

INNOVAZIONI IN DIALISI PERITONEALE

Giovanni Cancarini, Luigi Manili, Massimo Sandrini, Chiara Venturelli.
Cattedra e Divisione di Nefrologia, Università e Spedali Civili di Brescia.

In Dialisi Peritoneale (DP), a differenza dell'Emodialisi (HD), le variabili tecnologiche modificabili sono molto ridotte. Da un punto di vista teorico è infatti possibile incrementare il flusso ematico peritoneale mediante farmaci vasodilatatori, ma, in pratica, questa opportunità non è mai entrata nell'uso clinico perché questi presdidi non sempre sono innocui a livello di altri organi o sistemi. La tabella I indica la differenza di fattori modificabili tra emodialisi e dialisi peritoneale.

Tabella I. Fattori modificabili, nella pratica clinica quotidiana, in Emodialisi e Dialisi Peritoneale.

Fattore	Emodialisi	Dialisi Peritoneale
Flusso ematico	Si	No
Caratteristiche del filtro:		
composizione	Si	No
superficie	Si	No
spessore della membrana	Si	No
capacità di ultrafiltrazione	Si	No
permeabilità ai soluti	Si	No
Flusso del dialisato	Si	Si
Composizione del dialisato	Si	Si
Pressione transmembrana	Si	No
Durata del trattamento	Si	Si in APD

Da quanto esposto si evince che vi sono solo 3 punti di possibile innovazione tecnologica in DP suscettibili di miglioramenti tecnologici: Composizione del dialisato, flusso del dialisato e durata del trattamento in APD. Un rilievo a parte meritano altri fattori più tipici della DP e che non creano particolari problemi in HD: composizione dell'involucro della sacca, sterilità della connessione tra sacche e set di trasferimento al catetere, catetere peritoneale.

Composizione del dialisato

Questo punto viene trattato per primo poiché è quello che ha subito le più importanti modificazioni nel tempo. La tabella II riporta la composizione dei principali tipi di soluzione dializzante per DP, basati su glucosio e lattato.

Tabella II. Composizione dei principali tipi di soluzione dializzante per DP, basati su glucosio e lattato.

10®	Dianeal® PD1	CAPD 2-4®	Gambrosol trio
	(Gambro)	(Baxter)	(Fresenius)
Sodio (mmol/l)	132	134	132
Calcio (mmol/l)	1,75	1,75	1,75
Magnesio (mmol/l)	0,75	0,5	0,25
Cloruro 8mmol/l)	102	103.5	96
Lattato (mmol/l)	35	35	40
Glucosio (g/dl)	1,36-3,86	1,5-4,25	1,52-3,88
Osmolalità (mOsm/l)	340-483	358-51,2	353-492
pH	5,5	5,5	6,5

Le prime soluzioni in uso in DP, quando la CAPD non era ancora stata inventata e si usava solamente la Dialisi Peritoneale Intermittente (IPD), erano basate su piccole modifiche della soluzione di Ringer acetato. Le concentrazioni elettrolitiche riportate servono a garantire un adeguato bilancio idroelettrolitico. L'acetato o il lattato, dopo essere stato assorbito dalla cavità peritoneale, viene trasformato, dal fegato, in bicarbonato correggendo così l'acidosi uremica. Il glucosio ha la funzione di aumentare l'osmolalità della soluzione per evitare che la pressione oncotica, dovuta alle proteine plasmatiche, faccia rapidamente assorbire la soluzione dalla cavità peritoneale. Il glucosio non è l'agente osmotico ideale, ma fra tutti quelli studiati è stato quello che ha creato meno problemi ed effetti collaterali; tuttavia il suo uso determina: produzione di prodotti di degradazione del glucosio durante la sterilizzazione a caldo, importante carico calorico che può ridurre l'appetito già scarso nell'uremico, formazione di prodotti di glicosilazione avanzata (AGE) grazie al suo legame con proteine strutturali od enzimatiche; il risultato è un'azione tossica sulle cellule peritoneali (1). Per ridurre la formazione di prodotti di degradazione del glucosio è necessario ridurre il pH della soluzione, con una minima quantità di acido cloridrico; questo spiega il pH della soluzione così acido e così lontano dai valori fisiologici. Con l'inizio della CAPD i pazienti sono stati esposti a sempre maggiori volumi di soluzione (8 litri al dì, tutti i giorni, per vari anni). Questo fatto ha permesso di evidenziare alcuni effetti sfavorevoli di tale soluzione, principalmente imputabili all'acetato.

