



Università degli Studi di Messina

DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E
SPERIMENTALE

DOTTORATO DI RICERCA XXXI CICLO IN SCIENZE
BIOMEDICHE CLINICHE E SPERIMENTALI
Coordinatore Dottorato: Ch.mo Prof. Edoardo Spina

Mortalità e morbidity dei pazienti dializzati in Sicilia: studio epidemiologico analitico sul confronto tra metodiche convettive e diffuse

Tesi di Dottorato della

Dott.ssa Valeria Cernaro

Relatore/Tutor: **Ch.mo Prof. Michele Buemi**

SSD MED 14

Anno Accademico 2017/2018

INDICE

CAPITOLO 1. La malattia renale cronica	pag. 1
1.1 Definizione, epidemiologia e fattori di rischio.....	pag. 1
1.2 Cenni di eziopatogenesi e fisiopatologia.....	pag. 3
1.3 Quadro clinico.....	pag. 5
1.4 Trattamento.....	pag. 9
1.4.1 Terapia conservativa.....	pag. 9
1.4.2 Terapia sostitutiva.....	pag. 10
CAPITOLO 2. L'emodialisi	pag. 13
2.1 Cenni storici	pag. 14
2.2 Principi teorici e fisici.....	pag. 16
2.2.1 Ultrafiltrazione.....	pag. 16
2.2.2 Diffusione e convezione.....	pag. 17
2.2.3 Osmosi.....	pag. 19
2.2.4 Adsorbimento.....	pag. 19
2.3 Membrane.....	pag. 20
2.4 Tecniche dialitiche.....	pag. 22
2.4.1 Emodialisi standard (HD).....	pag. 22
2.4.2 Emodialisi high-flux (High-flux HD).....	pag. 24
2.4.3 Emofiltrazione (HF).....	pag. 24
2.4.4 Emodiafiltrazione (HDF).....	pag. 25
2.4.5 Acetate-free biofiltration (AFB).....	pag. 26
2.4.6 Emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR).....	pag. 27
2.5 Adeguatezza dialitica.....	pag. 29
CAPITOLO 3. Complicanze del trattamento emodialitico	pag. 30
3.1 Complicanze intradialitiche	pag. 30
3.1.1 Ipotensione intradialitica	pag. 30
3.1.2 Aritmie cardiache.....	pag. 32
3.1.3 Crampi muscolari.....	pag. 36
3.1.4 Nausea, vomito e cefalea.....	pag. 36

3.1.5 Dolore toracico.....	pag. 36
3.2 Malattia cardiovascolare nel paziente in dialisi	pag. 37
CAPITOLO 4. Il nostro studio.....	pag. 39
4.1 Materiali e metodi	pag. 40
4.1.1 Disegno dello studio e raccolta dei dati.....	pag. 40
4.1.2 End-point dello studio.....	pag. 44
4.1.3 Analisi statistica.....	pag. 45
4.2 Risultati.....	pag. 46
4.2.1 Caratteristiche basali dei pazienti.....	pag. 46
4.2.2 Metodo di Kaplan-Meier, regressione di Cox e analisi del propensity score per la mortalità da tutte le cause.....	pag. 47
4.2.3 Regressione di Cox e analisi del propensity score per la mortalità cardiaca.....	pag. 50
4.2.4 Differenze nelle variabili biochimiche.....	pag. 51
4.2.5 Differenze in parametri dialitici.....	pag. 52
CAPITOLO 5. Discussione dei risultati.....	pag. 53
CAPITOLO 6. Conclusioni	pag. 58
Bibliografia	pag. 59

CAPITOLO 1

La malattia renale cronica

1.1 Definizione, epidemiologia e fattori di rischio

Per malattia renale cronica si intende una condizione patologica caratterizzata da una riduzione progressiva e irreversibile della velocità di filtrazione glomerulare (glomerular filtration rate, GFR) al di sotto di $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ o dalla presenza di anomalie renali strutturali o funzionali associate o meno a riduzione del GFR. Tali anomalie possono includere: presenza di marcatori di danno renale all'esame delle urine (proteinuria $\geq 150 \text{ mg/g}$ di creatinina, albuminuria $\geq 30 \text{ mg/g}$ di creatinina, ematuria), riscontro di alterazioni negli esami strumentali o alterazioni istologiche alla biopsia renale. La definizione di cronicità richiede che queste alterazioni siano persistenti da almeno 3-6 mesi.¹

La malattia renale cronica è classificata in cinque stadi sulla base dei valori del GFR e della presenza di altri marcatori di danno renale (*tabella 1.1*).

Nelle ultime decadi si è registrato un aumento dell'incidenza e della prevalenza della malattia renale cronica in tutto il mondo. Tale incremento è legato al fatto che oggi le principali cause di insufficienza renale sono rappresentate dal diabete mellito e dalle malattie cardiovascolari.² I tassi di prevalenza variano tra il 5 e il 13% nei diversi Paesi, con valori più elevati negli Stati Uniti e più bassi nell'Europa meridionale. In Italia si stima che la frequenza della malattia renale cronica sia intorno al 7%.¹

La graduale riduzione del GFR e l'aumento dei valori di albuminuria si associano a un progressivo incremento del rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità cardiovascolare e da tutte le cause (*figura 1.1*).

Tabella 1.1 *Stadiazione della malattia renale cronica.*

Stadio	Descrizione
1	Presenza di danno renale (albuminuria > 30 mg/g di creatinina) con GFR normale o aumentato (≥ 90 ml/min)
2	Presenza di danno renale (albuminuria > 30 mg/g di creatinina) con GFR lievemente ridotto (89-60 ml/min)
3	GFR moderatamente ridotto (59-30 ml/min); si suddivide in stadio 3A (GFR 59-45 ml/min) e 3B (44-30 ml/min)
4	GFR severamente ridotto (29-15 ml/min)
5	Insufficienza renale terminale o necessità di terapia sostitutiva (GFR < 15 ml/min)

GFR: glomerular filtration rate.

		Persistent albuminuria categories				
		A1	A2	A3		
		Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol		
GFR categories (ml/min/1.73 m ²)	G1 Normal or high	>90	Low risk	Moderately increased risk	High risk	Very high risk
	G2 Mildly decreased	60–89	Low risk	Moderately increased risk	High risk	Very high risk
	G3a Mildly to moderately decreased	45–59	Moderately increased risk	High risk	Very high risk	Very high risk
	G3b Moderately to severely decreased	30–44	High risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk
	G4 Severely decreased	15–29	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk
	G5 Kidney failure	<15	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

Figura 1.1 *Schema elaborato dalla KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) che incorpora i livelli di albuminuria (dati come rapporto albuminuria-creatinuria mg/g e divisi in tre categorie) e il GFR (glomerular filtration rate) per descrivere il rischio dei pazienti con malattia renale cronica di sviluppare eventi avversi (es. progressione verso lo stadio terminale, malattia cardiovascolare, ospedalizzazione, danno renale acuto o morte).³*

La malattia renale cronica si contraddistingue per una scarsa sintomatologia durante la maggior parte della sua storia naturale. Soltanto lo stato uremico avanzato in genere è caratterizzato da manifestazioni cliniche evidenti. Di conseguenza, considerando che la malattia renale cronica si associa a un elevato rischio cardiovascolare e alla possibile progressione verso lo stadio terminale, diventa fondamentale identificare precocemente i soggetti affetti. L'individuazione precoce dei pazienti con compromissione della funzione renale può essere effettuata attraverso la determinazione del GFR e la ricerca di albuminuria nella popolazione generale.

La funzione renale dovrebbe essere sempre valutata nei soggetti che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di malattia renale cronica: età avanzata, familiarità per malattie renali, anamnesi positiva per ipertensione arteriosa o diabete mellito, pregressi eventi cardiovascolari, obesità, dislipidemia, sindrome metabolica, esposizione a sostanze nefrotossiche, nefrolitiasi o infezioni urinarie recidivanti.⁴

1.2 Cenni di eziopatogenesi e fisiopatologia

L'insufficienza renale cronica può riconoscere diverse cause (*tabella 1.2*).

Tabella 1.2. *Principali cause di insufficienza renale cronica.*

Causa	Frequenza
Nefropatia diabetica (essenzialmente diabete mellito tipo 2)	30%
Nefropatie vascolari e ipertensive	25%
Glomerulonefriti croniche	10%
Nefropatie ereditarie (soprattutto malattia policistica autosomica dominante)	8%
Nefropatie interstiziali croniche	< 5%
Nefropatie di origine indeterminata	20%

Potenzialmente, tutte le nefropatie (glomerulari, vascolari, tubulo-interstiziali) possono evolvere provocando un quadro di fibrosi renale che è alla base della malattia renale cronica.⁵ L'insufficienza renale tende a progredire verso l'uremia terminale con una velocità che varia in base alla nefropatia sottostante: si va da forme che evolvono nell'arco di pochi mesi (ad es. la glomerulonefrite rapidamente progressiva) a forme che rimangono stabili per molti anni senza arrivare mai all'uremia terminale (*figura 1.2*).^{6,7}

Indipendentemente dalla nefropatia di base, nella malattia renale cronica avviene un progressivo decremento del numero dei nefroni funzionanti.

