiltrato che quindi può essere reinfuso rendendo non necessaria la sua imperfetta sostituzione con le soluzioni prodotte artificialmente (11). Questa metodica è attualmente sottoposta ad uno studio europeo multicentrico. E' indicativo che lo studio pone come obiettivo la maggiore efficienza depurativa che deve essere evidenziata non solo dalla riduzione dei cataboliti azotati circolanti ma anche dalla diminuzione della dose di eritropoietina da somministrare al paziente dopo un certo periodo di trattamento. Se lo studio conferma la migliore recettività cellulare all'ormone, dimostrerà senz'ombra di dubbio che si è ottenuto un

migliore livello di disintossicazione dallo stato uremico. Indipendentemente dal miglioramento dell'efficienza dialitica ottenuta con le metodiche più moderne e dall'auspicabile avvio precoce del programma, da sempre vi sono stati continui tentativi per stabilire il ritmo più adeguato delle sedute dialitiche compatibilmente con la minor interferenza nella vita sociale e di relazione dell'Uremico. Nel passato si realizzò presto che una seduta dialitica alla settimana era insufficiente quindi si stabilì il turno bisettimanale e poi quello trisettimanale. Apparentemente (12) il ritmo dialitico trisettimanale è un'inadeguata sostituzione della funzione escretoria renale che è continua. La seduta dialitica intermittente provoca un'importante fluttuazione dei liquidi e dei soluti esattamente all'opposto della normale situazione fisiologica (13). La CAPD introdotta nel 1977 conferma che un processo depurativo continuo anche se a bassa efficienza può avere un migliore controllo dell'uremia di quanto non riesca a fare un trattamento intermittente ad alta efficienza (14). Il superamento di queste dialisi "non fisiologiche" può essere ottenuto con l'intensificazione dei ritmi dialitici come proposto da anni da Buoncristiani e Collaboratori (emodialisi cronica giornaliera) (15) e adottato in quasi tutti i Centri almeno per il periodo iniziale dell'inserimento in dialisi dei pazienti oppure, a nostro giudizio ancora meglio, con il nostro sistema di emodialisi continua (16) qualora il sistema potesse essere sviluppato dall'industria. A conferma, sistemi terapeutici combinanti l'HD intermittente con la CRRT (continuous renal replacement therapy) sono ora largamente usati specie nei Centri di Rianimazione, nei casi di Insufficienza renale Acuta per rendere più graduale e completa la rimozione di acqua e di un largo spettro di soluti di piccolo e medio peso molecolare (17). In conclusione il futuro della dialisi ha come principale obiettivo il ritorno alla piena normalità del Paziente uremico. In tempi brevi, me che coinvolgono una notevole revisione della nostra organizzazione operativa, sono:

1. Inizio precoce del programma dialitico
2. L'intensificazione dell'efficacia depurativa tramite l'adozione su larga scala dei sistemi che associano il processo diffusivo a quello convettivo
3. Lo sviluppo del sistema di Emoperfusione in grado di superare i limiti di una depurazione limitata ad un semplice procedimento meccanico di "setaccio".
4. L'intensificazione della frequenza delle sedute dialitiche che vedremmo, costi permettendo, essere domiciliari e giornaliere
5. La messa a punto di un sistema di emodialisi cronica continua che unisca i vantaggi della CAPD e dell'emodialisi punto di passaggio verso il vero "Rene artificiale" ossia un apparato depurativo continuo impiantabile.

## Bibliografia

1. Herbelin A., Nguyen A.T., Urema P., Descamp-Latscha B.: "Introduction of cytokines by dialysis membranes in normal whole blood: a new in vitro assay for evaluating membrane biocompatibility" *Blood Purification*, (1992) Vol.10 pp.30-39
2. Wieslander A., Forsbaek G., Svensson E., Linden T.: "Citotoxicity, Ph and glucose degradation products in four different brands of commercial fluid" *Advance in Peritoneal Dialysis* (1996), Vol 12, pp 57-60.
3. Laurinda A. Cooker, P. Luneburg, Dirk Faict, Carolyn Choo, Clifford J. Holmes : "Reduced glucose degradation products in bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis solutions produced in two-chambered bags". *Peritoneal Dialysis Int.*, Vol 17, pp373-378, 1997
4. Amore A., Cirina P., Gianoglio B., Peruzzi I., Coppo R.: "Endothelial cell apoptosis induced by nitric oxide". *Journal of Am. Soc.of Nephrology*, Vol.8, pag. 226A, 1997
5. Robert C. May, Ralph A. Kelly, William E. Mitch : "Fisiologia dell'Uremia" *The Kidney*, Brenner & Rector, Cap 43. Ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998.
6. Bonomini V., Scolari M.P., Coli L., Feliciangeli C.: "Early, Frequent and Efficient Hemodialysis: A new trend or déjà vu from the 1970's" *Home hemodialysis Int.* 1998, Vol.2 pp 3-7.
7. Ghezzi PM, Frigato G., Fantini GF.: "Theoretical model and first clinical results of Paired Filtration Dialysis (PFD)" *Life Support Systems (Suppl. 1)* 1: S271-S274, 1983.
8. Van Stone J.C., Mitchel A., : " Hemodialysis with base free dialysate" *Proc. Dialysis and Transplant Forum*, 1980, pp 268-271.
9. Ragaiolo M., Buoncristiani U., Damiani C., Caselli A., Squarcia C.: "Biofiltrazione senza acetato" *Tecniche Nefrologiche e Dialitiche '90* (1990), pp207-213.
10. National Kidney Foundation DOQI Guidelines, 1997.
11. Cerulli N., Politi L., D'Angelo AR.: "Perfusion of uremic blood ultrafiltrate on uncoated charcoal" *Art. Organs* 3: 1989 pp 246-251.

12. Kjellstrand CM : "A brief History of Daily Hemodialysis" Home hemodialysis Int. 1998, Vol.2 pp3-7.
13. Kjellstrand CM., Evans RL., Peterson RJ., Shideman JR., Von Hartisch B., Buselmaier TJ.: " The unphysiology of dialysis : a major cause of side effects?" Kidney Int., 1975, 7: S30-S34.
14. Thomson NM., Walker RG., Witeside G., Lysang Mg., Ramperez P., Mion C. : "Continuous ambulatory peritoneal dialysis in the treatment of end-stage renal failure" Proc. Eur. Dial. Transplant assoc., 1997, 16: 171-176.
15. Buoncristiani U., Duntilliani G., Cozzari M., Giombini L., Ragaiuolo M.: "Daily dialysis: Long term clinical metabolic results" Kidney Int. 1988: 33(Suppl) S137-140.
16. Tesio F.: "Dialysis of the future for Chronic Renal failure" Proc. Of 5<sup>th</sup> Int. Symposium on Home Hemodialysis , Feb. 28-March 02, 1999, Charlotte, North Carolina, pp 535-539.
17. Ronco C.: "Continuous renal replacement therapies in the treatment of acute renal failure in intensive care patients" Neph. Dial. And Transplant 1994: 9(Suppl. 14) pp 191-200.