A) TAMPONI

L'acetato, che una volta assorbito viene metabolizzato per generare bicarbonato, ha il notevole vantaggio di inibire la crescita batterica, ma lo svantaggio di determinare una serie di effetti, a livello sistemico, che ne hanno sconsigliato l'uso sia in DP che in HD: vasodilatazione, cardiodepressione, attivazione della proteolisi muscolare, attivazione degli osteoclasti con conseguente aumento del riassorbimento osseo. In Dialisi Peritoneale l'acetato svolge anche effetti locali:

1. la vasodilatazione peritoneale facilita l'assorbimento del glucosio dissipando così più rapidamente il gradiente osmotico e riducendo l'ultrafiltrazione;
2. stimola la produzione di Interleuchina 1 (IL-1) che attiva i fibroblasti e può determinare sclerosi peritoneale.

Verso la metà degli anni '80 furono segnalati, in Francia, numerosi casi di perdita di ultrafiltrazione ed alcuni casi di sclerosi peritoneale; per questo motivo l'uso dell'acetato venne interrotto e, come potenziale generatore di basi, fu introdotto il lattato. Anche questa molecola presenta alcuni effetti sfavorevoli:

1. è immesso a concentrazioni molto maggiori di quelle fisiologiche, ha un effetto inibente sulle funzioni cellulari, specie se in presenza di basso pH<, 2) rischia di accumularsi negli epatopatici, creando acidosi lattica, molto pericolosa.

Perché usare acetato o lattato se hanno questi effetti collaterali? In realtà acetato e lattato erano stati usati per l'impossibilità di mettere contemporaneamente, nella stessa soluzione, calcio e bicarbonato, poiché formavano calcio carbonato insolubile. Negli anni '90 è finalmente divenuto possibile preparare sacche con bicarbonato. La soluzione del problema è stata raggiunta dividendo la sacca in due compartimenti, uno contenente il bicarbonato o una miscela di bicarbonato/lattato e l'altro il glucosio ed il calcio. Il primo comparto ha un pH alcalino o neutro, il secondo nettamente acido, anzi l'acidità di questo è ulteriormente aumentata rispetto alle soluzioni base, per ridurre ulteriormente la produzione di prodotti di degradazione del glucosio. Sacca compartimentata è stata anche utilizzata per produrre la terza delle soluzioni indicate nella tabella II, che però utilizza ancora come tampone il lattato. In seguito a tale innovazione sono finalmente disponibili soluzioni con un pH fisiologico, assenza o notevole riduzione dei precursori del bicarbonato e riduzione dei prodotti di degradazione del glucosio (Tabella III). Studi in vitro ed in vivo hanno dimostrato che tali soluzioni sono nettamente più biocompatibili di quelle con lattato od acetato (2-5); manca tuttavia una dimostrazione della loro sicurezza in studi su lungo termine ed in un ampio

numero di pazienti. Innovazioni ulteriori, nel capo dei tamponi, non sono previste; vi era stato un suggerimento di utilizzare il piruvato al posto del lattato (potrebbe essere anche possibile associarlo al bicarbonato), ma gli studi iniziali, promettenti, non hanno avuto seguito.

Tabella III. Composizione delle soluzioni contenenti bicarbonato come tampone.

