

Indici depurativi di adeguatezza: non solo Kt/V

M. Antonelli, A. Caselli

U.O. di Nefrologia e Dialisi - Ospedale "C e G Mazzoni" - Ascoli Piceno

- Evoluzione del concetto di adeguatezza dialitica
- La cinetica dell'urea: limiti ed applicazioni
- Kt/V: significato e calcolo
- Indici di quantificazione della dose dialitica
- Tendenze future
- Conclusioni
- Bibliografia

Evoluzione del concetto di adeguatezza dialitica

La *sindrome uremica* è il risultato dell'accumulo di diversi soluti e tossine che interferiscono con le funzioni fisiologiche e biochimiche dell'organismo. La sua patogenesi non è ancora pienamente conosciuta pertanto risulta difficile definire con precisione una quantità *adeguata* di dialisi e di conseguenza altrettanto complessa è l'interpretazione delle misure di adeguatezza dialitica. Una definizione clinicamente applicabile di *dialisi adeguata* comprende (1):

- La riduzione della morbilità e mortalità a breve e lungo termine
- La possibilità di somministrarla routinariamente
- Costi di gestione accettabili
- Un miglioramento della qualità di vita del paziente

Sin dalla metà degli anni '60 venne preso in considerazione questo aspetto della cura dell'uremico al fine di definire una appropriata dose dialitica. Hamburger (2) nel 1966 poneva al centro della terapia dialitica la scomparsa della sintomatologia clinica, l'adeguatezza dialitica costituiva ancora un fattore puramente empirico; subito dopo Eschbach (3) individuava nel miglioramento della velocità di conduzione nervosa motoria un segno di valutazione della terapia ma fu nel 1971 che il gruppo di Seattle con Scribner avanzò la *Square meter hour hypothesis* (4) e circa un anno dopo, gli stessi ricercatori proposero la *middle-molecule hypothesis* (5). Tali teorie, basandosi sulle osservazioni che i pazienti (pz) in peritoneodialisi accusavano minori sintomi neurologici a dispetto di più elevati livelli di urea e creatinina, suggerivano che il peritoneo potesse essere maggiormente permeabile rispetto ai dializzatori, inoltre indicavano che il controllo dei sintomi derivava più dalla lunghezza della seduta e dalla superficie delle membrane che dai livelli delle tossine; tutto ciò stimolando accese discussioni sia sulla durata della dialisi sia sulla superficie del dializzatore. Nello stesso periodo Kjellstrand e coll., studiando fattori legati agli effetti clinici della dialisi rilevò che ampie variazioni del peso corporeo e dei soluti ematici, ma anche dell'osmolarità e dei livelli di urea, erano più importanti rispetto alle piccole tossine uremiche o ai livelli delle medie molecole; essi crearono così l'"*unphysiology*" hypothesis suggerendo che la dialisi quotidiana o continua era migliore rispetto a quella intermittente. (6]) Seguirono successivamente altri modelli per quantificare la dose di dialisi: $K/W > 3$ (7), le probabilità di insuccesso (8) sino ad arrivare al noto modello matematico di Gotch, attualmente più usato, da cui deriva il Kt/V (9). Nonostante l'entusiasmo iniziale suscitato dalle medie molecole che diventano tossine uremiche, la cui misurazione offre un marker fisiopatologico di adeguatezza dialitica, la persistente incapacità di meglio definirle ne ha di molto ridotto l'importanza clinica. Con tale teoria si veniva però impostando un nuovo modo di gestire la terapia dialitica rilevando l'importanza della: funzione renale residua, la generazione di sostanze tossiche, le sindromi da deficienza, la frequenza del trattamento. In effetti si assisteva ad un deciso cambiamento nell'applicazione delle procedure dialitiche: dall'adattarsi del pz ai protocolli si passava all'aggiustamento degli stessi alle esigenze ed alle necessità del malato. Si deve al National Cooperative Dialysis Study (NCDS) (10) il grosso impulso al modello cinetico che ha apportato negli ultimi decenni variazioni nella prescrizione dialitica. Questo studio multicentrico americano, avviato nel 1976, intendeva confrontare il ruolo delle piccole e medie molecole nell'uremia. Esso prendeva in esame 80 pz randomizzati a cui venivano applicati 4 protocolli dialitici diversi che consideravano i soggetti dializzati per: un tempo "breve" (2.5 – 3.5 h) e

“lungo” (4.5 – 5.5 h) , in presenza di “basse” (50 mg/dl) e “alte” (100 mg/dl) concentrazioni di urea ematica (BUN) mantenendo una adeguata assunzione calorica ed azotata (0.9-1.3 g di proteine/Kg di p.c./24h). Nonostante i limiti dello studio, che possono essere così sintetizzati:

- esame di una popolazione più giovane rispetto a quella senile, maggiormente rappresentata,
- esclusione di soggetti con patologie concomitanti, fra cui il diabete,
- uso esclusivo di membrane di cellulosa con caratteristiche di clearance e biocompatibilità limitate,

il lavoro non ha sperimentato quantità maggiori di dialisi e questo costituisce il suo limite più importante. Sicuramente però la ricerca ha messo in evidenza altri punti cardine:

- conferma dell'urea come marker di tossicità e quindi importanza di mantenere il BUN mediamente al di sotto di 65 mg/dl,
- cautela nella riduzione eccessiva dei tempi di dialisi,
- rilevanza di un'adeguata introduzione proteica.

In altre parole lo studio NCDS evidenziava che il miglior risultato della terapia dialitica si correla con l'esposizione media delle tossine nel tempo, in questo caso, con l'urea (**TAC urea = Time Average Concentration**) ma è anche correlato col catabolismo proteico (**PCRn = Protein Catabolic Rate normalizzato** per il peso corporeo) ⁸. Associando i due dati ed effettuando una analisi meccanicistica si dimostrò che sottoponendo i pz ad una quantità minima di dialisi in rapporto al loro peso (volume) si assicurerebbe un buon esito a patto che il PCRn risulti di almeno 1.1 g/Kg di peso corporeo/die⁹. Una rivalutazione successiva del NCDS espressa da Gotch, combinava l'effetto dell'intake proteico e la concentrazione ureica in un solo termine: il Kt/V, ossia il rapporto fra clearance totale dell'urea del dializzatore (K), il tempo (t) ed il volume dell'urea nel pz (V) ⁹. (fig 1)

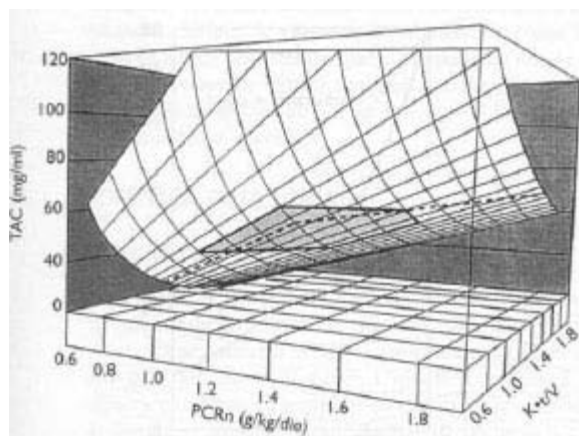


fig1

Rapporti matematici fra TAC, PCRn e Kt/V.