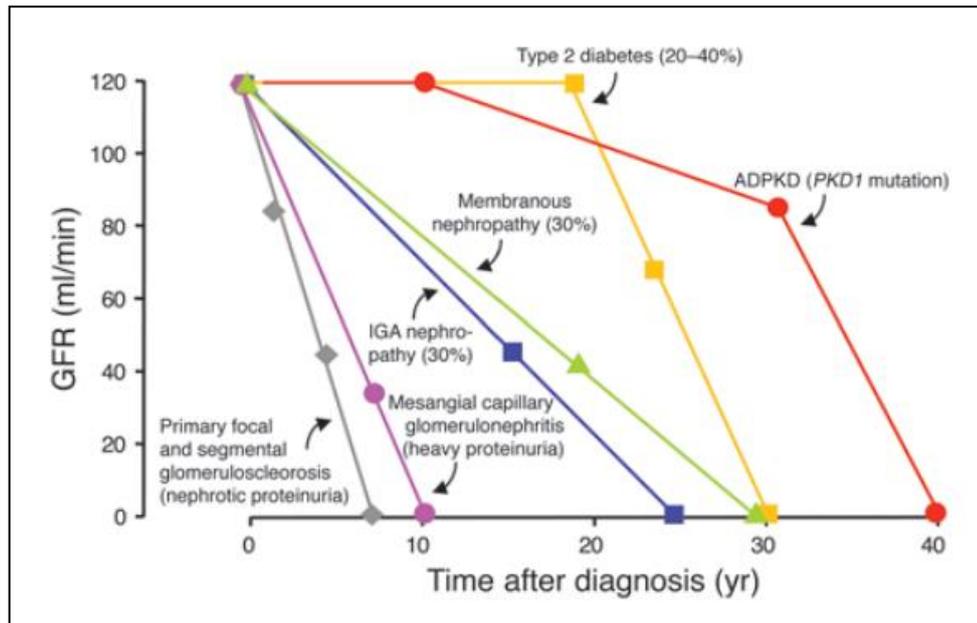


Figura 1.2 *Natura progressiva della malattia renale cronica.*⁶

Nelle fasi iniziali si instaura un meccanismo di compenso che consiste nell'aumento del GFR nei singoli nefroni residui, i quali possono manifestare anche un certo grado di ipertrofia. Questa risposta adattativa è legata principalmente all'azione dell'angiotensina II, che induce una vasocostrizione dell'arteriola efferente glomerulare lasciando per lo più invariato il tono dell'arteriola afferente. La conseguenza è una condizione di ipertensione intraglomerulare che aumenta il GFR del singolo nefrone. Anche i tubuli renali vanno incontro a modificazioni morfo-funzionali che consentono di mantenere il bilancio dell'acqua e dei principali soluti fino agli stadi più avanzati della malattia renale. Questo meccanismo da un lato rappresenta un compenso della riduzione della massa nefronica ma dall'altro determina un sovraccarico di lavoro dei nefroni funzionanti che favorisce la progressione del danno renale. Questa grande capacità di adattamento dei nefroni residui spiega l'assenza di sintomatologia fino a livelli molto ridotti di GFR.^{1,8}

1.3 Quadro clinico

La progressiva riduzione del GFR è responsabile della gran parte delle manifestazioni cliniche e metaboliche dell'insufficienza renale; altri disturbi derivano dalla perdita della funzione endocrina del rene.⁷

Escrezione delle scorie azotate. Nelle fasi iniziali dell'insufficienza renale cronica, i livelli plasmatici di urea e creatinina sono mantenuti nella norma dal compenso funzionale sopra descritto. L'urea deriva dal catabolismo terminale delle proteine nel fegato e la sua produzione è notevolmente influenzata dall'apporto alimentare di proteine. Nel rene, essa è filtrata a livello glomerulare e riassorbita in parte dal tubulo prossimale. Per tali motivi, non è un indice affidabile di funzione renale. La creatinina è filtrata dal glomerulo e, tranne che negli stadi più avanzati di malattia renale, non è riassorbita o secreta dal tubulo. Di conseguenza, la clearance della creatinina è considerata un marker abbastanza affidabile nella valutazione della funzione renale, mentre la creatininemia da sola non basta poiché la concentrazione plasmatica della creatinina inizia a superare il valore soglia del range di normalità (1.2 mg/dl) solo quando il GFR si riduce a meno del 60% del valore di riferimento.⁹

Bilancio idrico. Nell'insufficienza renale iniziale e moderata si ha un difetto di concentrazione delle urine secondario all'iperfunzione dei nefroni residui, in quanto il maggiore carico di scorie azotate eliminate determina, per effetto osmotico, un aumentato afflusso di liquidi nel lume tubulare. Ciò provoca poliuria con nicturia ed eliminazione di urine ipostenuriche. Generalmente il bilancio idrico è mantenuto fino a una fase avanzata di insufficienza renale. Al contrario, nell'insufficienza renale terminale i reni non sono più in grado di smaltire efficacemente l'acqua introdotta, con conseguente ritenzione idrica che si manifesta clinicamente con edemi declivi.

Bilancio salino. Se il paziente assume quantità moderate di cloruro di sodio (NaCl) con la dieta, l'eliminazione renale del Na^+ si mantiene adeguata anche negli stadi più avanzati di insufficienza renale, grazie all'incremento dell'escrezione frazionata del Na^+ a livello dei nefroni residui funzionanti e iperfiltranti. Per quanto riguarda la potassiemia, essa in genere è mantenuta nella norma fino a stadi avanzati di malattia renale. In fase uremica, il bilancio del potassio non è più mantenuto per cui questo elettrolita, derivante dal catabolismo delle proteine endogene e dall'apporto alimentare, tende ad accumularsi. L'iperpotassiemia è una manifestazione clinica importante dell'insufficienza renale perché può indurre aritmie cardiache anche mortali; per tale motivo, un'iperpotassiemia grave può rappresentare un'indicazione alla terapia dialitica in urgenza nelle fasi più avanzate di malattia.⁷

Equilibrio acido-base. Le valenze acide (ioni idrogeno, H^+) derivano principalmente dal catabolismo delle proteine. Gli ioni H^+ sono eliminati dal rene sotto forma di fosfati (acidità titolabile) o mediante la formazione di ioni NH_4^+ (acidità non titolabile). Inoltre, il rene contribuisce a mantenere l'equilibrio acido-base attraverso il riassorbimento dei bicarbonati a livello del tubulo prossimale. Quando il GFR si riduce al di sotto di 30-40 ml/min, si verifica una riduzione dell'eliminazione degli ioni H^+ e del riassorbimento dei bicarbonati. Si instaura pertanto una progressiva acidosi metabolica che inizialmente è compensata attraverso l'iperpnea, che consente l'eliminazione di acidi volatili sotto forma di CO_2 . Nell'insufficienza renale avanzata la bicarbonatemia si riduce notevolmente e l'eccesso di valenze acide è tamponato dall'osso con mobilizzazione di calcio e fosfati.^{7,10}

Metabolismo calcio/fosforo. I pazienti con compromissione progressiva della funzione renale sviluppano comunemente alterazioni del metabolismo osseo e minerale definite in passato con l'espressione "osteodistrofia renale" e, secondo le più recenti linee guida

internazionali K-DIGO, con l'acronimo CKD-MBD (chronic kidney disease - mineral bone disease). Si tratta di una sindrome caratterizzata da anomalie del metabolismo minerale e osseo con conseguenti alterazioni della morfologia e della resistenza dell'osso, alto rischio di fratture ossee e formazione di calcificazioni vascolari o di altri tessuti molli.^{11,12} Dal punto di vista biochimico i livelli sierici di calcio, fosforo, paratormone e vitamina D sono spesso al di fuori del range fisiologico.¹³ Il fosfato sierico aumenta solo negli stadi più avanzati della malattia renale cronica ma le anomalie cliniche cominciano a verificarsi precocemente quando molteplici meccanismi, come l'aumento dei livelli ematici degli ormoni fosfaturici FGF23 (fibroblast growth factor 23) e paratormone, cercano di compensare la progressiva riduzione della capacità da parte del rene di eliminare il fosforo con le urine.¹⁴ Un ruolo significativo nella fisiopatologia della CKD-MBD è svolto anche da klotho, un corecettore tissutale di FGF23 che tende a ridursi con il declino della funzione renale.¹⁵ La ridotta espressione di klotho rappresenta probabilmente la prima alterazione a verificarsi e anche il fattore responsabile della progressiva resistenza periferica all'FGF23,¹⁶ prodotto dagli osteoblasti e dagli osteociti. Di conseguenza, i livelli sierici di quest'ultimo aumentano. Inizialmente, questo è un meccanismo compensatorio che ha lo scopo di indurre fosfaturia; tuttavia, con il tempo, l'aumento di FGF23 finisce per contribuire alla patogenesi della CKD-MBD perché inibisce l'attività dell'1 α -idrossilasi a livello renale, riducendo in tal modo l'espressione di 1,25-diidrossivitamina D₃. Le conseguenze sono: iperparatiroidismo secondario, livelli sierici alterati di fosforo e calcio, aumentato rimodellamento osseo, calcificazioni vascolari e ulteriore produzione di FGF23 (*figura 1.3*).¹⁷ Inoltre, alti valori di FGF23 costituiscono un fattore di rischio importante per malattia cardiovascolare perché questa molecola è stata associata a ipertrofia ventricolare sinistra, attivazione del sistema renina-angiotensina, aumentato

riassorbimento di sodio nei tubuli distali renali con conseguente ritenzione di sodio ed espansione del volume, aumento dei markers di infiammazione e stress ossidativo.¹⁸

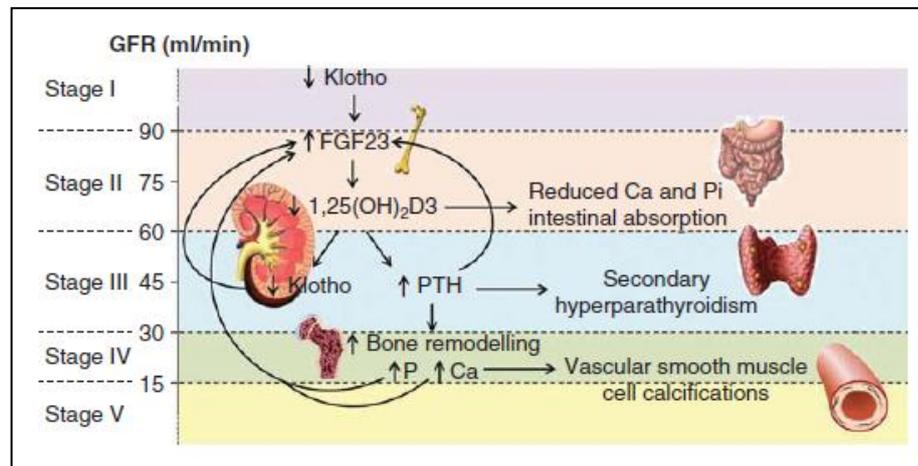


Figura 1.3 Fisiopatologia della CKD-MBD (chronic kidney disease - mineral bone disease) in base al valore di GFR e allo stadio di malattia renale. I dati più recenti della letteratura suggeriscono che la prima alterazione sia rappresentata da una riduzione dell'espressione di klotho. Ciò determina una progressiva resistenza periferica all'FGF23 (fibroblast growth factor 23) e un aumento dei suoi livelli sierici. Inibendo l' α -idrossilasi, FGF23 riduce la produzione di 1,25-diidrossivitamina D3 [1,25(OH)₂D₃] con conseguente iperparatiroidismo secondario, aumentato rimodellamento osseo, aumento dei livelli sierici di fosforo e calcio, calcificazioni delle cellule muscolari lisce vascolari e ulteriore aumento dell'espressione di FGF23.¹⁷

Produzione di eritropoietina. Nei pazienti con malattia renale cronica progressiva è comune il riscontro di un'anemia normocromica normocitica che riconosce una patogenesi multifattoriale.^{19,20} Una delle cause principali è rappresentata da un'adeguata produzione dell'ormone eritropoietina da parte del rene. Altre cause includono: inibizione dell'eritropoiesi dovuta all'accumulo di tossine uremiche, ridotta sopravvivenza degli eritrociti circolanti, deficit di ferro, malnutrizione, infiammazione, deficit di folati e/o vitamina B12, alterazioni del metabolismo del ferro, stress ossidativo, perdite ematiche gastrointestinali croniche, iperparatiroidismo secondario, perdite ematiche durante le sedute emodialitiche nei pazienti uremici in trattamento sostitutivo.^{21,22}

1.4 Trattamento

Il trattamento dell'insufficienza renale cronica consiste nell'adozione di misure conservative che mirano a ritardare la progressione del danno renale e a controllare le alterazioni cliniche e metaboliche secondarie alla perdita progressiva della funzione dell'organo, fino a quando il valore del GFR si mantiene al di sopra di 10 ml/min e quindi adeguato a mantenere una condizione di omeostasi sufficiente.

