

Vantaggi clinico-economici e delle procedure dei trattamenti on-line

Dr. Paolo Cogliati, Fresenius Medical Care, Palazzo Pignano

Tra la fine degli anni '70 e i primi anni '80 l'emodialisi, uscita dal pionierismo e affermata ormai come metodica standardizzata di trattamento dell'uremia, cercava di varcare nuovi confini. Una maggiore adeguatezza e una maggiore adattabilità alle esigenze di quei pazienti che, per limitazioni date dal loro complesso status patologico male vivevano il trattamento, ha spinto la ricerca medica a sperimentare nuove metodiche che prevedevano l'aumento dei flussi convettivi e l'utilizzo di membrane dialitiche ad alta permeabilità; nascevano in quegli anni le dialisi high-flux, l'emofiltrazione, l'emodiafiltrazione. Lo sviluppo tecnologico ha permesso rapidamente di approntare macchine che fornissero adeguati sistemi di preparazione e controllo dell'infusione di liquidi preparati in sacche dalle industrie farmaceutiche; ma ben presto si sono evidenziati dei limiti dettati dal costo e dalla relativa maneggevolezza di questo tipo di infusioni, che con l'andar del tempo aumentavano in quantità per singola seduta dialitica. Si è così sviluppata una metodica che prevede l'infusione di liquido preparato direttamente dalla macchina di dialisi e derivato dal dialisato stesso, denominata in seguito ON-LINE. Le metodiche on-line permettono di ottimizzare le procedure ad alto flusso poiché mettono a disposizione dell'operatore volumi di liquido di infusione praticamente illimitati, senza la necessità dunque di dover preparare grandi quantità di sacche se si intende sfruttare la metodica con alti volumi di scambio; da questo deriva una serie di vantaggi che possono essere individuati e suddivisi in vantaggi clinici e vantaggi tecnico-logistici.

Vantaggi clinici

Le metodiche ad alti flussi sono state sviluppate per poter ottenere nell'ambito di sedute di durata normale od abbreviata una adeguatezza dialitica, in termini di clearance delle piccole molecole, superiore alle metodiche di emodialisi standard; a partire dagli studi di Gotch e Sargent (1) si è sempre più rafforzata l'evidenza che a più alti valori di Kt/V corrisponda una minore morbilità e mortalità dei pazienti dializzati (2); a questo si deve aggiungere che l'utilizzo di membrane sintetiche ad alta permeabilità permette l'allontanamento di molecole a peso molecolare definito "medio", riconosciute come causa di molti dei quadri sintomatologici dell'uremia, come la amiloidosi da B2-microglobulina e l'anemia. Avere a disposizione una macchina di dialisi che senza alcuna modifica o necessità di elaborate preparazioni permette agevolmente di passare dalla emodialisi standard alla emodiafiltrazione, apre ad un maggior numero di pazienti la possibilità di usufruire di queste metodiche "alternative", andando anche al di fuori di quel naturale bacino di utenza, rappresentato dai gravi cardiopatici, dai diabetici e da quei pazienti che per la loro situazione metabolica necessitano di tempi dialitici notevolmente prolungati. Il miglioramento della morbilità in emodialisi ad alti flussi si esplica su diversi fronti:

- riduzione dell'incidenza della Sindrome del tunnel carpale. La rimozione efficace di B2-microglobulina riduce in modo consistente gli interventi chirurgici per questa patologia, estremamente invalidante; i dati del Registro lombardo di Dialisi e Trapianto evidenziano a cinque anni una riduzione del 43% (3)
- riduzione della ospedalizzazione, in particolare per eventi infettivi; Wright et al hanno ridotto di oltre il 50% il numero di giornate medie di degenza su oltre 150 paz, passando da una media di 15,52 a 6,94 giorni per paz/anno (4)
- aumento della stabilità cardiovascolare intradialitica, con riduzione degli episodi di ipotensione grave e conseguente aumento del tempo effettivo di trattamento; Pizzarelli et al hanno rilevato una riduzione della percentuale delle sedute con ipotensioni gravi dal 15 al 8,7% (5). La riduzione di questi episodi ha un favorevole effetto su tutta la dinamica cardiaca, riducendo gli episodi di ipoperfusione coronarica e di aritmia.
- aumento dell'ematokrito. Ifudu et al nel 1996 hanno pubblicato un lavoro su dati retrospettivi dell'USRDS nei quali si rileva un considerevole aumento dell'ematokrito nelle prime sei settimane di trattamento con metodiche high-flux a fronte di una sostanziale riduzione nei pazienti trattati con emodialisi standard, a parità di consumo di EPO (6). Bonforte et al hanno pubblicato al congresso Nazionale SIN del 1998 dati relativi al loro Centro, nel quale si evidenzia un consumo medio di EPO inferiore del 28% nei loro pazienti trattati con emodiafiltrazione on-line (7);