L'area ombreggiata costituisce la zona di "adeguatezza" secondo i dati NCDS ; da Depner TA. ¹¹

Questo indice rappresenta la misura della quantità della dose dialitica ricevuta dal pz ma non la misura diretta dell'esito o dell'efficacia della dose. (11) La correlazione con l'*outcome* non è lineare perché, essendo la dialisi un processo autolimitante, la quantità di soluto rimosso diminuisce in modo esponenziale con l'incrementare della quantità di dialisi, ossia raddoppiando il Kt/V non si raddoppia la quantità di soluto rimosso ma esso può variare di poco se le concentrazioni del soluto sono già basse. L'indice principale che ben si correla con la morbosità è la TAC urea. Come abbiamo già accennato essa rappresenta l'esposizione media al BUN, in mg/dl, calcolata nell'arco di una settimana e può essere individuata stimando l'area sotto la curva (fig 2)

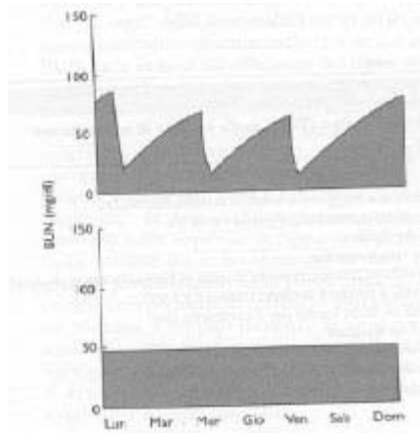


fig2

L'area sotto la curva in A è raffigurata come un rettangolo in B (da Depner TA).¹¹

E' dipendente da numerosi fattori quali: il volume di distribuzione della tossina, la sua generazione, l'incremento ponderale, la diuresi residua, la clearance del dializzatore, la durata della seduta dialitica, il numero delle sedute/settimana, lo schema di dialisi. Importante è anche il volume di distribuzione (V) che corrisponde alla taglia corporea del soggetto in quanto, in condizioni simili di dialisi (clearance del dializzatore e durata della seduta) ed a parità di generazione dell'urea, in due soggetti di taglia diversa il BUN si riduce e risale più lentamente nel pz di maggior peso e quindi con maggior V rispetto ad un pz di piccola taglia. I dati del NCDS hanno dimostrato che pz con bassa TAC urea (50 mg/dl, quale valore predialitico di metà settimana) presentavano un miglior *outcome* rispetto a pz con TAC elevata (100 mg/dl) ponendo in minor considerazione sia la durata che l'introito proteico. (12)

La cinetica dell'urea: limiti ed applicazioni

Per meglio comprendere fenomeni complessi come quelli biologici si fa generalmente uso di modelli matematici che legano fra loro le varie componenti in gioco. Nel modello cinetico utilizzato in emodialisi per il principio del **bilancio di massa**, la quantità di soluti generata dai processi metabolici è pari alla quantità eliminata attraverso il trattamento dialitico e, se presente, mediante la funzione renale residua. Attraverso l'uso di questo modello si è cercato di quantificare la dose dialitica in modo da contenere le oscillazioni dei soluti, nell'organismo, in ambiti accettabili. L'adeguatezza del trattamento si è valutata non tanto ricercando i sintomi clinici ma basandosi più sul controllo delle concentrazioni dei soluti al fine di ridurre il rischio di morbilità. Nell'organismo un piccolo soluto come l'urea può disciogliersi nel volume di acqua corporea totale (mediamente il 58% del peso corporeo) così da distribuirsi uniformemente su tutti i compartimenti idrici tanto da essere considerato come un unico recipiente; si parla infatti di modello monocompartimentale (o *single-pool*). L'urea infatti possiede delle caratteristiche che permettono di utilizzarla come marker di adeguatezza dialitica:

- è un soluto facilmente diffusibile perciò si muove rapidamente attraverso le membrane cellulari
- è altamente polare ed idrosolubile e nonostante ciò, si muove rapidamente attraverso tutti i compartimenti acquosi
- è un prodotto del metabolismo proteico e corrisponde a quasi tutto l'azoto proteico eliminato, pertanto il suo accumulo e la sua eliminazione sono misure del catabolismo delle proteine

Calcolando l'incremento dell'urea tra le sedute dialitiche è possibile valutare la percentuale di proteine catabolizzate e quindi la quantità di dialisi da somministrare. La misurazione dell'urea prima e dopo la seduta dialitica permette quindi di valutare l'efficacia del trattamento stesso, inoltre sia la velocità di catabolismo proteico che la clearance dell'urea sono due parametri utilizzati in tutti i modelli cinetici dell'urea. In effetti per il principio di *conservazione di massa*, (13) in un sistema in equilibrio, esiste una via di ingresso (G = generazione) per opera del metabolismo proteico, influenzato dall'apporto alimentare di proteine ed una via di rimozione (Kd = clearance dialitica) che, in dialisi, è espressa da $Kd \times C$, e clearance renale residua (Kr);

V costituisce invece il volume in cui è contenuta la massa totale di urea e C la concentrazione del soluto

$$G \square V \times C \square K \times C$$

Traducendo in termini matematici quanto sopra

$$(1) G - K \times C = (C_t \times V - C_o \times V) / t$$

abbiamo:

$$(2) G(\text{massa generata}) - K \times C(\text{massa estratta}) \times t = C_t \times V(\text{massa finale}) - C_o \times V(\text{massa iniziale}) / t$$

che rappresenta la formula generale del **bilancio di massa**.