	<i>Physioneal® (Baxter)</i>	<i>bicaVera® (Fresenius)</i>
<i>Sodio mmol/l</i>	132	134
<i>Calcio mmol/l</i>	1.25	1.75
<i>Magnesio mmol/l</i>	0,25	0,5
<i>Cloruro mmol/l</i>	95	104.5
<i>Glucosio g/dl</i>	1,36-3,86	1,5-4,25
<i>Osmolarità mOsm/l</i>	344-483	358-511
<i>Bicarbonato mmol/l</i>	25	34
<i>Lattato mmol/l</i>	15	0
<i>pH</i>	7,0-7,4	7,0-7,6

B) GLUCOSIO

Gli effetti negativi di tale pur utile molecola sono stati descritti sopra. Tuttavia, ad oggi, non è stato trovato un valido sostituto del glucosio. Tentativi fatti con glucidi a più basso peso molecolare hanno dato luogo ad un più rapido riassorbimento e quindi una scarsa ultrafiltrazione. Soluzioni preparate con sostanze ad alto peso molecolare hanno creato problemi di tolleranza locale addominale. Tuttavia non tutti i tentativi sono falliti, poiché due soluzioni senza glucosio sono ormai ampiamente in uso, anche se ciascuna di esse può essere utilizzata una sola volta al dì. La prima è una soluzione contenente una miscela di aminoacidi; oltre ad aver eliminato gli effetti del glucosio, questa soluzione permette la somministrazione di aminoacidi che possono aiutare a ridurre il rischio di malnutrizione proteica che è sempre in agguato nell'uremico (6, 7). L'unico effetto collaterale di tale soluzione è la generazione di valenze acide che, se non corrette (ad esempio con bicarbonato) può determinare acidosi metabolica. L'altra innovazione è consistita l'utilizzao, al posto del glucosio, di una miscela di polimeri di glucosio (poliglucosio o icodestrina) che, grazie al loro alto peso molecolare, sono scarsamente riassorbiti e determinano un'ultrafiltrazione elevata nel tempo (8-11). Anche questa soluzione può essere usata una sola volta al dì poiché un suo uso più frequente potrebbe determinare un accumulo plasmatico di maltosio ed una sindrome iperosmolare. Non è da dimenticare infine la strategia tecnologica che ha permesso di separare il glucosio dagli altri componenti della soluzione, ottenendo così una minor quantità di prodotti di degradazione del glucosio ed un pH più prossimo a quello fisiologico (vedasi Gambrosol trio in tabella I) (12, 13).

C) CALCIO

Le variazioni rispetto alla soluzione-base sono consistite nel rendere disponibili soluzioni a diverso contenuto di calcio; questo per evitare carichi di calcio che potrebbero favorire la precipitazione di questo elemento a livello vascolare, evento facilitato dalle alte concentrazioni plasmatiche di fosforo presenti nell'uremico (14).

Flusso del dialisato

Elemento limitante della CAPD è il flusso di dialisato; poiché le sacche contengono mediamente due litri e tale è la capacità peritoneale normale, pazienti che necessitassero di un volume di dialisato superiore agli 8 litri dovrebbero ricorrere ad un quinto scambio giornaliero, con notevoli effetti negativi sulla qualità di vita. D'altronde, negli ultimi anni, si sono consigliati livelli di adeguatezza dialitica (espressi come Clearance della creatinina e Kt/V) che hanno spesso richiesto un volume superiore agli 8 litri. Questo ha favorito la diffusione della dialisi peritoneale automatizzata (APD), che grazie ai suoi numerosi scambi notturni riesce a

garantire un'adeguata depurazione. In realtà, sono utilizzati vari schemi di APD e CAPD. Tali schemi sono riassunti nella Figura 1 e nella tabella IV.

Figura 1.

Rappresentazione schematica delle metodiche usate in DP; la linea rappresenta il volume di fluido presente in addome (apice a 2000 ml). Spiegazione delle sigle in tabella IV.

<i>Tabella IV. Spiegazione delle sigle usate nella figura 1.</i>	
<i>CAPD</i>	<i>Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Dialisi Peritoneale Ambulatoria Continua (4 sacche al di; scambi manuali)</i>
<i>DADP</i>	<i>Daytime Ambulatory Peritoneal Dialysis Dialisi Peritoneale Ambulatoria Giornaliera (3-4 sacche al di; scambi manuali; notte ad addome vuoto)</i>
<i>NIPD</i>	<i>Nighttime Intermittent Peritoneal Dialysis Dialisi Peritoneale Intermittente Notturna (scambi rapidi notturni eseguiti da una macchina (cycler))</i>
<i>NTPD</i>	<i>Come la precedente, ma lo svuotamento dell'addome è solo parziale per diminuire sensibilmente i tempi morti del trattamento (addome vuoto)</i>
<i>CCPD</i>	<i>Continuous Cycling Peritoneal Dialysis Dialisi Peritoneale Continua con Scambiatore Come NIPD, ma con due litri di soluzione in addome durante il giorno</i>
<i>CCPD2</i>	<i>Come CCPD, ma con uno scambio a metà giornata</i>

