

Quale futuro della Dialisi Standard

G. Bazzato, F. Saccoman

Unita' operativa di Nefrologia e Dialisi - Ospedale Umberto I, Mestre (VE)

Il concetto di dialisi standard puo' essere interpretato in maniera diversa dai vari Autori in rapporto all'esperienza clinica del proprio centro, alla cultura dialitica, alle risorse disponibili, alla operativita' ed al tipo di malati trattati. Ne scaturisce che la definizione puo' essere suscettibile di valutazioni diverse a seconda della interpretazione in rapporto al contesto in cui viene utilizzata. Pur tuttavia e' nozione comune che nella pratica clinica quotidiana, quando un paziente viene sottoposto alla dialisi standard, s' intende un trattamento depurativo con l'impiego di membrane dialitiche costituite di cellulosa o cellulosa modificata con coefficiente di ultrafiltrazione inferiore a 8-0 ml/mmHg/h a bassa biocompatibilita' con potenziale elevato di attivazione del complemento . Il tempo della seduta dialitica e' abitualmente di 4 ore incluse eventuali complicanze intradialitiche. La superficie dei filtri impiegati in questo tipo di dialisi e' intorno a 1 mq con variazioni in ordine alla taglia del soggetto; il bagno di dialisi e' essenzialmente costituito di tampone bicarbonato e l'approccio vascolare e' solitamente a fistola artero-venosa con variazioni in relazione alla disponibilita' degli accessi "bruciati" nel corso dei lunghi anni di trattamento. Se questa puo' apparire una definizione restrittiva di dialisi convenzionale standard, pur tuttavia in questi ultimi tempi, con il ridursi delle risorse finanziarie dei centri dialisi, e' divenuto il trattamento più frequente scordando così la peculiarita' del paziente uremico sotto il profilo clinicometabolico e l'indicazione per un trattamento dialitico personalizzato. Ne e' scaturita pertanto una terapia standardizzata per la maggior parte dei soggetti che non comporta apparentemente sostanziali problematiche terapeutiche se valutate in un arco di tempo a breve-medio termine . In un lungo lasso di tempo possono pero comparire delle stimate irreversibili di compromissione clinico-metabolica da inadeguata depurazione tale da minare in maniera indelebile sia la qualita' della vita che la sopravvivenza stessa del malato. Fortunatamente il rischio di dialisi inadeguata con la dialisi standard puo' essere superato dal persistere di una funzione renale residua che e' presente nella maggior parte dei soggetti nelle fasi iniziali di immissione in trattamento dialitico e che talvolta puo' anche continuare per alcuni anni se il paziente riesce a mantenere un equilibrio idroelettrolitico favorente una diuresi residua. Va tuttavia segnalato che la vita media dei pazienti in dialisi, grazie soprattutto alle moderne tecnologie e strategie dialitiche, ha subito un notevole allungamento tanto da contare una percentuale altissima di pazienti anurici il cui momento depurativo si esplica solamente attraverso la seduta dialitica. Ne consegue che la eliminazione di sostanze tossiche uremiche, anche se ridotta nei soggetti con funzione renale residua, in quelli invece dove e' completamente abolita, provoca una condizione di intossicazione uremica ingravescente nel corso degli anni, i cui segni clinici e metabolici spesso sono impercettibili per il loro lento progredire. Ecco perche' i trials condotti sugli effetti di differenti membrane sulla mortalita' e morbilita' dei pazienti sia acuti che cronici non hanno mostrato chiare differenze nei risultati sia per la non omogeneita' delle condizioni cliniche dei malati arruolati, sia per il breve lasso di tempo di osservazione. Infatti uno studio condotto dal gruppo collaborativo di Bergamo (1), ha fornito risultati del tutto analoghi sia mediante l'impiego di membrana di cuprophan rispetto al polisulfone nella valutazione dell' "acute intradialytic well-being" . Questo studio policentrico e stato condotto in doppio ceco, randomizzato nell'intento di comparare gli effetti di una membrana sintetica polisulfone ad alto flusso, con una membrana standard di cuprophan nella valutazione delle complicazioni cliniche acute durante un trattamento dialitico essenzialmente diffusivo. Il principale end-point comprendeva la riduzione degli episodi di ipotensione intradialitica che risultarono praticamente sovrapponibili (23.8% polisulfone versus 19.1% cuprophan). Parimenti non sono state riscontrate significative differenze fra le 2 membrane riguardo agli end-points secondari che prendevano in considerazione la riduzione della frequenza in corso di dialisi, di cefalea, nausea, prurito e senso generale di benessere. Gli Autori concludevano che il polisulfone ad alta permeabilita' usato in una dialisi standard ad impronta diffusiva non aveva effetti significativamente migliorativi sugli episodi ipotensivi e sugli altri sintomi tipici in corso di dialisi comparati a quelli che si osservavano con l'impiego della membrana di cuprophan . Le conclusioni a cui pervenivano questi Autori era della necessita' di ulteriori studi controllati per verificare l'impatto clinico di nuove tecniche di dialisi e soprattutto se l'impiego di materiali piu' costosi trovasse motivazione in quanto avrebbe comportato un sensibile incremento dei costi di