In realtà a causa delle resistenze delle membrane cellulari o endoteliali e della diversa perfusione tissutale, la brusca sottrazione di urea mediante la dialisi non si trasforma in una uniforme riduzione delle concentrazioni di tutti i settori acquosi dell'organismo, in modo particolare, la concentrazione ureica nel settore plasmatico si riduce più rapidamente delle concentrazioni negli altri compartimenti. Nella fig 3 la pendenza della linea tratteggiata rappresenta l'andamento della concentrazione dell'urea in corso di dialisi. Infatti all'inizio del trattamento dialitico, quando la concentrazione di urea nel plasma è elevata si ha una maggior rimozione rispetto al termine della seduta quando la concentrazione è ridotta e questo andamento si riflette anche sulla K_r che sarà tanto maggior quanto più ci si allontana dal termine della seduta dialitica a causa della maggior concentrazione del soluto a causa della generazione da parte dell'organismo. Mentre la linea tratteggiata mostra il profilo teorico (esponenziale) ricavato dal modello matematico applicato a determinati valori di urea iniziale e finale, la linea continua mostra invece il profilo reale ottenuto con ripetute determinazioni durante la seduta. In questo caso la differenza fra le due curve è dovuta al fatto che all'inizio della dialisi il dializzatore sottrae urea esclusivamente dal comparto plasmatico del sangue e perciò più rapidamente e solo dopo che si è formato un certo gradiente di concentrazione tra plasma, interstizio e massa cellulare, l'urea si riversa da questi compartimenti nel torrente plasmatico. Lo squilibrio transcellulare che si crea spiega il *rebound* postdialitico, ossia l'innalzamento della concentrazione ureica dopo almeno 30' dal termine della dialisi.

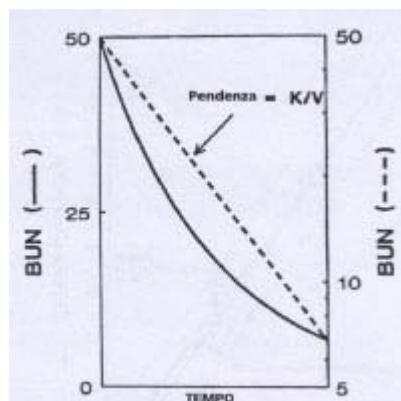


fig3 Relazione fra la durata della dialisi e la riduzione progressiva di urea (da Depner TA).¹¹

Tale assunto può essere spiegato riprendendo la formula (1) ed applicandola per semplicità al pz anurico dove $K \times C = 0$, perciò sostituendo:

$$(3) G = (C_t \times V - C_o \times V) / t$$

e risolvendo per C_t :

$$(4) C_t = G \cdot t + C_0 / V$$

ciò a conferma che, nel periodo interdialitico, l'incremento di urea è funzione lineare della sua generazione. Durante la fase dialitica la generazione di urea è decisamente minore rispetto alla sua rimozione perciò trascurando G, sempre alla (2)

$$(5) -K \cdot C \cdot t (\text{massa estratta}) = C_t \cdot V (\text{massa finale}) - C_0 \cdot V (\text{massa iniziale})$$

anche qui, risolvendo per C_t

$$(6) C_t = C_0 - C \cdot (K \cdot t / V)$$

ci permette di conoscere il valore dell'urea ad ogni momento della seduta dialitica, solo sottraendo al valore iniziale la parte rimossa dal dializzatore che però in tal caso non è lineare ma ha un decremento esponenziale. Riscrivendo la formula in altra maniera:

$$(7) C_t = C_0 e^{-(K \cdot t / V)}$$

ossia il rapporto Kt/V costituisce la parte di volume depurato. In base a passaggi matematici possiamo derivarne la seguente equazione :

$$(8) K \cdot t / V = \ln(C_0 / C_t)$$

Questa espressione (Lowrie) indica che si può usare il rapporto logaritmico della concentrazione iniziale di urea (C_0) e della concentrazione finale (C_t) come indice della quantità di dialisi erogata, indipendentemente dai vari parametri (clearance del dializzatore, durata della dialisi, taglia del pz).

Dalla (8) possiamo ricavare:

$$(9) V = K \cdot t / \ln(C_0 / C_t)$$

e

$$(10) K = \ln(C_0 / C_t) \cdot V / t$$

Da quanto detto non si considerano alcuni fattori di cui invece bisogna tener conto, ossia:

- durante la seduta dialitica l'ultrafiltrazione provvede alla sottrazione sia di urea ma anche di acqua
- il pz può avere una diuresi residua e quindi alla depurazione del dializzatore va aggiunta la clearance renale residua
- che G, generazione di urea, non è mai uguale a 0

Gotch e Sargent hanno proposto quindi delle formule, derivate dalle precedenti, che tengano conto di queste variabili applicandole ad un modello monocompartimentale a volume variabile (VVSP) e ricavando i valori di V, Kd e G. In effetti il dato Kd è desunto dalle caratteristiche del dializzatore e, adottando l'iteratività del calcolo mediante la computerizzazione dei dati, è possibile ricavare le due variabili, mantenendo fissa una (Kd) ed introducendo il valore, G che, inserito nella formula, ricava V a sua volta fornendo il dato per definire G. Le formule da cui ricaviamo V e G ci permettono di conoscere il Kt/V e il PCR partendo da G con la formula di Gotch:

$$(11) PCR = 9.35 \cdot G + 0.29 \cdot Vt / 1000$$

e il V_t consentendoci di valutare l'efficienza dialitica e scovare eventuali errori di prescrizione. Considerando però il calcolo della K_d come una causa di errore nella determinazione della dose dialitica, Casino (14) ha proposto la sostituzione del K_d , come dato fisso, con il V_t .