Negli ultimi anni si è assistito ad un sempre più ampio impiego della APD nelle sue varianti (NIPD, CCPD, CCPD2, NTPD) favorito dalla libertà diurna che concede alla maggior parte dei pazienti. Il trend è ancora in salita ed è prevedibile che il 70% dei pazienti in PD userà APD in futuro. Inconveniente e limite della APD è la necessità di "stare attaccati alla macchina" per 9-10 ore; sono in corso studi per migliorare l'efficienza degli scambi peritoneali dando luogo ad un flusso continuo di dialisato, anziché un flusso intermittente. Questa metodica si avvale di un catetere peritoneale con due branche intra-addominali, una diretta verso l'alto (via d'ingresso della soluzione) ed una la cui estremità viene posta nella parte più bassa della cavità peritoneale (via d'uscita). Vi è quindi un flusso continuo di soluzione, garantito e controllato, da appositi sensori di pressione, che mantiene sempre elevato il gradiente di concentrazione tra sangue e dialisato. Una tecnica di questo tipo comporta però l'utilizzo di grandi volumi di fluido e quindi costi elevati. Una possibile soluzione consiste nel rigenerare il liquido di dialisi in uscita dal peritoneo, facendolo passare in un filtro mediante il quale avviene una depurazione simile a quella subita dal sangue nella dialisi extracorporea. I primi risultati di questi studi hanno dimostrato la possibilità di raggiungere livelli di depurazione adeguata anche in sole 4

ore di dialisi. Il nome proposto per questa metodica è CFPD (Continuous Flow Peritoneal Dialysis) (15-17).

SEDE DI UTILIZZO DELLA DP

Uno dei fattori condizionanti la possibilità della DP è la non-autosufficienza del paziente e la mancanza di un partner. Questo problema diviene sempre più importante, visto il progressivo invecchiamento della popolazione che giunge in dialisi e l'evoluzione della società che porta, sempre più spesso l'anziano a situazioni di solitudine. Un trattamento ospedaliero, vista la lunga durata dell'APD, è poco praticabile e determina un'importante aumento dei costi. Una soluzione possibile potrebbe essere quella di praticare la PD in RSA per i pazienti ricoverati evitando così anche il disagio del viaggio per il trasferimento al centro dialisi. Questa esperienza è stata effettuata, finora a livello episodico, in alcuni centri, con buoni risultati. In futuro si potrebbe anche ipotizzare di utilizzare le RSA sparse sul territorio, per eseguire DP nottetempo ai pazienti residenti nell'area di competenza; questi ultimi avrebbero la possibilità di trascorrere al proprio domicilio la parte restante del giorno continuando a mantenere le relazioni familiari e sociali. La dialisi si avvicinerebbe sempre più al territorio riducendo i disagi dei trasporti e, molto probabilmente, contenendo i costi. La tecnologia potrebbe anche aiutarci a garantire una consulenza infermieristica e medica al paziente a domicilio sfruttando risorse telematiche quali la teledialisi (trasmissione dei dati, dall'apparecchio dialisi a domicilio, al centro dialisi e ripresa televisiva del paziente tramite web-cam), innovazioni non considerabili ormai futuristiche, anzi in corso di sperimentazione.

EVOLUZIONE FUTURA

Oltre a quanto descritto sopra, altre evoluzioni che potrebbero migliorare ancora la DP sono:

1. contenitori delle soluzioni e linee sempre più biocompatibili, preseguido sulla strada già tracciata da alcune ditte (Clearflex® e Biofine®).
2. miglioramento dei sistemi di connessione per ridurre ulteriormente l'incidenza di peritonite.
3. individuazione di un agente osmotico ad alto peso molecolare che possa sostituire completamente il glucosio e possa essere utilizzato in tutte le soluzioni
4. ulteriore miniaturizzazione degli apparecchi per APD
5. soluzione dialitica fornita sotto forma di concentrato o secca, da ricostituire in loco con l'aggiunta di acqua, magari con la possibilità di variare la composizione degli elettroliti senza dover utilizzare formulazioni diverse (18). Questo ridurrebbe notevolmente i costi di trasporto e di immagazzinamento dei materiali, sterilizzando, almeno parzialmente, l'incremento dei costi conseguente all'uso di una tecnologia più complessa.