Quando il GFR scende al di sotto di tale soglia è, in genere, necessario ricorrere alla terapia sostitutiva della funzione renale mediante trapianto di rene, emodialisi extracorporea o dialisi peritoneale.

1.4.1 Terapia conservativa

La terapia conservativa dell'insufficienza renale consiste in un approccio integrato tra terapia farmacologica, modifiche dello stile di vita e terapia nutrizionale.

Uno degli obiettivi principali è la riduzione dell'apporto proteico per limitare la formazione di cataboliti azotati e quindi ridurre l'iperfiltrazione a livello dei nefroni residui funzionanti. Una diminuzione dell'introito proteico consente anche di ridurre il sovraccarico di sodio e volume, l'iperpotassiemia, l'iperfosforemia e l'acidosi metabolica. Nei pazienti con insufficienza renale cronica stadio 3A-3B senza sindrome nefrosica è consigliabile un apporto proteico di 0.8 g/kg/die; nelle fasi più avanzate (stadi 4-5) l'apporto proteico dovrebbe essere ridotto a 0.6 g/kg/die. Per mantenere un introito calorico adeguato (30-35 kcal/kg/die), e quindi evitare lo sviluppo di un quadro di malnutrizione, la quota rappresentata dai grassi polinsaturi e dai carboidrati non processati deve essere aumentata.^{1,7}

E' necessario inoltre limitare l'introito alimentare di fosfati, riducendo l'uso di cibi che ne contengono una quantità maggiore (latte, latticini, alimenti di origine animale). Oltre alle raccomandazioni dietetiche, sono disponibili molti farmaci per il trattamento della CKD-MBD nei pazienti in terapia conservativa e/o sostitutiva della funzione renale: steroli della vitamina D (calcitriolo, colecalciferolo, ergocalciferolo), analoghi della vitamina D attiva (paracalcitolo, alfacalcidolo), calciomimetici (cinacalcet) e chelanti del fosforo.¹³

Nelle fasi più avanzate dell'insufficienza renale è necessario anche uno stretto controllo dell'introduzione di potassio (principalmente contenuto in frutta e verdura), associato se necessario all'uso di resine (es. sodio polistirensolfonato) che chelano il potassio alimentare nell'intestino favorendone l'eliminazione con le feci.

In presenza di acidosi metabolica si dovrà ricorrere alla somministrazione di bicarbonato di sodio, per via orale o endovenosa in base all'entità dell'alterazione dell'equilibrio acido-base.

Nei pazienti con funzione renale compromessa è frequente anche la necessità di consigliare una restrizione dell'assunzione di sodio e liquidi e l'uso di diuretici e di farmaci antiipertensivi.^{7,23}

Inoltre, spesso è presente un'anemia normocromica normocitica che richiede la somministrazione di agenti stimolanti l'eritropoiesi (eritropoietina ricombinante umana) associati alla supplementazione di ferro e folati.^{20,24}

1.4.2 Terapia sostitutiva

Trapianto di rene. Consiste nell'impiantare nell'organismo di un paziente uremico cronico un rene asportato chirurgicamente da un soggetto donatore deceduto o vivente. Rappresenta la vera e completa sostituzione della funzione renale ma non tutti i pazienti

sono eleggibili. Esistono, infatti, delle controindicazioni assolute e relative (*tabella 1.3*) in gran parte correlate alla necessità di assumere una terapia immunosoppressiva.

Tabella 1.3 Controindicazioni al trapianto di rene.

Assolute	Relative
<ul style="list-style-type: none"> • Tumori recenti o metastatici • Infezioni croniche o in fase attiva non bonificabili (eccetto HCV, HBV, HIV) • Gravi patologie a carico di altri organi (malattie polmonari croniche, cardiopatie croniche e progressive, vasculopatie, ecc) • Assenza di compliance verificata in precedenti trapianti • Casi di nefropatie a rischio molto elevato di recidiva rapidamente “destruente” 	<ul style="list-style-type: none"> • Età avanzata • Ossalosi • Disabilità psichica • Obesità • Malattia di base a possibile rischio di recidiva • Precedenti trapianti falliti • Iperimmunizzazione • Anamnesi positiva per pregressa neoplasia

Emodialisi. Si tratta di una terapia sostitutiva della funzione renale in cui il processo depurativo avviene a livello di un circuito extracorporeo mediante processi fisici che includono l’ultrafiltrazione, la diffusione e la convezione. L’emodialisi sarà trattata dettagliatamente nel Capitolo 2.

Dialisi peritoneale. Questo tipo di dialisi, che si effettua presso il domicilio del paziente, usa come membrana dializzante il peritoneo e prevede l’inserimento di un catetere di Tenckhoff nella cavità peritoneale (*figura 1.4*). La depurazione avviene essenzialmente per diffusione con passaggio dei soluti secondo gradiente di concentrazione tra il compartimento ematico, formato dalla fitta rete capillare peritoneale, e la soluzione di dialisi (dialisato), che ha una composizione nota ed è periodicamente introdotta nella cavità peritoneale. L’ultrafiltrazione è resa possibile dall’elevato gradiente osmotico dovuto alla presenza di glucosio o di altri soluti osmotici nel dialisato. La complicanza più temibile e frequente è rappresentata dalla peritonite batterica o più raramente fungina, per cui il paziente deve essere addestrato a eseguire adeguatamente le manovre di connessione e disconnessione necessarie per far

avvenire gli scambi. Altre complicanze comprendono: ernie addominali, infezione dell'emergenza cutanea del catetere, iperglicemia, malnutrizione proteica, peritonite sclerosante incapsulante.

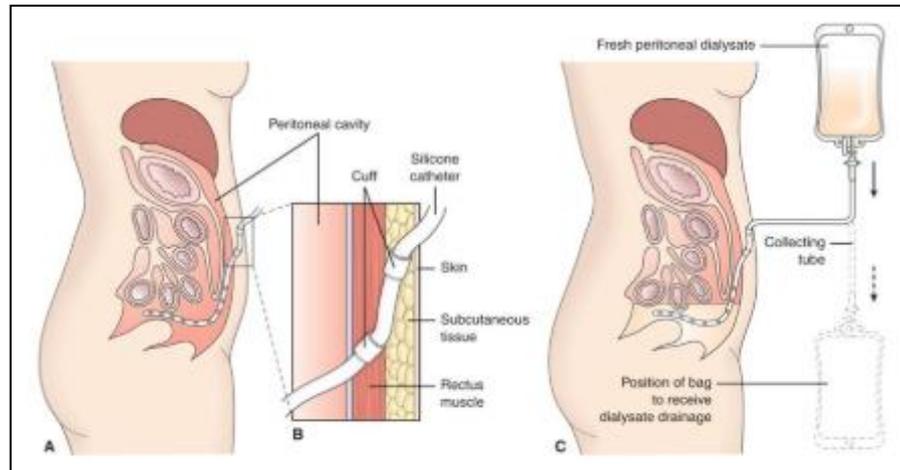


Figura 1.4 *Catetere di Tenckhoff e meccanismo di funzionamento della dialisi peritoneale.*

Controindicazioni alla dialisi peritoneale includono: riduzione della superficie del peritoneo per aderenze; eccesso di peso corporeo; infezioni, soprattutto di organi addominali; presenza di colostomia o urostomia; terapia immunosoppressiva; eccessivo ingombro addominale nel caso di reni policistici; comunicazione peritoneo-pleurica; ernie addominali non operabili; intervento chirurgico addominale avvenuto da meno di due mesi; scarsa compliance e/o assenza di un caregiver in grado di supportare il paziente nel percorso di cura.¹

CAPITOLO 2

L'emodialisi

La dialisi consente la rimozione dei prodotti finali del catabolismo azotato e dei fluidi in eccesso ed è in grado di correggere le alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base tipiche dell'uremia. Tutto questo può avvenire perché il sangue entra in contatto mediante una membrana semipermeabile con il bagno di dialisi, una soluzione di acqua purificata con concentrazioni note di sodio, potassio, magnesio, calcio, cloruro, glucosio e bicarbonato o acetato. I due fluidi si muovono controcorrente (*figura 2.1*) e la membrana che separa i due compartimenti consente il passaggio di acqua e soluti in entrambe le direzioni secondo i principi fisici fondamentali della dialisi: ultrafiltrazione, diffusione, convezione e osmosi, cui si aggiunge l'adsorbimento di alcune molecole sulla superficie della membrana.

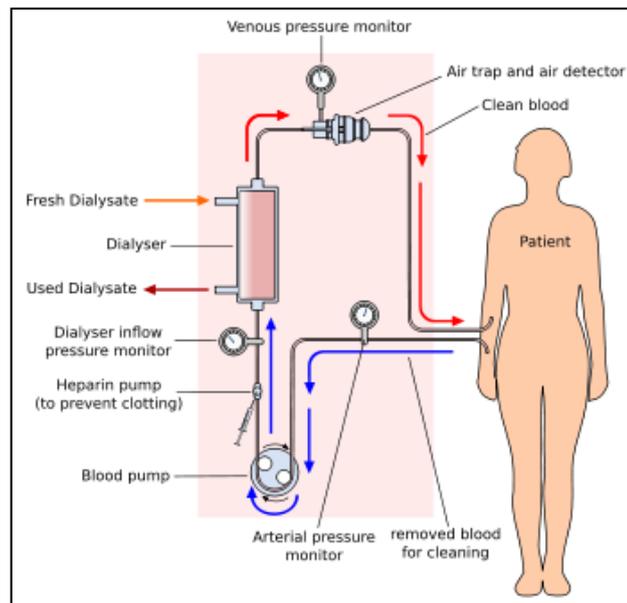


Figura 2.1 Rappresentazione schematica del meccanismo di funzionamento dell'emodialisi.