L'UKM ha i suoi punti di forza nel fatto che:

- può essere usato per la prescrizione di trattamenti individuali
- consente la verifica degli errori di dosaggio
- considera la presenza di una funzione renale residua
- permette il calcolo della quota proteica assunta

i contro gli svantaggi del modello possono riassumersi nella:

- gravosità della misura e monitoraggio di parametri quali: il volume di distribuzione (V) e la clearance (K_d) mentre la durata della seduta può essere di difficile determinazione
- tempo impiegato per la raccolta dei dati soprattutto in centri di grosse dimensioni

Comunque il modello cinetico dell'urea rimane ancor oggi il metodo più rigoroso di prescrizione dialitica. Il modello UKM (VVSP) pur ricevendo ampia accettazione, di fatto però non corrisponde alla reale distribuzione dell'urea che comprende diversi compartimenti: plasma, eritrociti, liquido interstiziale ed intracellulare. Il trasferimento attraverso le membrane prevede la diffusione quale processo principale che risulta dal prodotto fra la differenza di concentrazione del soluto ai due lati della membrana ed il coefficiente di trasferimento di massa. Ma anche un secondo elemento va tenuto presente in questi processi dinamici e cioè la diversa distribuzione del flusso ematico ai vari organi ed il letto vascolare. Queste due caratteristiche che possiamo definire *impedenza diffusiva* e *squilibrio flusso-volume* fanno parte del cosiddetto *effetto da doppio pool*. In realtà si verifica una resistenza al passaggio dell'urea dal compartimento intracellulare al letto vascolare inoltre si assiste ad una miglior depurazione del soluto dai tessuti meglio perfusi (fegato, intestino, cuore e cervello) ma che contengono una minor quantità di TBW (acqua totale plasmatica) rispetto a quelli meno perfusi (muscoli, ossa e cute) ma aventi maggior quantità di TBW e quindi di urea. Perciò si parla di *rebound* quando, dopo almeno 30' dal termine della seduta dialitica, l'urea sequestrata viene rilasciata e quindi la sua concentrazione aumenta; tale meccanismo sembra essere essenzialmente sostenuto dalle due componenti suddette. E' ovvio che il calcolo della dose dialitica risente di questi *bias*. L'uso di filtri ad alta depurazione (K) in pz con piccolo V (brachitipo) aumentano il rischio dell'*effetto da doppio pool*. Un modello quindi che prevede un doppio pool sembra offrire maggiori garanzie di esattezza nel calcolo della dose dialitica. (15) ma minor praticità, perciò sono state approntate formule per il calcolo del Kt/V equilibrato (eq.)

$C_{eq} = C_0 \exp(-[T/(T-T_s)] \times \ln[C_s/C_t])$ f. di **Smye**

dove C_{eq} costituisce la concentrazione equilibrata del BUN post-dialisi, C_s la concentrazione del BUN a metà dialisi e C_t la concentrazione al termine del trattamento; T è la durata della seduta e T_s è il tempo in cui viene eseguito il C_s ; infine \exp e \ln sono i logaritmi esponenziale e naturale dei termini nelle parentesi. Il C_{eq} può essere poi utilizzato nel calcolo del Kt/V equilibrato. Altre formule sono proposte da Daugirdas che suddivide il calcolo a seconda se si utilizza una FAV o un accesso mediante catetere, e sono rispettivamente:

$$Kt/V_{sp} = (0.6 \times [Kt/V_{sp}/t]) + 0.03$$

$$Kt/V_{sp} = (0.4 \times [Kt/V_{sp}/t]) + 0.02$$

dove Kt/V_{sp} è il valore del Kt/V *single pool* calcolato col UKM VVSP. Nella pratica clinica però, il modello a *single pool* è ancora quello generalmente più utilizzato, anche se il modello a doppio pool consente una maggior accuratezza. Altri fattori che incidono sulle variazioni della dose dialitica comprendono il **Ricircolo dell'accesso artero-venoso** (RAV) ed il contributo

della **funzione renale residua** (Kr). Per RAV intendiamo la "quota di sangue depurato che ritorna al filtro senza attraversare i capillari del circolo sistemico". Questa componente si va ad aggiungere alla determinazione del *rebound* dell'urea. Si distingue in:

- *ricircolo dell'accesso vascolare*
- *ricircolo cardiopolmonare*

Il primo rappresenta la parte di sangue che torna al pz attraverso l'ago venoso o mediante un CVC e viene subito ripescato dall'ago arterioso e di nuovo dializzato; esso si risolve immediatamente dopo il termine della seduta ed i suoi effetti sono aboliti in circa 20". La seconda componente rappresenta il sangue appena dializzato che effettua un *loop* originandosi dalle vene cuore a vasi polmonari a accesso vascolare, cortocircuitando i distretti periferici in cui è concentrata la maggior quantità di urea. Esso inizia subito dopo il RAV e richiede almeno 2 – 3' per estinguersi. Il RAV è calcolato mediante la formula:

$$R\% = (C_p - C_{in}) / (C_p - C_{out})$$

con C_p che rappresenta l'urea ricavata da un prelievo su vena periferica, C_{in} e C_{out} l'urea della linea arteriosa e linea venosa, rispettivamente. Per tutte le problematiche relative al RAV ed alle metodiche di prelievo si rimanda ai test specifici, va comunque ribadita la necessità di una uniformità di misurazione per adempiere alle esigenze di comparazione delle dosi dialitiche somministrate per un dato pz, nel tempo e/o fra pz di un Centro e Centri differenti. Il modello cinetico deve necessariamente tener conto anche del contributo della Kr per il calcolo della dose dialitica globale somministrata. Una percentuale, benché minima, di pz infatti mantengono una significativa funzione renale e se questa non è considerata, la reale clearance totale dell'urea ed il PCRn verranno sottostimati. In un pz anurico, l'aumento interdialitico dell'urea sarà lineare mentre se la Kr è > allo 0 la concentrazione dell'urea sarà più bassa e curvilinea per effetto della rimanente funzione escretiva renale; in tal caso sarà necessaria una minor dose dialitica:

$$(12) K_{rt}/V = (K_r \text{ (ml/min)} \times k) / (V \text{ (ml)})$$

dove k è una costante pari a 5900 per sedute dialitiche trisettimanali e 10100, nel trattamento bisettimanale mentre Kr è la clearance ricavata dalla solita formula:

$$((\text{urea urinaria (mg/dl)}) / ((C_o + C_t) / 2)) \times (\text{vol urinario (ml)}) / (\text{tempo interdialitico (min)})$$