BIBLIOGRAFIA

1. Amore A, Cappelli G, Cirina P, Conti G, Gambaruto C, Silvestro L, Coppo R. Glucose degradation products increase apoptosis of human mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:677-88.
2. Cancarini GC, Faict D, De Vos C, et al. Clinical evaluation of a peritoneal dialysis solution with 33 mmol/L bicarbonate. *Perit Dial Int.* 1998;18:576-82.
3. Feriani M. Clinical effects of bicarbonate-based peritoneal fluid. *Contrib Nephrol.* 2003;(140):70-5.
4. Krediet RT, van Westrhenen R, Zweers MM, Struijk DG. Clinical advantages of new peritoneal dialysis solutions. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 3:16-8.
5. Coles GA, O'Donoghue DJ, Pritchard N, et al. A controlled trial of two bicarbonate-containing dialysis fluids for CAPD-- final report. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:3165-71.
6. Brulez HF, Dekker HA, Oe PL, Verbeelen D, ter Wee PM, Verbrugh HA. Biocompatibility of a 1.1% amino acid-containing peritoneal dialysis fluid compared to a 2.27% glucose-based peritoneal dialysis fluid. *Nephron.* 1996;74:26-32.
7. Dibble JB, Young GA, Hobson SM, Brownjohn AM. Amino-acid-based continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) fluid over twelve weeks: effects on carbohydrate and lipid metabolism. *Perit Dial Int.* 1990;10:71-7.
8. Ueda Y, Miyata T, Goffin E, et al. Effect of dwell time on carbonyl stress using icodextrin and amino acid peritoneal dialysis fluids. *Kidney Int.* 2000;58:2518-24.
9. De Boer AW, Schroder CH, van Vliet R, Willems JL, Monnens L. Clinical experience with icodextrin in children: ultrafiltration profiles and metabolism. *Pediatr Nephrol.* 2000;15:21-4.

10. Posthuma N, ter Wee PM, Verbrugh HA, et al. Icodextrin instead of glucose during the daytime dwell in CCPD increases ultrafiltration and 24-h dialysate creatinine clearance. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:550-3.
11. Ho-dac-Pannekeet MM, Schouten N, Langendijk MJ, et al Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate. *Kidney Int*. 1996;5:979-86.
12. Cappelli G, Amore A, Bandiani G, et al. A peritoneal dialysis solution prepared from a three-compartment bag: biological and clinical effects.. *Contrib Nephrol*. 2001;(131):97-106.
13. Cappelli G, Bandiani G, Cancarini GC, et al. Low concentrations of glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids and their impact on biocompatibility parameters: prospective cross-over study with a three-compartment bag. *Adv Perit Dial*. 1999;15:238-42.
14. De Fijter CW, Oe LP, Heezius EC, Donker AJ, Verbrugh HA. Low-calcium peritoneal dialysis fluid should not impact peritonitis rates in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1996;27:409-15.
15. Ash SR, Janle EM. Continuous flow-through peritoneal dialysis (CFPD): comparison of efficiency to IPD, TPD, and CAPD in an animal model. *Perit Dial Int* 1997;17: 365-372.
16. Diaz-Buxo JA. The present and the future of APD. *Automated Peritoneal Dialysis*. *Clin Nephrol* 2000;53:441-416.
17. Cruz C, Melendez A, Gotch FA, Folden T, Crawford TL, Diaz-Buxo JA. Single-pass continuous flow peritoneal dialysis using two catheters. *Semin Dial*. 2001 Sep;14:391-4.
18. Brunkhorst R, Fromm S, Wrenger et al. Automated peritoneal dialysis with 'on-line'-prepared bicarbonate-buffered dialysate: technique and first clinical experiences. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:3189-92.