- maggiore biocompatibilità. Le membrane utilizzate per le metodiche ad alto flusso sono sintetiche, con una riduzione dell'impatto pro-infiammatorio notevolissima, se paragonata alle membrane cellulose. Da ciò derivano una serie di miglioramenti con impatto clinico che vanno dalla minore inibizione della risposta immunitaria, alla preservazione di una funzione renale residua per tempi più prolungati, al miglioramento della prognosi dopo trapianto renale. Il miglioramento del quadro metabolico si esplica anche in un sostanziale recupero dello status nutrizionale ed in un miglioramento del profilo lipidico (Blankestijn 8) con conseguente rallentamento del processo aterosclerotico.

Vantaggi tecnici

La metodica on-line consente la preparazione di liquidi di infusione sostanzialmente identici al dialisato, essendone una derivazione in termini di idraulica. Questo permette di poter variare durante la seduta stessa la composizione del liquido semplicemente variando le impostazioni della macchina assicurando la massima personalizzazione possibile del trattamento; inoltre la disponibilità di liquido sterile e fisiologico permette di utilizzare lo stesso per le manovre di priming, lavaggio e boli estemporanei, eliminando la necessità di acquistare e immagazzinare non solo i liquidi per l'infusione ma anche la soluzione fisiologica finora utilizzata per queste manovre. I rischi connessi alla supposta non sicurezza di sterilità del liquido prodotto per filtrazione on-line, vengono cancellati dall'esperienza di oltre un decennio di utilizzo in grandi centri europei ed italiani, come Montpellier e Firenze (9, 5) dove non si è mai verificato alcun caso di rialzo febbrile imputabile al liquido infuso; la doppia filtrazione su filtri sintetici di polisulfone o poliamide assicura la produzione di un liquido aventi caratteristiche microbiologiche molto al di sotto dei parametri richiesti dalle leggi vigenti, nazionali ed europee. I tecnici Fresenius hanno messo a punto un sistema di testaggio sulla tenuta dei filtri, che viene eseguito automaticamente prima di ogni trattamento e che permette di rilevare anche la minima alterazione dei capillari preposti alla filtrazione del liquido; la macchina inoltre avvisa automaticamente sulla scadenza dei filtri on-line, impedendo l'avvio del trattamento se questa viene superata. La semplicità di utilizzo dei sistemi on-line permette una rapida ottimizzazione degli stessi nel Centro Dialisi, non necessitando per il loro funzionamento di personale super-addestrato o dedicato, con accettazione rapida anche da parte del personale infermieristico, che vede notevolmente ridotti i tempi di preparazione di una metodica così "ad personam". La linea on-line di preparazione del liquido è una semplice parte integrante della macchina di dialisi, senza necessità di manutenzione aggiuntiva o di sistemi di bilance che possono presentare frequenti problemi di taratura e di dialogo con il software operativo.

Vantaggi economici

Un trattamento ad alta efficienza comporta costi "puri" aggiuntivi legati alla maggiore complessità delle macchine, al maggior costo dei disposables e dei filtri dializzatori rispetto ad un trattamento di emodialisi standard; le metodiche on-line prevedono come costi aggiuntivi i filtri per la depurazione e preparazione dell'infusato, di norma con durata limitata dal numero degli utilizzi. Vengono però ad essere eliminati i costi per l'acquisto delle sacche di infusato nonché i costi indiretti per il loro immagazzinamento e conservazione. I vantaggi clinici delle metodiche convettive vengono magnificati dall'alto volume di scambio tra sangue e dialisato; è dunque immediato comprendere come aumentando i volumi di liquido infuso non si abbia nessun costo aggiuntivo per le metodiche on-line, al contrario delle metodiche che prevedono i liquidi in sacca, per le quali oltre all'aumento del numero delle sacche consumate per trattamento va considerato anche il notevole aggravio in termini di logistica per il personale infermieristico, costretto a muovere grossi volumi di liquido per un solo paziente. Valutare il costo economico di un paziente in trattamento emodialitico cronico significa considerare una serie di situazioni che non sono solo direttamente quantificabili come costi per l'azienda ospedaliera, ma anche come costi per la comunità in generale; ecco dunque che poter utilizzare una metodica ad alta efficienza per il maggior numero di pazienti significa abbattere costi non solo per l'azienda, ma anche per le famiglie e la società. Dai vantaggi clinici elencati nel precedente paragrafo discendono alcune importanti considerazioni economiche:

- riduzione della ospedalizzazione; i costi per giornata di ricovero in Italia si avvicinano ormai alle 800.000 €/die. Valutando i dati sopra esposti di Wright et al si avrebbe un

abbattimento del 50% circa delle giornate medie di degenza, con un risparmio quantificabile in circa 5.500.000 pz/anno;

- la riduzione del numero di interventi per sindrome del tunnel carpale, con un guadagno importante in termini di qualità di vita dei pazienti dializzati e riduzione del consumo di farmaci antiinfiammatori e antidolorifici;
- riduzione del consumo di EPO. I pazienti in trattamento con HDF consumano in media il 30% in meno di EPO ed hanno un ematocrito medio superiore del 15% rispetto ai pazienti in trattamento standard; ai costi attuali e prevedendo un consumo medio di 6000 UI/sett/pz il risparmio è quantificabile in circa 1.600.000€ pz/anno
- il miglioramento di parametri bioumorali come il profilo lipidico permette di risparmiare su alcuni farmaci (fibrati, statine, etc.) di corrente utilizzo nei paz ESRD, farmaci peraltro estremamente costosi
- riduzione della mortalità; questo parametro è difficilmente quantificabile in paesi ove il Servizio Sanitario è a totale carico dello Stato, ma la valenza statistica di questo outcome è di gran lunga meno importante della sua valenza etica, perché in pratica significa riduzione di tutte quelle patologie che aumentano il rischio di morte per i pazienti in emodialisi cronica;
- miglioramento della adeguatezza dialitica; la migliore rimozione di tossine uremiche riduce l'impatto delle stesse su molte vie metaboliche e permette al paziente di recuperare uno status nutrizionale migliore, in particolare sul bilancio proteico. Un paziente meglio nutrito è anche un paziente con minor rischio di defedazione immunitaria e quindi con minor rischio di ospedalizzazione per patologie infettive.

In conclusione, i relativi maggiori costi di metodiche ad alta efficienza vengono ampiamente assorbiti dai potenziali risparmi che queste permettono di effettuare; in economie di scala, l'aumento del numero di pazienti trattati con metodiche on-line permetterà comunque una riduzione importante anche dei costi per singolo trattamento. Non è possibile invece dare una quantificazione al miglioramento della qualità di vita che queste metodiche permettono; il paziente che entra in dialisi alle soglie del Duemila ha il diritto di poter usufruire di tutte le possibilità che la moderna scienza dialitica mette a disposizione, proprio ora che le metodiche on-line rendono fruibili sistemi di trattamento che fino a pochi anni fa erano relegati alla sperimentazione ed a gruppi di pazienti senza nessuna altra possibilità di terapia dell'uremia cronica.

Referenze:

- Gotch FA, Sargent JA, *Kidney Int* 28: 526- 534, 1985
- National Kidney Foundation DOQI guidelines, 1997
- Locatelli et al, *Kidney Int*, 58: 1999
- Wright LF et al, *Dialysis and Transplantation*, 25 (6): 346, 1996
- Pizzarelli F, Maggiore Q, *Nephrol Dial Transplant*, 13 (S5): 34 -38, 1998
- Ifudu et al, *N Engl J Med* 334: 420-425, 1996
- Bonforte et al, *Abstract SIN*, 1998
- Blankestjin PJ et al, *JASN* 5 (9): 1703-1706, 1995
- Canaud B et al, *Nephrol Dial Transplant*, 13 (S5): 3-10, 1998
- Dr Paolo Cogliati