Kt/V: significato e calcolo

Dal punto di vista clinico il Kt/V esprime il rapporto fra il volume depurato durante la seduta dialitica ($K \times t$) e il valore di V nel singolo pz.; in altre parole mette in relazione l'intensità della dialisi (Kt) con le dimensioni del pz. L'individuazione di un indice che riassume l'efficienza dialitica assume un importante significato in quanto permette di attuare una prescrizione su base quantitativa e quindi discriminare i trattamenti sufficienti da quelli insufficienti. Considerando che è stato stabilito un valore critico di 1, i trattamenti che raggiungono valori di Kt/V superiori assicurano una adeguatezza dialitica. Mantenere una elevata dose dialitica è necessario in quanto nei trattamenti ad alta efficienza gli errori prodotti dal rebound post dialitico si amplificano nel calcolo del Kt/V inoltre dobbiamo tener presente che le conclusioni a cui si è giunti dopo lo studio americano NCDS, si riferiscono all'uso di membrane cellulose e metodiche tradizionali caratterizzate da flussi diffusivi, altro è il discorso con l'impiego di membrane sintetiche e flussi diffusivi/convettivi. Diversi studi hanno stabilito che esiste un rapporto lineare fra Kt/V ed insuccesso della terapia che è del 20% per Kt/V compresi fra 0.8 – 1 e 0% con Kt/V di 1.3. I dati ricavati dallo studio NCDS si riferiscono alla dose dialitica somministrata ed il Kt/V appunto è l'indicatore di quanta dialisi è stata somministrata, esistono numerosi motivi di errore quando la dose somministrata e quella prescritta non corrispondono:

- **relativi al pz:**

- flusso ematico dell'accesso vascolare (ricircolo, portata dell'accesso)
- sovrastima della funzione renale residua (raccolta inadeguata del volume urinario)
- sovrastima della funzione renale residua (prelievi ematici non corretti)
- **relativi allo staff:**
 - durata effettiva della dialisi inferiore a quella prescritta (ipotensioni, richieste del pz, problemi organizzativi della sala dialisi)
 - velocità del flusso ematico inferiore a quella prescritta (ipotensioni, crampi, angor)
 - velocità del flusso del dialisato inferiore alle previsioni
 - riduzione delle performances del filtro (area di scambio, KoA)
- **relativi ai problemi meccanici:**
 - errata calibrazione della pompa ematica
 - errata calibrazione del flusso dialisato
 - coaguli nel filtro o nelle linee (16)
- **relativi agli errori nella concentrazione di urea:**
 - prelievi ematici non corretti
 - errori di laboratorio
 - errori di trascrizione dei dati

Come già ricordato in precedenza uno dei fattori causa di errore nella determinazione della dose dialitica è senz'altro il calcolo della clearance del dializzatore ed il RAV che, se presente, potrebbe inficiare l'attendibilità dei campioni prelevati in corso di dialisi, nonché ridurre l'efficacia del trattamento. La Tab 1 riassume i valori minimi della dose dialitica consigliati (17):

Indice	Non diabetici	Diabetici
Kt/V	≥1.3	≥1.4
Kt/Veq	≥1.05	≥1.2
URR	≥70%	

Le indicazioni DOQI prevedono misurazioni della dose dialitica almeno mensili. Tale frequenza dovrebbe essere aumentata:

1. Nei pz che non seguono le prescrizioni dialitiche raccomandate (mancati trattamenti, ritardi, conclusioni anticipate del trattamento, etc.).
2. Problemi clinici che insorgono durante la seduta (scarso Qb, trattamenti interrotti per ipotensione o angina pectoris).
3. Ampie oscillazioni dei dati dell'UKM si osservano in assenza di variazioni nelle prescrizioni
4. Quando la prescrizione dialitica viene modificata

Con la disponibilità *on line* delle misurazioni, la dose dialitica può essere controllata ad ogni trattamento così da apportare variazioni immediate.

Altri indici di quantificazione della dose dialitica

Fra gli indici di adeguatezza alternativi proposti ve ne sono alcuni che dovrebbero essere considerati mentre altri mancano di adeguate validazioni su ampia scala e per tali motivi sono scarsamente usati nella pratica clinica:

- Kt/V (formule semplificate)
- URR (urea reduction rate)
- DDQ (dialysis direct quantification)
- SRI (solute removal index)
- EKR (equivalent renal clearance)

La formula logaritmica semplificata proposta empiricamente da Daugirdas (18) tiene conto dell'influenza che durante la dialisi hanno sia la generazione ureica in rapporto al tempo di dialisi sia la sottrazione idrica:

$$(13) Kt/V = -\ln(R - 0.008xt) + (4 - 3.5xR) \times UF/W$$

dove R è Ct/Co, t la durata della dialisi in ore, UF l'ultrafiltrazione dialitica espressa in litri, W il peso postdialisi del pz espresso in kg. L'**URR** deriva dal rapporto di riduzione dell'urea durante il trattamento dialitico, essendo calcolato dalla differenza tra il BUN pre-dialitico e post-dialitico, al numeratore e dal BUN pre-dialitico al denominatore.

$$(14) URR\% = 100 \times (1 - Ct/Co)$$

Se il volume di urea rimanesse costante durante la dialisi e non si verificasse squilibrio alcuno, questa frazione approssima la rimozione frazionale di urea ma l'URR non tiene conto del contributo dell'ultrafiltrazione alla dose finale dialitica somministrata e ciò ne limita l'accuratezza della stima che è invece influenzata dal volume di ultrafiltrato prodotto. Inoltre l'URR non consente il calcolo della PCRn ed ignora il contributo della Kr perciò in definitiva può essere usato nella misura della dose dialitica solo per analisi statistiche sulla prognosi ma non è accurato per fornire routinariamente una visione generale dei problemi posti dalla prescrizione della dose dialitica. La clearance dell'urea come surrogato della clearance delle piccole molecole durante la emodialisi può essere quantificata anche mediante la raccolta del dialisato (**DDQ**). In effetti la quantificazione del soluto rimosso nel dialisato fornisce potenzialmente la misura migliore del trattamento in quanto evita il problema dello squilibrio dei soluti che si verifica durante e dopo la seduta e misura anche direttamente la clearance del pz non passando attraverso la misura della K del filtro. L'inconveniente di tale metodica è rappresentato dalla impossibilità di raccogliere il volume di dialisato (90 – 150 L) generato in una singola seduta; tale inconveniente però potrebbe essere bypassato dalla raccolta di due campioni di dialisato, all'inizio ed alla fine del trattamento. Il Solute removal index (**SRI**) proposto da Keshaviah (19) focalizza l'attenzione sul paziente piuttosto che sulla clearance del dializzatore. L'SRI corrisponde alla percentuale di urea rimossa con la dialisi rispetto alla quota iniziale:

$$(15) SRI\% = R - G \times t / Vo \times Co$$

ove R = rimozione dialitica di urea in mg, G = generazione dell'urea mg/min, t = tempo dialitico in minuti; Vo*Co = pool dell'urea predialitico in mg. La rimozione di urea è misurata sul dialisato totale. La generazione è calcolata come rapporto tra urea rimossa e durata dell'intervallo interdialitico (in steady-state), il volume può essere misurato con la tecnica DDQ eseguendo anche il prelievo a fine dialisi equilibrato. Valori adeguati si considerano fra il 60 – 80%. L'**EKR** proposta da Casino (20) è ricavata come il rapporto:

$$(16) EKR = G/TAC$$

con G, generazione ureica e TAC, concentrazione media di urea. In condizioni di steady-state la generazione corrisponde alla rimozione ureica perciò otteniamo la classica formula della clearance che nel caso della funzione renale (Kr) corrisponde a $Kr = Vu \times U/P$. Valori normali sono fra 11.5 ml/min e 13 ml/ml a seconda del prelievo di urea eseguito (Ct o Ctet)