Negli ultimi decenni, la dialisi è andata incontro a un'evoluzione tecnologica notevole e oggi i nefrologi hanno la possibilità di assicurare trattamenti dialitici efficaci e scarsamente sintomatici alla maggior parte dei pazienti uremici, sempre più spesso anziani e con plurime comorbidità. Le moderne apparecchiature per dialisi sono caratterizzate dalla presenza di vari dispositivi di sicurezza e biofeedback, sensori a livello delle pompe, monitor di pressione e flusso, rilevatori di aria, sistemi di controllo della pressione arteriosa e della temperatura corporea, sistemi per modificare le concentrazioni dei soluti nel bagno di dialisi, meccanismi di controllo delle caratteristiche del sangue, del flusso ematico, della dose dialitica, sistemi che forniscono informazioni a stazioni di controllo remote e database. Inoltre, le nuove membrane sono altamente biocompatibili e possiedono delle caratteristiche definite che consentono di garantire un'adeguata depurazione.²⁵

2.1 Cenni storici

Il padre dell'emodialisi è considerato lo scozzese Thomas Graham (1805-1869), che scoprì le leggi che regolano la diffusione dei gas e studiò la forza osmotica e la separazione di soluzioni con la dialisi introducendo il concetto di “membrana semipermeabile”.^{26,27}

Nel 1914 Abel, Rowntree e Turner presentarono degli apparecchi, che chiamarono “reni artificiali”, che utilizzavano tubi di celloidina e con cui iniziarono ad applicare il principio di diffusione per la rimozione di sostanze dal sangue di animali da esperimento (*figura 2.2*).²⁸ Come anticoagulante si usava l'irudina, la cui fornitura però durante la prima guerra mondiale fu limitata. Pertanto, questi scienziati furono costretti ad abbandonare tale campo di indagine e l'uso potenziale del rene artificiale nell'Uomo.^{29,30}

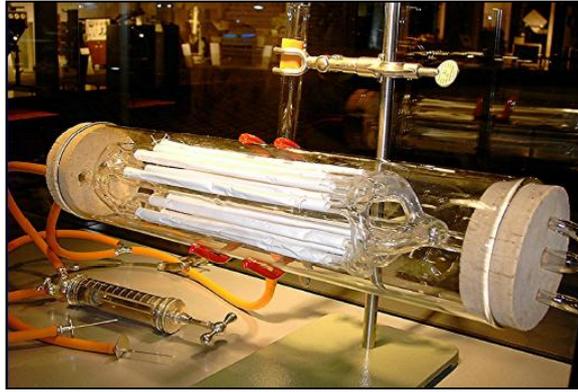


Figura 2.2 Il primo “rene artificiale” progettato e realizzato da Abel, Rowntree e Turner.²⁸

La prima emodialisi su un essere umano fu eseguita da Georg Haas (1886-1971) nel 1924. Il trattamento durò circa 15 minuti utilizzando tubi di celloidina come Abel e, come accesso vascolare, delle cannule inserite nell’arteria radiale sinistra e nella vena ante cubitale. Haas dializzò altri pazienti negli anni successivi usando come anticoagulante sempre l’irudina, ma gli effetti terapeutici ottenuti non furono rilevanti a causa della breve durata della dialisi, del basso flusso di sangue e dei piccoli volumi di dialisato utilizzati.³¹ Successivamente, l’irudina fu sostituita dall’eparina e i tubi di celloidina da quelli di cellophane (foglio di acetato di cellulosa).

Durante la seconda guerra mondiale, Willem Johan Kolff sviluppò il rene artificiale a tamburo rotante (*figura 2.3*) con l’aiuto dell’ingegnere Hendiik Berk.

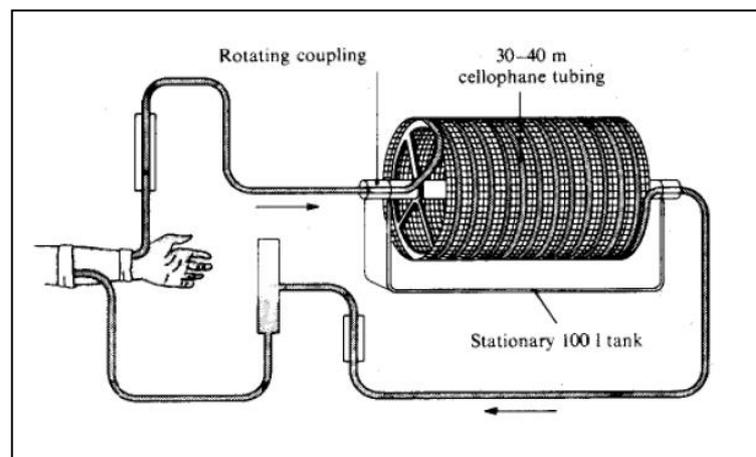


Figura 2.3 Rene artificiale a tamburo rotante.

Nel 1945 Kolff riuscì a dializzare con successo una donna di 67 anni con insufficienza renale acuta, correggendo i valori di azotemia e potassiemia e consentendo, alcuni giorni dopo, il recupero completo della funzione renale.

Nel 1955 in Italia Dogliotti, Battezzati e Taddei misero a punto un nuovo tipo di rene artificiale formato da tre tamburi immersi in un bagno di dialisi.³²

2.2 Principi teorici e fisici

I principi fisici su cui si basa la terapia dialitica extracorporea comprendono: ultrafiltrazione, diffusione, convezione, osmosi e adsorbimento.

2.2.1 Ultrafiltrazione

L'ultrafiltrazione (*figura 2.4*) consiste nel passaggio o nel trasporto di acqua plasmatica (solvente, privo di cellule e colloidi) attraverso una membrana semipermeabile mediante la creazione di una diversa pressione idrostatica tra i compartimenti sangue (pressione positiva) e dialisato/ultrafiltrato (pressione negativa), generata da pompe della macchina di dialisi.

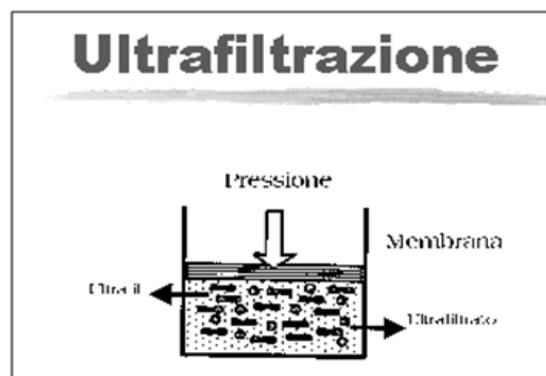


Figura 2.4 *Rappresentazione schematica del processo di ultrafiltrazione.*

Oltre all'ultrafiltrazione indotta dall'azione delle pompe, all'interno del filtro esiste anche un'ultrafiltrazione naturale definita "interna" che ha origine dalla pressione positiva esistente nel compartimento ematico, quest'ultima dovuta alla resistenza al flusso determinata dal dializzatore, alla viscosità del sangue e alla pressione artero-venosa del paziente.

Il flusso di ultrafiltrazione (Q_{uf}) dipende dalle caratteristiche della membrana e dal gradiente di pressione:

$$Q_{uf} = K_{uf} \times \Delta P$$

dove K_{uf} è il coefficiente di permeabilità idraulica della membrana e ΔP è la pressione trans-membrana (transmembrane pressure o TMP). La TMP si calcola secondo la seguente formula:

$$TMP = \frac{(P_{B_in} + P_{B_out})}{2} - \frac{(P_{D_in} + P_{D_out})}{2} - P_{onc}$$

dove P_{B_in} e P_{B_out} sono le pressioni dal lato sangue rispettivamente in ingresso e in uscita del filtro, P_{D_in} e P_{D_out} sono le pressioni dal lato dializzato in ingresso e in uscita del filtro e P_{onc} è la pressione osmotica esercitata dai soluti.³³

2.2.2 Diffusione e convezione

La diffusione e la convezione sono responsabili del movimento di soluti attraverso la membrana dialitica (*figura 2.5*).

La diffusione è un processo in cui le molecole si muovono in modo random in tutte le direzioni. Statisticamente, questo movimento risulta nel passaggio di soluti dal compartimento a maggiore concentrazione a quello a minore concentrazione. Oltre che dal gradiente di concentrazione ($\Delta c = C1-C2$), che rappresenta la "forza motrice" (*driving force*), il flusso diffusivo di soluto attraverso una membrana semipermeabile

dipende dal coefficiente di permeabilità della membrana, dalla sua superficie e dal suo spessore. In particolare, questo processo segue la prima legge di Fick sulla diffusione secondo cui il flusso di diffusione (J) per unità d'area (A) è proporzionale al gradiente di concentrazione (Δc) secondo la seguente relazione:

$$J/A = -D \times \Delta c / \Delta x$$

dove D è il coefficiente di diffusione di un singolo soluto e dipende dall'interazione tra la singola molecola e la membrana e Δx è la distanza tra i due compartimenti, che approssimativamente corrisponde allo spessore della membrana che il soluto deve attraversare.³⁴

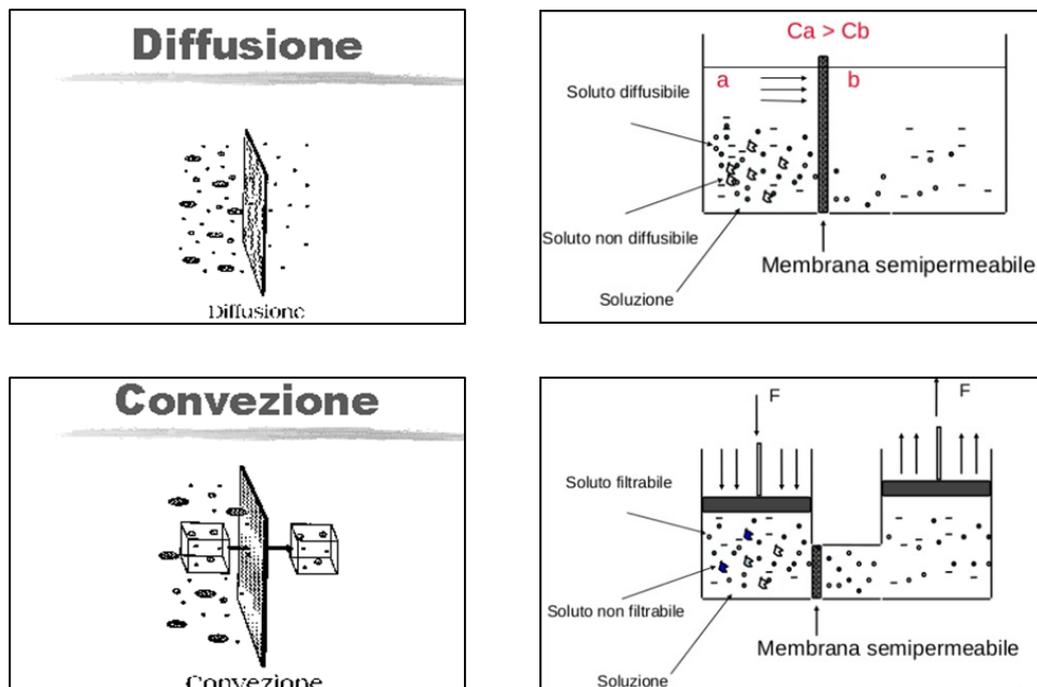


Figura 2.5 Rappresentazione schematica dei processi di diffusione e convezione.