trattamento. Accanto alle complicanze cliniche intradialitiche in ordine ad un miglioramento della qualità di vita sia nel corso di trattamento che nel periodo di intervallo (2), deve essere altresì valutato l'effetto delle varie membrane sulla mortalità del paziente in dialisi cronica (4). È noto infatti che la mortalità del paziente in trattamento dialitico è stata ridotta sensibilmente nel corso degli anni sia per il progresso tecnologico delle apparecchiature che per la miglior conoscenza della fisiopatologia dell'uremico cronico, pur tuttavia l'attuale incidenza di morte rimane tuttora elevata. Solo in questi ultimi anni è stato valutato il potenziale effetto delle membrane seppur in maniera retrospettiva. I tipi di membrane di dialisi presi in considerazione, sono stati classificati in tre gruppi:

- M. di cellulosa naturale (cellulosa, cellulosa saponificata, cuproammoniorayon)
- M. di cellulosa modificata (cellulosa acetato, biacetato, triacetato)
- M. sintetiche (polisulfone, polimetilmetacrilato, poliacrilonitrile, poliamide)

Le caratteristiche di questi tre tipi di membrana riguardano la capacità di attivazione del complemento e il coefficiente di ultrafiltrazione (in vivo definito come flusso di acqua per mmHg/h) meno di 8-10 ml per il cuprophan; laddove invece le membrane sintetiche mostrano una bassa attivazione del complemento e alti coefficienti di ultrafiltrazione maggiori di 20 ml/mmHg/h. Le membrane di cellulosa modificata comprendono un ampio range di caratteristiche biologiche e funzionali da una bassa e/o moderata attivazione del complemento e da un basso flusso di acqua per le membrane di acetato di cellulosa, mentre per le più recenti membrane di triacetato di cellulosa si osserva una bassa attivazione del complemento associato ad alti flussi di acqua intorno a 15 ml/mmHg/h. Questo importante studio condotto da Hakim e coll. (3) comprende un'osservazione variabile da un anno a tre anni su di un campione di 2410 pazienti. La proporzione delle membrane impiegate comprendeva 65.8% di cellulosa, 16.1% di cellulosa modificata e 18.1% di membrane sintetiche. Il rischio relativo di mortalità dopo aggiustamento per co-morbilità era stato definito 1 per le cellulose naturali e 0.72 per i pazienti dializzati con membrane sintetiche, così pure 0.72 per quelli trattati con le membrane di cellulosa modificata, non dimostrando significativa differenza tra cellulosa modificata e quella sintetica. Aggiustando i dati anche per la dose di dialisi, età dei pazienti e co-morbilità, il rischio relativo di mortalità appariva di 0.75 per le membrane sintetiche e 0.74 per la cellulosa modificata rispetto a 1 di quelle sintetiche. Ciò mostrava che il rischio di morte nei pazienti dializzati sia con cellulosa modificata sia con le forme sintetiche era inferiore del 25% rispetto ai pazienti dializzati con cellulosa naturale. Le possibili spiegazioni di queste differenze di rischio di mortalità vanno ricercate nelle differenti biocompatibilità di queste classi di membrane. È stato infatti riscontrato in recenti studi che la migliore biocompatibilità delle membrane comportava un migliore stato nutrizionale e una minore incidenza di infezioni nei pazienti dializzati con membrane più biocompatibili. Era presente infatti una migliore risposta infiammatoria indice di un migliore assetto immunologico correlato alle caratteristiche di biocompatibilità delle membrane impiegate. Un'altra possibile spiegazione dell'effetto delle membrane sulla mortalità, è stato invocato sulle differenze di clearance delle medio-molecole. È noto infatti