Tendenze future

Il monitoraggio in continuo dell'urea e della dose dialitica costituisce uno dei modi per affrontare il problema dell'adeguatezza. Spesso si assiste a discrepanze fra la dose somministrata e quella prescritta perciò la possibilità di conoscere in tempo reale il Kt/V e quindi modificare *on-line* parametri quali: il flusso ematico e/o la durata del trattamento costituisce un indubbio vantaggio. D'altronde il costo, la dispersione delle risorse umane, il furto ematico e di conseguenza l'aggravio della anemizzazione, l'inserzione dei dati e gli errori insiti in tale manovra dovrebbero costituire un sicuro deterrente all'utilizzo di metodiche *on-*

line per la determinazione del Kt/V. In effetti la determinazione, mediante modelli cinetici SPVV, del Kt/V richiedendo prelievi ematici per l'urea all'inizio ed al termine della seduta comporta una quantificazione della dose dialitica almeno mensile, se non addirittura più tardiva col rischio di "perdere" variazioni, anche importanti, dell'efficienza depurativa; inoltre l'uso di modelli bicompartimentali rende necessario il prelievo dell'urea post a 30' dal termine, per azzerare il rebound, con disagio del pz. Per tali motivi è stato adottato un metodo basato sull'impiego della conduttività che evita prelievi sia ematici sia del dialisato e che permette il monitoraggio dell'adeguatezza dialitica durante la seduta stessa. Il metodo Diascan® della Hospal ad esempio, si basa sull'impiego di due sonde conducimetriche poste l'una all'ingresso e l'altra all'uscita del filtro sul lato dialisato. I due rilevatori determinando la conducibilità del Na nel dialisato *in* e *out* permettono di calcolare il profilo della diffusibilità dello ione e quindi la clearance diffusiva (dialysance) che è proporzionale alla clearance dell'urea. Il Sodio e l'Urea infatti hanno caratteristiche di diffusione, attraverso una membrana sintetica, simili ($\text{Na}^+ = 1.94 \times 10^5 \text{ cm}^2/\text{sec}$ e l'Urea $\text{di} = 2.20 \times 10^5 \text{ cm}^2/\text{cm}$ alla T° di 37°C). Nella pratica il sistema prevede la presenza di una sonda temperatura-compensata che determina la conducibilità del dialisato in uscita dal filtro (Cdu) mentre un microprocessore, per non alterare il bilancio di Na fra sangue e dialisato, aumenterà o ridurrà di solo 1 mS/cm e per 2 min, il livello basale di conducibilità all'ingresso filtro (Cdi); viene poi calcolata la differenza fra Cdi e Cdu e, dopo aver riportato il Cdi al valore basale, fra Cdi2 e Cdu2. La dialysance ionica (DI) è misurata mediante la seguente equazione:

$$(17) \text{ID}(\text{ml}/\text{min}) = (\text{Qdi} + \text{Qf}) \times (\text{L} - (\text{Cdi} - \text{Cdu}) / (\text{Cdi2} - \text{Cdu2}))$$

dove Qdi è il flusso del dialisato in ingresso al filtro in ml/min e Qf la velocità di UF in ml/min. Applicando opportuni fattori di correzione dalla clearance del Na si otterrà quella dell'urea del filtro in uso, indipendentemente dalla sua concentrazione ematica, con un livello di precisione del $\pm 5\%$ (21) La prima determinazione della ID è eseguita in circa 6 min e completata in 15 min dopo l'inizio della seduta, ulteriori determinazioni vengono eseguite automaticamente ogni 30 min.; si otterrà quindi un valore medio di ID dell'intera seduta. In modo simile procede il sistema OCM® della Fresenius. Ricavata la K (clearance dell'urea), il tempo (t) è quello definito dalla macchina mentre il volume di distribuzione dell'urea (V) può essere determinato o mediante percentuali fisse (55%) del peso secco oppure mediante la formula antropometrica di Watson (22) o meglio mediante la bioimpedenza. Poiché V non varia rapidamente nei pz in condizioni stabili, una volta individuato il suo valore si può presumere che esso non vari per periodi di tempo abbastanza prolungati. E' stato ipotizzato che la ID possa stimare adeguatamente anche la clearance effettiva dell'urea (eK) ossia la sua clearance corretta per il ricircolo totale (dell'accesso vascolare e cardiopolmonare) a partire dalla concentrazione dell'urea nell'acqua plasmatica (Upw) in mg/dl:

$$(18) \text{Uplasm} / (100 - 1.07 \times \text{Prot tot (g/dl)})$$

e dalla body Clearance (bK) in ml/min:

$$(19) (\text{Vdo} \times \text{Udo} \times \ln (\text{Upw}_{30'} / \text{Upw}_0)) / (\text{Tdx} (\text{Upw}_{30'} / \text{Upw}_0))$$

Con Vdo, il volume totale del dialisato (calcolato dai flussimetri dell'apparecchio), Udo la concentrazione dell'urea nel dialisato e Upw30', l'urea plasmatica dopo 30' da cui ricavare eK e la eK corretta per il ricircolo dell'accesso.