Nella convezione, le molecole sono rimosse perché trascinate dal movimento dei fluidi a causa dell'ultrafiltrazione; l'acqua e gli elettroliti che devono essere rimpiazzati sono quindi aggiunti al sangue prima (pre-diluzione) o dopo (post-diluzione) il filtro. Grazie a questo processo le tossine uremiche con più alto peso molecolare (fino a

15000-20000 Da) possono essere rimosse efficacemente. Il flusso netto di soluto che attraversa la membrana per convezione è regolato dalla seguente relazione:

$$J_{\text{conv}} = SC \times Q_{\text{UF}} \times C_s = SC \times K_{\text{UF}} \times A \times \text{TMP} \times C_s$$

dove J_{conv} è il flusso (in massa) convettivo del soluto considerato, SC è il coefficiente di *sieving* (setacciamento), Q_{UF} è la portata di ultrafiltrazione, C_s è la concentrazione del soluto nell'acqua plasmatica, K_{UF} è il coefficiente di ultrafiltrazione, A è l'area di superficie del dializzatore e TMP è la pressione transmembrana.

2.2.3 Osmosi

Per osmosi si intende il trasporto del solvente attraverso una membrana semipermeabile dal lato a contatto con la soluzione diluita al lato a contatto con la soluzione concentrata; la forza motrice è rappresentata dalla differenza di potenziale chimico fra le soluzioni in ciascun lato della membrana. In questo processo, se i pori della membrana sono abbastanza piccoli da non essere attraversati dai soluti ma consentono il passaggio del solvente, si instaura una differenza di pressione osmotica che induce la diffusione del solvente dalla soluzione meno concentrata a quella più concentrata.

2.2.4 Adsorbimento

Alcuni peptidi e proteine possono essere eliminati anche mediante adsorbimento sulla membrana dialitica. Si tratta di un processo in cui molecole dissolte nel plasma o nel sangue si legano alla struttura della membrana o ad altre sostanze adsorbenti come carbone, resine o gel. Le caratteristiche che influenzano l'interazione chimico-fisica tra molecola e membrana sono specifiche per ogni molecola (ad es. dimensioni, carica e struttura) e per ogni tipo di membrana (ad es. porosità, composizione, idrofobicità,

eterogeneità, potenziale di superficie). L'adsorbimento consente di rimuovere sostanze dannose per il paziente, come la beta-2-microglobulina, ma determina un ingombro sterico che può ridurre i flussi di diffusione e convezione.³³

2.3 Membrane

Il principale fattore da cui dipendono i risultati ottenuti con la terapia sostitutiva renale extracorporea è la membrana artificiale contenuta nel filtro emodializzatore, attraverso le sue proprietà di clearance e biocompatibilità. Durante la procedura di dialisi extracorporea le membrane rimuovono i fluidi in eccesso e ritengono i soluti provenienti dal sangue uremico. Tuttavia, la rimozione di soluti da parte della membrana non è specifica. Se la rimozione intenzionale di sostanze tossiche ha un'azione benefica per il paziente, può anche verificarsi una perdita indesiderata di componenti plasmatici vitali in base alle caratteristiche fisico-chimiche della membrana. Le proteine sono il principale esempio di questa dicotomia depurazione/deplezione durante la dialisi extracorporea. L'identificazione di soluti a medio-alto peso molecolare potenzialmente tossici, incluse molte proteine^{35,36} e molecole legate a proteine,³⁷ ha portato allo sviluppo di membrane più permeabili al fine di migliorare la morbilità e la mortalità dei pazienti in dialisi.^{38,39} Tuttavia, accanto alla maggiore rimozione di soluti a medio-alto peso molecolare può verificarsi la perdita di proteine importanti per la salute del paziente come l'albumina, la transferrina o la vitamin D-binding protein. La rimozione di proteine plasmatiche durante la dialisi può verificarsi non solo per diffusione e/o convezione nel fluido di dialisi ma anche per adsorbimento sul materiale della membrana.

Un altro concetto molto importante relativo alle membrane dei filtri di dialisi è la loro biocompatibilità. Una membrana è tanto più biocompatibile quanto minore è la reazione

infiammatoria che induce. In particolare, una membrana biocompatibile: non stimola l'attività del complemento, della callicreina o delle cellule del sistema immunitario; interagisce in misura minima con le proteine; non attiva la trombogenesi.

Le membrane possono essere costituite da cellulosa, cellulosa modificata oppure da materiali sintetici (*tabella 2.1*). Nella pratica clinica sono sempre più utilizzate membrane completamente sintetiche, che sono più biocompatibili.

Tabella 2.1 *Composizione delle membrane dialitiche.*⁴⁰

	Materiale	Altre denominazioni
Cellulosa	Cuprammonio di rayon Cuprammonio di cellulosa Cellulosa rigenerata	Cuprophane
Cellulosa modificata o sostituita	Materiale cellulosico-sintetico Acetato di cellulosa Diacetato di cellulosa Triacetato di cellulosa Idrato di cellulosa	Hemophan Dicea, Diaphan
Composto sintetico	Polisulfone Poliacrilnitrile Polimetilmetacrilato Poliamide Policarbonato	Biosulfane, PS, Helixone PAN, AN69, SPAN PMMA Polyflux Gambrane

In funzione del valore del coefficiente di ultrafiltrazione (K_{UF}), i filtri possono essere classificati in:

- filtri ad alto flusso (high-flux) se il K_{UF} è superiore a 20 ml/h/mmHg;
- filtri a basso flusso (low-flux) se il K_{UF} è inferiore a 20 ml/h/mmHg.

Alcuni filtri hanno un K_{UF} maggiore di 50 ml/h/mmHg e sono particolarmente adatti a trattamenti convettivi o diffusivo-convettivi. In questo caso, il liquido e i soluti vitali eliminati in modo forzato devono essere reintegrati per riequilibrare il bilancio idrico.

Le membrane cellulosiche sono low-flux. Le membrane di cellulosa modificata possono essere low- o high-flux, biocompatibili (triacetato di cellulosa) o non

biocompatibili (acetato di cellulosa). Anche le membrane sintetiche possono essere sia low- sia high-flux ma sono tutte biocompatibili.

2.4 Tecniche dialitiche

I processi fisici dell'osmosi e dell'adsorbimento avvengono in tutti i tipi di trattamento emodialitico. Diffusione e convezione possono essere presenti singolarmente o in combinazione e, in base a questo, esistono diversi tipi di metodiche dialitiche:

- meccanismo diffusivo: *Emodialisi standard* (HD), *Emodialisi high-flux* (High-flux HD);
- meccanismo esclusivamente convettivo: *Emofiltrazione* (HF);
- meccanismo misto diffusivo-convettivo: *Emodiafiltrazione* (HDF), *Acetate-free biofiltration* (AFB), *Emodiafiltrazione con reinfusione endogena* (HFR).

2.4.1 Emodialisi standard (HD)

E' la tecnica di dialisi extracorporea più semplice, economica e diffusa per il trattamento dei pazienti uremici. Si basa su un meccanismo di trasporto puramente diffusivo, pertanto le molecole in grado di attraversare la membrana si muovono nell'emodializzatore secondo un gradiente di concentrazione tra i compartimenti sangue e dialisato. Il movimento di soluti può avvenire in entrambe le direzioni: i soluti quali l'urea o la creatinina diffondono dal sangue, dove la loro concentrazione è elevata, al bagno di dialisi, dove sono assenti; gli elettroliti come il sodio, il potassio, il calcio e il tampone bicarbonato presenti nel liquido di dialisi in concentrazioni note e modificabili diffondono tra i due compartimenti tendendo a equilibrarsi (*figura 2.6*). Il sangue e il liquido di dialisi fluiscono in controcorrente l'uno rispetto all'altro per accentuare il

gradiente di concentrazione in ogni punto del filtro e favorire la depurazione. In questa metodica è presente anche la filtrazione interna descritta precedentemente, che è trascurabile se si utilizzano filtri *low-flux* (come avviene nell'emodialisi standard) e più evidente se si usano filtri *high-flux*.

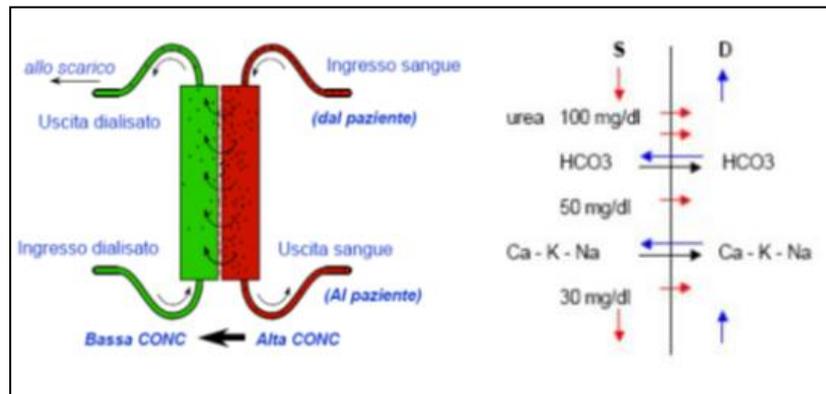


Figura 2.6 Schema del meccanismo di funzionamento dell'emodialisi standard, che si basa sul trasporto diffusivo dei soluti.