che sia le membrane sintetiche che quelle di cellulosa modificata hanno una migliore clearance per queste molecole, di cui la beta2microglobulina sembra la più implicata come è anche confermato dallo studio di Locatelli e coll. sugli effetti di differenti membrane e tecnologie dialitiche nella tolleranza e nei parametri nutrizionali dei pazienti (5). Per quanto riguarda le membrane ad alta permeabilità con alto coefficiente di ultrafiltrazione, il ridotto rischio relativo di mortalità può essere correlato alla minore attivazione del complemento. È noto altresì che le membrane sintetiche con maggiori flussi di transmembrana, richiedano apparecchiature con ultrafiltrazione controllata. In questi casi la conduzione della dialisi si attua esclusivamente presso centri dove viene effettuato un migliore trattamento nella preparazione dell'acqua, una più efficiente assistenza da parte dello staff medico infermieristico con migliori risultati complessivi finali nella sopravvivenza dei pazienti. I vari trials fino ad ora condotti, hanno dimostrato come l'impiego delle membrane di cellulosa modificata e sintetiche a costi sensibilmente più elevati, consentano trattamenti dialitici con minore incidenza di complicanze acute intradialitiche quali ipotensione dialitica, vomito, nausea, crampi muscolari e croniche quali anemia, dislipidemia, alterazioni del metabolismo calcio fosforo, accumulo di beta2microglobuline, cachessia, ecc. La migliore performance di queste membrane è sicuramente da ascrivere alla superiore biocompatibilità. Secondo un

recente studio di Van Ypersele de Strihou (6) sarebbe dovuta alla minore attivazione del complemento, minore reazione di ipersensibilità, bassi livelli di beta2microglobuline e migliorato profilo lipidico, tuttavia è noto che i costi economici nell'impiego di queste membrane sono sensibilmente più elevati rispetto a quelle convenzionali di cellulosa. Inoltre la dotazione di apparecchiature con sistemi sofisticati di monitoraggio della seduta dialitica forniscono dati in tempo reale di adeguatezza dialitica. Il quesito che ci si pone quotidianamente è: quale tipo di dialisi con la tecnologia che cresce e le risorse che calano? Quale sarà il futuro per il paziente in dialisi? La risposta potrà provenire solo da una scelta economica del Sistema Sanitario riguardo al budget che verrà destinato alla dialisi in tutto il territorio nazionale e alle relative quote regionali. Sulla base della disponibilità delle risorse economiche del budget di ciascun centro, il nefrologo potrà impostare programmi dialitici acquisendo sia apparecchiature che materiale di consumo in grado di attuare un trattamento dialitico adeguato.

BIBLIOGRAFIA

1. Bergamo collaborative Dialysis Study Group: Acute intradialytic well-being: Results of a clinical trial comparing polysulfone with cuprophane. *Kidney Int* 40: 714-719, 1991
2. Clark WR, Ronco MV, Collins AJ: Quantification of hemodialysis: Analysis of methods and the relevance to patient outcome. *Blood Purif* 15: 92-111, 1997.
3. Hakim RM, Held PJ, Stannard DC, Wolfe RA, Port FK, Daugirdas JT, Agodoa L: Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 50: 566-570, 1996.
4. Himmelfarb J, Hakim R: Dialysis membrane biocompatibility and mortality and morbidity in acute renal failure. *J Nephrol* 10: 63-64, 1997.
5. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, Orlandini G: Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters.
6. Van Ypersele De Strihou C: Are biocompatible membranes superior for hemodialysis therapy? *Kidney Int* 52 (Suppl. 62): S101-S104, 1997.