Conclusioni

Suggerendo delle conclusioni al nostro tema possiamo innanzi tutto affermare che i risultati della terapia dialitica, pur contribuendo a migliorare la qualità di vita della popolazione in uremia terminale, non sono ottimali in quanto non permettono il ripristino di una condizione di vita normale. Tutto ciò sicuramente induce ad un continuo miglioramento della tecnica dialitica che, oltre a perfezionare le metodiche tradizionali, affronta lo sviluppo di nuove tecnologie. Lo studio NCDS ha cercato di chiarire alcuni punti: il conflitto tra le piccole e medie molecole, la priorità delle piccole molecole nel quantificare la dose dialitica e la nutrizione; ma sarebbe

eccessivo ridurre l'adeguatezza dialitica ad una sola semplice molecola, d'altronde alcuni Autori hanno già suggerito la inadeguatezza insita nel processo dialitico. E' quindi evidente la necessità di eseguire, sfruttando gli aggiornamenti che la tecnologia ci mette a disposizione, nuovi studi che definiscano meglio il rapporto fra l'adeguatezza dialitica e le patologie concomitanti, l'impatto delle membrane sintetiche con la clearance di un ampio spettro di molecole, l'effettivo ruolo della nutrizione. Lo studio HEMO (Hemodialysis). (23) è stato il primo maggior *trial* clinico randomizzato che, successivamente al NCDS, ha esaminato 1846 pz relativamente agli effetti della dose dialitica e del flusso del dializzatore sulla mortalità e morbilità. Malgrado la adeguata separazione fra dose e flusso comunque, i risultati del *trial* non provano il benefico effetto di un'alta dose dialitica. Lo studio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) (24), uno studio osservazionale, nell'ambito di un più ampio lavoro internazionale (Euro-DOPPS, Giappone ed USA), esaminava gli effetti della pratica dialitica sugli *outcomes*, dando significativi contributi al tema della dose dialitica. Fra i cinque Paesi europei, la dose media dialitica misurata come urea clearance normalizzata (Kt/V) variava da 1.28 a 1.50 ed era accompagnata da differenti prescrizioni dialitiche includenti il Qb, il tempo di trattamento, la membrana dialitica ed il Qd. Diversi studi hanno mostrato che il rischio relativo (RR) di mortalità è più basso con tre trattamenti settimanali aventi come caratteristiche: alta dose dialitica, miglior compliance alla terapia e migliori indicatori dello stato nutrizionale. In definitiva possiamo affermare che la ricerca di un indice globale di valutazione della qualità di vita di un pz in dialisi rimane di difficile individuazione anche perché per qualità di vita si intendono numerosi fattori non sempre quantizzabili ma l'andamento di un indicatore ricavato ad ogni seduta dialitica, ci permette di valutare nel tempo l'adeguatezza del trattamento; fra l'altro essendo un indice riproducibile secondo tecniche standardizzate permette di eseguire confronti non solo nel singolo pz ma anche fra pz diversi.

Bibliografia

1. Lau TWL, Owen WF, Adeguatezza dialitica, In "Dialisi e Trapianto" a cura di Owen, Perire, Sayegh. Verduci Ed., Roma, 2002
2. Hamburger J, Nephrologie. Ed Flammarion, Parigi, 1966
3. Eschbach JD, Burnett BM, Scribner BH. Proc. Clin. Dial. Transpl. Forum, 1971
4. Babb AL, Popovich RP, Christopher TG, Scribner BH. The genesis of the square meter-hour hypothesis. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1971; 17:81-91.
5. Babb AL, Farrell PC, Uvelli DA, Scribner BH. Hemodialyzer evaluation by examination of solute molecular spectra. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1972; 18(0):98-105, 122.
6. Kjellstrand CM, Evans RL, Peterson RJ, Shideman JR, von Hartisch B, Buselmir TJ. The "unphysiology" of dialysis: a major cause of dialysis side effects? Kidney Int. 1975; (Suppl. 2):S30-S34
7. Bosl R, Shideman JR, Meyer RM, Buselmeier TJ, von Hartitzsch B, Kjellstrand CM. Effects and complications of high efficiency dialysis. Nephron. 1975; 15(2): 151-60
8. Laird NM, Berkey CS, Lowrie EG. Modeling success or failure of dialysis therapy: The National Cooperative Dialysis Study. Kidney Int, Suppl. 1983 Apr; (13):S101-6.
9. Gotch F, Sargent J. A mechanistic analysis of the National Dialysis Study. Kidney Int, 1985; 28:526-537
10. Lau TWL, Owen WF, Adeguatezza dialitica, In Dialisi e Trapianto a cura di Owen, Pereira, Sayegh. Verduci Ed., Roma, 2002 The National Cooperative Dialysis Study. Kidney Int 1983; 23 (Suppl 13): S1-S123
11. Depner TA. Approccio al modello dell'urea nell'emodialisi. In Henrich WL "Dialisi. Principi e pratica", 1996, pp37-48
12. Buoncristiani U. Ipotesi della tossicità dei picchi, TAC e TAD. In " Tecniche Nefrologiche e dialitiche", 1992, pp67-75
13. Hamburger J, Nephrologie. Ed Flammarion, Parigi, 1966 Alloati S, Bosticardo G. Il modello cinetico dell'urea, prescrizione della terapia dialitica. In "Trattato Italiano di dialisi", vol 1, 3, 1990, pp1-19
14. Casino F, Basile C, Gaudiano V, Sacco A, Scatizzi A, Lopez T. A modified algorithm (MA) of the single pool urea kinetic model (UKM) In "6th Annual Meeting of the International Society of Blood Purification", 76, 1988, 22-24
15. Lau TWL, Owen WF, Adeguatezza ...cit.
16. Parker T, Adeguatezza dell'emodialisi. I Henrich LW " Dialisi. Principi e pratica", 6, 1996, 49-68
17. Eschbach JD, Burnett BM, Scribner BH. Proc. Clin. Dial. Transpl. Forum, 1971 NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: UPDATE 2000
18. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable-volume Kt/V: An analysis of error. J Am Soc Nephrol 1993; 4: 1205-13
19. Keshaviah P., Star RA. A new approach to dialysis quantification: an adequacy index based on solute removal. Seminars in Dialysis 1994; 7: 85-90.
20. Ruggeri M, Controllo on-line dell'adeguatezza dialitica. Atti del Seminario ANTE 2003, pp175-184