La diffusione dei soluti dipende dalla solubilità in acqua, dalla carica, dalla struttura molecolare e soprattutto dal peso molecolare. I soluti a basso peso molecolare (< 500 Da; es. creatinina, urea, fosforo, sodio, potassio, acido urico, glucosio) sono rimossi principalmente per diffusione. I soluti a medio peso molecolare (> 500 Da, < 15000 Da; es. beta-2-microglobulina) sono eliminati essenzialmente mediante convezione, la diffusione riesce a rimuoverle solo se il cut-off della membrana è maggiore delle dimensioni dei soluti. Pertanto, le sostanze a medio e alto peso molecolare non sono rimosse in corso di trattamento con emodialisi standard. I soluti ad alto peso molecolare sono > 15000 Da. Tra di essi vi è l'albumina, che ha un peso di 55000-60000 Da e, data la sua importanza biologica, non deve essere eliminata. Pertanto, il cut-off di molte membrane è fissato in funzione di questo.

2.4.2 Emodialisi high-flux (High-flux HD)

E' una tecnica emodialitica in cui si usano filtri con K_{UF} maggiore di 20 ml/h/mmHg. Questa caratteristica accentua il processo di ultrafiltrazione interna determinando un effetto convettivo che si aggiunge al meccanismo diffusivo e rende la metodica capace di rimuovere anche sostanze a medio peso molecolare come la beta-2-microglobulina. E' stato, infatti, osservato che le metodiche di emodialisi che utilizzano membrane high-flux sono in grado di rimuovere questa molecola in misura simile all'emofiltrazione o all'emodiafiltrazione.⁴¹

2.4.3 Emofiltrazione (HF)

Questa metodica consente di depurare il sangue esclusivamente attraverso il processo di convezione, vale a dire per trascinamento insieme all'acqua dei soluti di piccole e medie dimensioni, fino al cut-off della membrana. Richiede un'elevata pressione idrostatica su una membrana sintetica ad alta permeabilità idraulica e alto K_{UF} e non prevede l'uso del bagno di dialisi (figura 2.7).

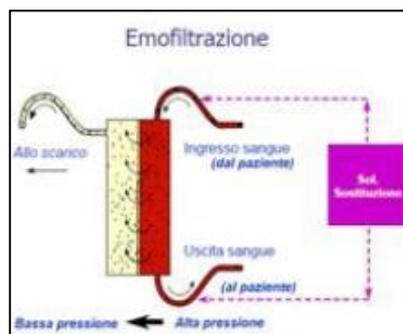


Figura 2.7 Meccanismo di funzionamento dell'emofiltrazione.

Con questo meccanismo sono rimossi grandi volumi di ultrafiltrato che devono essere reintegrati attraverso la "reinfusione", prima (pre-diluizione) o dopo il filtro (post-diluizione), di un liquido di sostituzione sterile e apirogeno contenente sodio, potassio, cloro, ioni bivalenti e sostanza tampone in concentrazioni controllate e modificabili. La

reinfusione in pre-diluizione migliora le prestazioni dell'emofiltro riducendo l'ematocrito e la viscosità e, quindi, il rischio della formazione di coaguli nelle membrane; tuttavia, la clearance di ogni singola molecola è più bassa. Al contrario, la reinfusione in post-diluizione consente clearance superiori ma aumenta il rischio di coagulazione all'interno del filtro perché il sangue è più concentrato.

Mentre l'emofiltrazione è molto efficace nell'eliminazione di molecole di dimensioni medio-grandi, non lo è altrettanto nella rimozione delle piccole molecole essendo quest'ultima limitata dal volume di ultrafiltrato che si può ottenere. In questo caso, il raggiungimento di un Kt/V adeguato richiederebbe elevati volumi di reinfusione e, quindi, un aumento dei costi e della durata del trattamento.⁴²

2.4.4 Emodiafiltrazione (HDF)

Questa tecnica combina la dialisi diffusiva con grandi quantità di ultrafiltrato sfruttando sia la diffusione sia la convezione per la rimozione dei soluti (*figura 2.8*). L'ultrafiltrazione di acqua plasmatica è maggiore di quella corrispondente alla perdita di peso voluta, pertanto una parte dell'ultrafiltrato che si forma deve essere reintegrata mediante un liquido di sostituzione ultrapuro a concentrazione nota di elettroliti che, anche in questo caso, può essere reinfuso prima o dopo il filtro; alcuni filtri permettono la mid-dilution, ovvero l'inserimento a metà del filtro. Il liquido di sostituzione è reso sterile e apirogeno grazie al passaggio attraverso ultrafiltri che fanno parte del circuito idraulico delle macchine di dialisi.

Questo tipo di dialisi extracorporea è il risultato di avanzamenti tecnologici notevoli dei monitor di dialisi ma anche dello sviluppo di membrane innovative non più costituite da cellulosa, adeguata per il trasporto diffusivo grazie all'idrofilia e al ridotto spessore ma poco adatta per la convezione a causa della scarsa porosità, ma da materiali

sintetici a struttura mista idrofilica-idrofobica formati da polimeri variamente combinati tra loro (ad es. polisulfone e suoi derivati, poliacrilonitrile, polimetil-metacrilato) per ottenere un'elevata permeabilità idraulica e un maggiore coefficiente di Sieving, mantenendo la capacità di favorire anche la diffusione.⁴³ Inoltre, oggi si ha la possibilità di ottenere il liquido di reinfusione ultrapuro a partire dall'acqua di rete^{44,45} e di utilizzare soluzioni di dialisi altamente biocompatibili grazie alla presenza di tamponi diversi dall'acetato, usato in passato e responsabile di complicanze intradialitiche in quanto coinvolto nella fisiopatologia dell'infiammazione e dell'instabilità cardiovascolare.⁴⁶

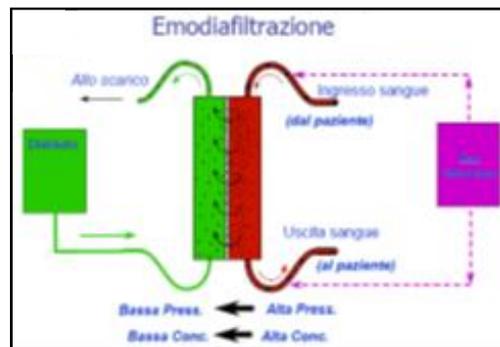


Figura 2.8 *Meccanismo dell'emodiafiltrazione.*

2.4.5 Acetate-free biofiltration (AFB)

La biofiltrazione è una metodica dialitica analoga all'emodiafiltrazione in quanto si basa sia sul trasporto diffusivo sia sul trasporto convettivo; da questa differisce perché prevede la somministrazione di un tampone fisiologico per via endovenosa. Infatti, il bagno di dialisi è completamente privo di sostanze tampone e l'equilibrio acido-base è corretto mediante l'infusione, in post-diluzione, di una soluzione sterile di bicarbonato di sodio.⁴⁷

L'assenza di tampone implica la separazione dei meccanismi di acquisizione e perdita di bicarbonato e consente, pertanto, di calcolare più facilmente la quantità di

bicarbonato data al paziente e di prevedere la sua bicarbonatemia finale. Infatti, a livello del filtro si verifica il passaggio di bicarbonato dal sangue al dialisato per diffusione e convezione, mentre la correzione dell'acidosi metabolica avviene esclusivamente mediante l'infusione di bicarbonato di sodio in post-diluizione. Si raggiunge così uno stato di equilibrio in cui perdita e acquisizione di bicarbonato si equivalgono.⁴⁸

L'utilizzo dell'AFB si associa ad aumentata stabilità cardiovascolare, migliore controllo dell'equilibrio acido-base, migliore biocompatibilità e, nel lungo termine, miglioramento dello stato nutrizionale del paziente come conseguenza della riduzione dello stato infiammatorio.⁴⁹

2.4.6 Emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR)

Nell'emodiafiltrazione, l'aumento del tasso di ultrafiltrazione migliora la clearance convettiva dei soluti. Conseguentemente, sono necessarie quantità considerevoli di liquido di reinfusione, di cui è essenziale garantire la qualità. L'uso di sacche prodotte dalle industrie causa molti problemi di gestione (conservazione, connessioni ripetute) e costi ed espone i circuiti a rischio di contaminazione. Questo giustifica la ricerca tecnologica su sistemi di produzione on-line di soluzioni di reinfusione sterili e ultrapure. Tuttavia, è impossibile garantire in modo assoluto che tali soluzioni siano totalmente sterili e apirogene. Nell'emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR), mediante un filtro a doppia camera, si realizza la produzione di fluido di reinfusione dall'ultrafiltrato del paziente stesso che è rigenerato tramite un letto adsorbente in un circuito chiuso. In particolare, l'HFR comprende tre sistemi di depurazione (*figura 2.9*):

1. convezione, che avviene nel primo settore di un filtro a doppia camera, dotato di membrana di polifenilene high-flux, e porta alla formazione dell'ultrafiltrato;

2. adsorbimento, che ha luogo durante il passaggio on-line dell'ultrafiltrato attraverso una cartuccia di resina stirenica idrofobica caratterizzata da un'affinità elevata per molte sostanze uremiche a medio-alto peso molecolare; questo processo purifica l'ultrafiltrato che successivamente viene reimpresso nel circuito ematico in corrispondenza di una porta tra primo e secondo settore del filtro;
3. diffusione, che si verifica nel secondo settore del filtro dove è presente una membrana di polifenilene low-flux.⁵⁰

La fase di convezione-adsorbimento non contribuisce alla rimozione dei fluidi poiché la quantità di ultrafiltrato è esattamente uguale a quella reinfusa.

Questo meccanismo elimina i problemi di sterilità e al contempo dà la possibilità di reinfondere sostanze utili come il bicarbonato e gli aminoacidi essenziali e a catena ramificata. Studi hanno dimostrato una riduzione nella perdita di molecole fisiologiche, un'alta biocompatibilità e un'azione globale contro i fattori della cosiddetta sindrome MIA (malnutrizione, infiammazione e aterosclerosi).^{51,52}

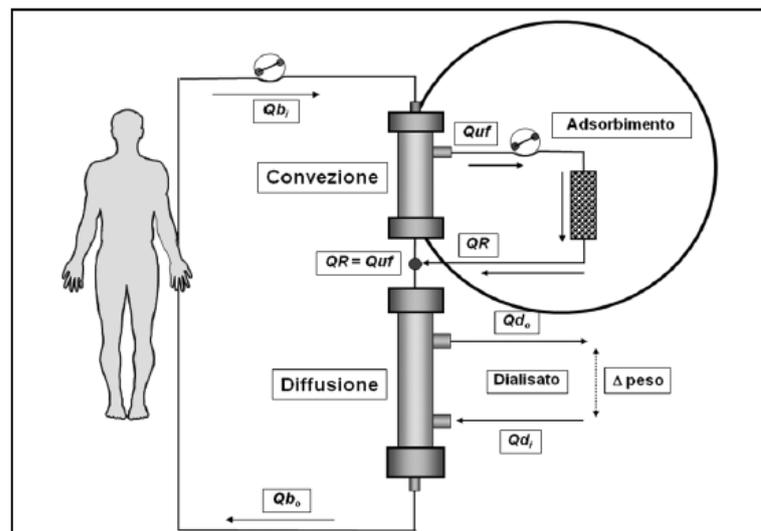


Figura 2.9 Processi di depurazione nell'emodiafiltrazione con reinfusione endogena.⁴⁸

2.5 Adeguatezza dialitica

L'adeguatezza dialitica può essere definita come la dose emodialitica che determina la sopravvivenza e il benessere del paziente. Gli elementi fondamentali da monitorare sono due:

1) *Urea Kinetic Modeling (Kt/V)*

Il Kt/V esprime la dose di dialisi. *K* indica la clearance dell'urea, *t* il tempo di dialisi in minuti e *V* il volume di distribuzione dell'urea in proporzione al volume dell'acqua corporea. Le linee guida NKF-DOQI e le linee guida SIN consigliano di calcolare il Kt/V almeno una volta al mese e più spesso nel caso di pazienti non in linea con i trattamenti prescritti (es. mancate sedute), in presenza di complicanze frequenti (es. ipotensione, angina pectoris) e nei pazienti in cui il trattamento prescritto sia stato modificato. La dose minima di dialisi da somministrare in termini di Kt/V dovrebbe essere almeno pari a 1.2 ma il target consigliato è 1.4 per sessione emodialitica per i pazienti in trattamento trisettimanale.⁵³

2) *Urea Reduction Ratio (URR)*

Esprime la differenza tra BUN (Blood Urea Nitrogen) pre- e post-dialisi secondo la formula seguente:

$$URR = \frac{\text{Pre BUN} - \text{Post BUN}}{\text{Pre BUN}} \times 100$$

È un predittore statisticamente significativo di mortalità. Se si usa URR per valutare l'adeguatezza dialitica, la dose minima di dialisi da somministrare corrisponde a un URR medio pari a 65%.⁵⁴

CAPITOLO 3

Complicanze del trattamento emodialitico

3.1 Complicanze intradialitiche

I pazienti in trattamento sostitutivo emodialitico possono sviluppare una serie di complicanze durante la seduta o nelle ore successive (*tabella 3.1*). In questa sede saranno discusse solo quelle più rilevanti.

Tabella 3.1 Possibili complicanze intradialitiche.

Ipotensione	25-60% delle sessioni
Aritmie cardiache	5-60% (in genere asintomatiche)
Crampi	5-25%
Nausea e vomito	5-15%
Cefalea	5-10%
Dorsalgia	2-5%
Dolore toracico	2-5%
Prurito	1-5%
Febbre	1%
Embolia gassosa Convulsioni Emolisi Grave sindrome da disequilibrio Sindromi da primo uso Orticaria acuta Tamponamento cardiaco	Meno comuni

3.1.1 Ipotensione intradialitica

L'ipotensione intradialitica è considerata una delle complicanze più frequenti del trattamento emodialitico⁵⁵ ed è associata con un aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare.^{56,57} Vari studi riportano che fino al 50% delle sessioni emodialitiche sono complicate da ipotensione.^{58,59}

La European Best Practice Guideline (EBPG) sull'instabilità emodinamica definisce l'ipotensione intradialitica come una riduzione della pressione arteriosa sistolica ≥ 20

mmHg o una riduzione della pressione arteriosa media ≥ 10 mmHg associate a un evento clinico e alla necessità di un intervento infermieristico.⁶⁰ La prevalenza di ipotensione intradialitica è influenzata dal setting dialitico. Tempi di trattamento più brevi,⁶¹ tassi maggiori di ultrafiltrazione⁶² e temperature del dialisato relativamente alte⁶³ sono tutti fattori di rischio per ipotensione intradialitica.

L'ipotensione intradialitica riconosce diverse cause predisponenti e si osserva più frequentemente nei pazienti cardiopatici, diabetici, anziani e nei soggetti con massa corporea ridotta (*tabella 3.2*).

Tabella 3.2 Cause comuni di ipotensione intradialitica.⁴⁰

Cause riferibili al paziente	Cause riferibili al trattamento
Diabete mellito	Rimozione rapida dei fluidi (alta velocità di ultrafiltrazione)
Neuropatia autonoma	Uso di agenti antipertensivi
Ridotta riserva coronarica (soprattutto in caso di ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione diastolica)	Ridotta riserva coronarica (soprattutto in caso di ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione diastolica)
Aritmie	Bagno di dialisi caldo
Malnutrizione	Bagno di dialisi a bassa concentrazione di sodio
Aumento notevole del peso corporeo	Bagno di dialisi a bassa osmolarità
Ingestione di cibo durante la dialisi (che aumenta il sequestro ematico splancnico)	Uso di acetato come tampone (vasodilatatore)
Agenti antipertensivi che compromettono la stabilità cardiaca e i riflessi	Bioincompatibilità
Setticemia	
Rilascio di adenosina (vasodilatatore) durante ischemia parenchimale (es. da ipotensione)	

Il verificarsi di episodi ipotensivi durante la dialisi alimenta un circolo vizioso che porta a ipertensione e sovraccarico di fluidi. Nei casi di riduzione della pressione arteriosa, infatti, solitamente si interviene somministrando soluzione fisiologica o ipertonica; questo provoca un bilancio positivo di sodio e ipertensione nell'intervallo interdialitico con conseguente necessità di utilizzare farmaci antipertensivi. Questi ultimi, però, favoriscono a loro volta l'ipotensione intradialitica in quanto inibiscono i

naturali riflessi di compenso (tachicardia, vasocostrizione). Per prevenire l'ipotensione intradialitica, il fattore più importante è la corretta valutazione del peso secco.

3.1.2 Aritmie cardiache

Le malattie cardiovascolari come la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco congestizio e le aritmie rappresentano le principali cause di morte nel paziente con malattia renale cronica. In particolare, le aritmie sono frequentemente osservate nei pazienti in emodialisi, soprattutto durante e alla fine della sessione.⁶⁴ In questa popolazione, l'incidenza di disturbi del ritmo cardiaco è tra il 17 e il 76% in base alle caratteristiche dei pazienti e al tipo di aritmia.^{65,66}

L'eziologia delle aritmie intradialitiche sembra essere multifattoriale. In primo luogo, il trattamento dialitico di per sé può essere considerato uno stimolo aritmogeno poiché induce alterazioni nelle caratteristiche fisico-chimiche dei fluidi corporei modificandone il pH, la temperatura e le concentrazioni degli elettroliti che regolano l'eccitabilità del tessuto miocardico.⁶⁷ In secondo luogo, i pazienti uremici sono caratterizzati da un "substrato pro-aritmico" per l'elevata prevalenza di cardiopatia ischemica, ipertrofia ventricolare sinistra e neuropatia autonoma. Inoltre, nei pazienti trattati con farmaci anti-aritmici dializzabili, le alterazioni del ritmo possono essere causate dalla rimozione di tali farmaci durante il trattamento.⁶²

Uno degli obiettivi principali dell'emodialisi è normalizzare le concentrazioni plasmatiche predialitiche di elettroliti e minerali minimizzando le oscillazioni delle concentrazioni intradialitiche. La composizione del dialisato è un elemento chiave per un'emodialisi efficace e sicura perché influenza gli scambi di elettroliti tra sangue e dialisato, ristabilisce le concentrazioni elettrolitiche corporee e l'equilibrio acido-base, influenza fortemente la stabilità cardiovascolare intradialitica ed è responsabile

dell'adeguata rimozione delle tossine uremiche. Il raggiungimento di questi scopi è facilitato da sedute emodialitiche di maggiore durata o più frequenti, perché questo riduce i gradienti elettrolitici e chimici tra sangue e dialisato. Tuttavia, questo approccio non può essere implementato facilmente a causa di problemi organizzativi ed economici e dell'impatto sulla qualità della vita dei pazienti.

Un'adeguata rimozione di sodio e acqua è fondamentale per prevenire l'ipotensione intra- e interdialitica e l'edema polmonare. Evitare sia l'iper- sia l'ipokaliemia previene aritmie cardiache potenzialmente fatali. Concentrazioni ottimali di calcio e magnesio nel dialisato possono proteggere il sistema cardiovascolare e l'osso, prevenendo le calcificazioni extrascheletriche, l'iperparatiroidismo secondario severo e la malattia adinamica dell'osso.⁶⁸

Ruolo del potassio. Nei pazienti in emodialisi, l'introito alimentare di potassio e l'acidosi metabolica sono i principali fattori che contribuiscono al sovraccarico di potassio. Come per tutti gli elettroliti, la natura intermittente del trattamento porta a fluttuazioni della concentrazione plasmatica di potassio, con valori predialitici spesso alti e valori intra- e/o postdialitici bassi. L'emodialisi rimuove il potassio dal compartimento intracellulare ma ancora di più da quello extracellulare.⁶⁹ Infatti, il 98% del pool di potassio è all'interno delle cellule e solo il 2% si trova nei fluidi extracellulari. La differenza nel contenuto di potassio è principalmente determinata dall'attività della pompa Na-K ATPasi ma molti fattori contribuiscono al flusso di questo elettrolita tra i due compartimenti (equilibrio acido-base, fattori ormonali, osmolalità plasmatica, farmaci, ecc), alcuni dei quali sono influenzati dal trattamento emodialitico. Dopo la seduta emodialitica si ha un rebound della concentrazione plasmatica di potassio per ristabilire il bilancio tra i due compartimenti. Questo shift

può aumentare la polarizzazione intradialitica della membrana cellulare e indurre aritmie.⁷⁰

L'emodialisi standard rimuove il potassio principalmente per diffusione (85%) e marginalmente per convezione (15%). Pertanto, la scelta della concentrazione di potassio nel dialisato è critica per mantenerne l'omeostasi, perché la sua rimozione è strettamente dipendente dal gradiente tra la concentrazione nel plasma predialitico e quella nel dialisato (insieme con la dializzabilità del potassio e il tempo di emodialisi).