21. La formula di Watson permette di calcolare l'acqua corporea totale:
 $U = 2.447 - 0.0951 \times \text{età (anni)} + 0.1074 \times \text{altezza (cm)} + 0.3362 \times \text{peso (kg)}$
 $D = 2.135 - 0.02556 \times \text{età (anni)} + 0.08551 \times \text{altezza (cm)} + 0.2491 \times \text{peso (kg)}$
22. Saran R, Canaud BJ, Depner TA, Keen ML, McCullough KP, Marshall MR, Port FK. Dose of dialysis: key lessons from major observational studies and clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 2004 Nov; 44(5 Suppl 3):47-53.
23. Erwin Hecking, Jennifer L. Bragg-Gresham, Hugh C. Rayner, Ronald L. Pisoni, Vittorio E. Andreucci, Christian Combe, Roger Greenwood, Keith McCullough, Harold I. Feldman, Eric W. Young, Philip J. Held and Friedrich K. Port. Haemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 100-107
- 24.
25. Babb AL, Popovich RP, Christopher TG, Scribner BH. The genesis of the square meter-hour hypothesis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1971; 17:81-91. Casino FG., Lopez T. The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1574-81.
- 26.
27. Babb AL, Farrell PC, Uvelli DA, Scribner BH. Hemodialyzer evaluation by examination of solute molecular spectra. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1972; 18(0):98-105, 122.
28. Kjellstrand CM, Evans RL, Peterson RJ, Shideman JR, von Hartisch B, Buselmir TJ. The "unphysiology" of dialysis : a major cause of dialysis side effects? *Kidney Int.* 1975; (Suppl. 2):S30-S34
29. Bosl R, Shideman JR, Meyer RM, Buselmeier TJ, von Hartitzsch B, Kjellstrand CM. Effects and complications of high efficiency dialysis. *Nephron.* 1975; 15(2): 151-60
30. Laird NM, Berkey CS, Lowrie EG. Modeling success or failure of dialysis therapy: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int, Suppl.* 1983 Apr; (13):S101-6.
31. Gotch F, Sargent J. A mechanistic analysis of the National Dialysis Study. *Kidney Int,* 1985; 28:526-537
32. The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 1983; 23 (Suppl 13): S1-S123
33. Depner TA. Approccio al modello dell'urea nell'emodialisi. In Henrich WL "Dialisi. Principi e pratica", 1996, pp37-48
34. Alloatti S, Bosticardo G. Il modello cinetico dell'urea, prescrizione della terapia dialitica. In "Trattato Italiano di dialisi", vol 1, 3, 1990, pp1-19
35. Buoncristiani U, Ipotesi della tossicità dei picchi, TAC e TAD. In " Tecniche Nefrologiche e dialitiche", 1992, pp67-75
36. Manzoni C, Di Filippo S, Corti M, Locatelli F. Dialysance ionica per la determinazione on-line del Kt/V senza prelievi ematici. In " Giornale Italiano di Nefrologia", 1996, 13:241-7
37. Pozzoni P , Pozzi M, Di Filippo S. La dialysance ionica: quale rapporto con la clearance effettiva dell'urea?. In " Giornale Italiano di Nefrologia", 2004, S30:231-5
38. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis A
39. Lau TWL, Owen WF, Adeguatezza dialitica, In "Dialisi e Trapianto" a cura di Owen, Perire, Sayegh. Verduci Ed., Roma, 2002
40. Hamburger J, Nephrologie. Ed Flammarion, Parigi, 1966
41. Eschbach JD, Burnett BM, Scribner BH. *Proc. Clin. Dial. Transpl. Forum,* 1971
42. Babb AL, Popovich RP, Christopher TG, Scribner BH. The genesis of the square meter-hour hypothesis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1971; 17:81-91.
43. Babb AL, Farrell PC, Uvelli DA, Scribner BH. Hemodialyzer evaluation by examination of solute molecular spectra.
44. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1972; 18(0):98-105, 122.
45. Kjellstrand CM, Evans RL, Peterson RJ, Shideman JR, von Hartisch B, Buselmir TJ. The "unphysiology" of dialysis : a major cause of dialysis side effects? *Kidney Int.* 1975; (Suppl. 2):S30-S34
46. Bosl R, Shideman JR, Meyer RM, Buselmeier TJ, von Hartitzsch B, Kjellstrand CM. Effects and complications of high efficiency dialysis. *Nephron.* 1975; 15(2): 151-60
47. Laird NM, Berkey CS, Lowrie EG. Modeling success or failure of dialysis therapy: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int, Suppl.* 1983 Apr; (13):S101-6.
48. Gotch F, Sargent J. A mechanistic analysis of the National Dialysis Study. *Kidney Int,* 1985; 28:526-537
49. The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int* 1983; 23 (Suppl 13): S1-S123
50. Depner TA. Approccio al modello dell'urea nell'emodialisi. In Henrich WL "Dialisi. Principi e pratica", 1996, pp37-48
51. Buoncristiani U. Ipotesi della tossicità dei picchi, TAC e TAD. In " Tecniche Nefrologiche e dialitiche", 1992, pp67-75
52. Alloatti S, Bosticardo G. Il modello cinetico dell'urea, prescrizione della terapia dialitica. In "Trattato Italiano di dialisi", vol 1, 3, 1990, pp1-19
53. Casino F, Basile C, Gaudiano V, Sacco A, Scatizzi A, Lopez T. A modified algorithm (MA) of the single pool urea kinetic model (UKM) In "6th Annual Meeting of the International Society of Blood Purification", 76, 1988, 22-24
54. Lau TWL, Owen WF, Adeguatezza ...cit.
55. Parker T, Adeguatezza dell'emodialisi. I Henrich LW " Dialisi. Principi e pratica", 6, 1996, 49-68
56. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: UPDATE 2000
57. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable-volume Kt/V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-13.
58. Keshaviah P., Star RA. A new approach to dialysis quantification: an adequacy index based on solute removal. *Seminars in Dialysis* 1994; 7: 85-90.

59. Casino FG., Lopez T. The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1574-81.
60. Ruggeri M, Controllo on-line dell'adeguatezza dialitica. *Atti del Seminario ANTE 2003*, pp175-184
61. La formula di Watson permette di calcolare l'acqua corporea totale:
 $\text{♂} = 2.447 - 0.0951 \times \text{età (anni)} + 0.1074 \times \text{altezza (cm)} + 0.3362 \times \text{peso (kg)}$
 $\text{♀} = 2.135 - 0.02556 \times \text{età (anni)} + 0.08551 \times \text{altezza (cm)} + 0.2491 \times \text{peso (kg)}$
62. Saran R, Canaud BJ, Depner TA, Keen ML, McCullough KP, Marshall MR, Port FK. Dose of dialysis: key lessons from major observational studies and clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 2004 Nov; 44(5 Suppl 3):47-53.
63. Erwin Hecking, Jennifer L. Bragg-Gresham, Hugh C. Rayner, Ronald L. Pisoni, Vittorio E. Andreucci, Christian Combe, Roger Greenwood, Keith McCullough, Harold I. Feldman, Eric W. Young, Philip J. Held and Friedrich K. Port. Haemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 100-107