Sia l'ipo- sia l'iperkaliemia aumentano significativamente il rischio intradialitico di aritmie cardiache.⁷¹ L'effetto aritmogeno di bassi livelli plasmatici di potassio è amplificato da una correzione rapida dell'acidosi metabolica, dall'uso di una bassa concentrazione di calcio nel dialisato e da un alto tasso di ultrafiltrazione.^{72,73}

L'importanza di riconoscere l'alto rischio di outcome potenzialmente fatali dovuti a elevate concentrazioni di potassio plasmatiche pre-dialisi è supportata anche dall'aumentata incidenza di morte improvvisa nei primi giorni della settimana (alla fine dell'intervallo interdialitico lungo),^{74,75} quando la concentrazione plasmatica di potassio è solitamente più alta.

Quando si usa una concentrazione fissa di potassio nel dialisato, l'emodialisi standard causa una rapida caduta della concentrazione plasmatica di questo elettrolita durante la prima ora, seguita da una riduzione più lenta. Redaelli e collaboratori⁷⁶ hanno ipotizzato che, durante la prima ora di dialisi, ci sia un'aumentata diffusione passiva di potassio attraverso le membrane cellulari dovuta a un gradiente chimico che porta a una polarizzazione negativa delle membrane. Un profiling della concentrazione di potassio nel dialisato, con una riduzione graduale nel corso della seduta emodialitica, è stato proposto per ottenere una rimozione più lenta.⁷⁷ Idealmente, il gradiente plasma-dialisato dovrebbe essere mantenuto costante a circa 1.5 mEq/l per raggiungere una

buona correzione di alte concentrazioni di potassio nel plasma evitandone la deplezione. E' importante rilevare che il modellamento della concentrazione di potassio nel dialisato si è dimostrato efficace nel ridurre la frequenza di battiti ventricolari prematuri intradialitici.^{78,79}

Ruolo del calcio. Il bilancio del calcio nei pazienti dializzati è il risultato dell'assorbimento intestinale, dell'escrezione dovuta alla funzione renale residua e del bilancio di calcio durante l'emodialisi.⁶⁶ La concentrazione ottimale di calcio nel dialisato dovrebbe tenere in considerazione necessità contrastanti: favorire la stabilità cardiovascolare durante la seduta; evitare aritmie cardiache; mantenere un normale turnover e un'adeguata mineralizzazione ossea per evitare iperparatiroidismo severo, dolore osseo e fratture; prevenire calcificazioni cardiovascolari e dei tessuti molli.

C'è in corso un dibattito su quale sia la concentrazione ottimale di calcio nel dialisato:^{80,81} alcuni sono a favore dell'uso di una bassa concentrazione, principalmente per evitare il rischio a lungo termine di calcificazioni vascolari e valvolari, altri sono contro poiché una bassa concentrazione di calcio può associarsi a ipotensione e aritmie cardiache durante la sessione e rischio a lungo termine di iperparatiroidismo secondario.

Gli ioni calcio giocano un ruolo molto importante nel processo di contrazione sia delle cellule muscolari lisce vascolari sia dei miocardiociti.⁶² Durante l'emodialisi, il calcio ionizzato sierico varia direttamente con la concentrazione di calcio nel dialisato.⁸² Molti studi condotti su pazienti dializzati hanno mostrato che modificazioni nei livelli di calcio ionizzato sierico hanno significativi effetti emodinamici. L'influenza della concentrazione di calcio nel dialisato sulla pressione arteriosa sembra essere mediata prevalentemente da variazioni nella contrattilità miocardica, sebbene alcuni Autori abbiano identificato anche delle differenze nella reattività vascolare.^{83,84} Inoltre, modificazioni del calcio sierico influenzano fortemente la lunghezza dell'intervallo

QT.⁸⁵ Di conseguenza, le modificazioni acute indotte dall'emodialisi nel calcio sierico possono contribuire all'effetto aritmogeno del trattamento.

3.1.3 Crampi muscolari

I crampi muscolari possono verificarsi se l'ultrafiltrazione è elevata o se il dialisato ha una bassa concentrazione di sodio e generalmente sono associati a ipotensione, ipovolemia, ipossia e carenza di carnitina. Sono abbastanza comuni e costituiscono una causa importante di sospensione precoce del trattamento e di sottodialisi.

La comparsa di crampi si può prevenire invitando il paziente a ridurre il più possibile l'aumento di peso interdialitico in modo da diminuire l'entità dell'ultrafiltrazione, usando una concentrazione di sodio maggiore nel bagno di dialisi o eseguendo un profilo del sodio. In presenza di crampi si può interrompere temporaneamente l'ultrafiltrazione, praticare un massaggio ed eventualmente somministrare liquidi (soluzione salina fisiologica o ipertonica oppure soluzione di glucosio ad alta concentrazione).^{86,87}

3.1.4 Nausea, vomito e cefalea

Rappresentano spesso manifestazioni cliniche di ipotensione arteriosa ma possono essere anche associate alla sindrome da disequilibrio secondaria a una rimozione eccessiva di urea. La terapia consiste nel prevenire e trattare l'ipotensione se questa ne è la causa. In altri casi si può ricorrere alla terapia con antiemetici e paracetamolo.

3.1.5 Dolore toracico

Un paziente dializzato può lamentare dolore toracico per diverse cause: angina pectoris, episodio ipotensivo, sindrome da disequilibrio, emolisi ed embolia. Se tale

sintomo si presenta ripetutamente durante il trattamento, è necessario eseguire degli esami diagnostici in ambito cardiologico per individuarne la causa e instaurare una terapia appropriata, ad esempio con nitrati o beta-bloccanti.⁴⁰

3.2 Malattia cardiovascolare nel paziente in dialisi

Le complicanze cardiovascolari costituiscono il 50-60% delle cause di mortalità nei pazienti uremici e la loro incidenza è maggiore nei pazienti in dialisi rispetto alla popolazione generale. Si stima che un soggetto di 40 anni in emodialisi abbia un rischio di morte per cause cardiovascolari 100 volte maggiore rispetto a un coetaneo con funzione renale nella norma. Anche una compromissione iniziale della funzione renale si associa a un aumento del rischio cardiovascolare. E', pertanto, fondamentale iniziare precocemente a mettere in atto delle strategie terapeutiche per ridurre l'incidenza delle malattie cardiovascolari.

La patologia cardiovascolare del paziente in dialisi ha delle caratteristiche peculiari rispetto a quella che riguarda la popolazione generale. In particolare, nei pazienti dializzati: l'incidenza dell'infarto del miocardio è minore; l'aterosclerosi è estesa ma su di essa prevalgono considerevolmente le calcificazioni vascolari; coronaropatia, calcificazioni valvolari e ipertrofia ventricolare sinistra sono molto frequenti; è comune il riscontro di una disfunzione miocardica primitiva ad esempio dovuta a insufficienza cardiaca; la morte cardiaca improvvisa si verifica con una certa frequenza.

In questi pazienti, i fattori di rischio vascolare comuni alla popolazione generale si sommano a fattori di rischio peculiari dei soggetti con danno renale (*tabella 3.3*).

Tabella 3.3 *Fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con malattia renale cronica.*⁴⁰

Generali	Con aumento della prevalenza in corso di insufficienza renale	Propri dell'insufficienza renale
Età	Ipertensione	Anemia
Sesso maschile	Diabete mellito	Iperparatiroidismo
Fumo di tabacco	Mancanza di attività fisica	Uremia
Familiarità	Ipertrofia ventricolare sinistra	Iperfosforemia
Fattori trombogenici	Colesterolo	Malnutrizione
Obesità	Lipoproteina (a)	Accesso vascolare (FAV)
	Omocisteina	Sovraccarico di volume
	Stato infiammatorio	

FAV: fistola artero-venosa.

CAPITOLO 4

Il nostro studio

Come descritto nel capitolo 2, grazie ai progressi scientifici e tecnologici degli ultimi decenni i nefrologi hanno a disposizione molte tecniche di dialisi extracorporea per il trattamento dei pazienti con malattia renale cronica in fase uremica terminale (end-stage renal disease, ESRD). I metodi convettivi (emodiafiltrazione [HDF], acetate-free biofiltration [AFB], emofiltrazione [HF], emodiafiltrazione con reinfusione endogena [HFR]) sono più efficaci rispetto alle modalità diffusive (emodialisi bicarbonato [HD]) nel rimuovere fluidi e soluti a più elevato peso molecolare.⁸⁸ E' stato suggerito che questa maggiore efficienza possa essere associata a una riduzione nell'incidenza e nella severità dei sintomi durante la seduta dialitica e a un miglioramento clinico dei pazienti uremici. Studi osservazionali hanno riportato un minore tasso di mortalità tra i pazienti trattati con tecniche convettive rispetto a quelli sottoposti a HD.^{89,90} Probabilmente, ciò si verifica almeno in parte perché i trattamenti convettivi rimuovono più efficacemente soluti come la beta-2-microglobulina, il fosforo, l'omocisteina e varie citochine.^{91,92}

Nonostante tali evidenze, la tecnica più comunemente utilizzata è ancora l'HD (standard o con membrane biocompatibili). La ragione più probabile è di natura economica, dati i diversi costi tra i due tipi di trattamento. Un ruolo nel determinare l'ampia adozione dell'HD è svolto anche dalla mancanza di risposte conclusive su outcome forti da parte di trial clinici randomizzati. L'ultima meta-analisi Cochrane condotta sull'argomento, pubblicata nel 2015, ha rivelato che non vi è differenza per quanto riguarda la mortalità da tutte le cause ma le tecniche convettive sembrano essere associate a una minore mortalità cardiovascolare, un ridotto numero di episodi di ipotensione intradialitica e una maggiore dose dialitica rispetto alle terapie diffusive;

tuttavia, gli Autori affermano che i trial inclusi mostrano molti bias e, pertanto, i risultati ottenuti non possono essere considerati pienamente informativi e conclusivi.⁹³

Lo scopo del presente studio epidemiologico analitico è stato, pertanto, quello di fornire un'evidenza "dal mondo reale" dell'impatto delle tecniche dialitiche convettive e non convettive sulla mortalità da tutte le cause e cardiaca e su diversi parametri biochimici in tutti i pazienti adulti siciliani incidenti in trattamento emodialitico cronico nel periodo 2009-2015, estrapolando i dati demografici, clinici e dialitici necessari dal Registro Siciliano di Nefrologia, Dialisi e Trapianto (RSNDT). Lo studio è stato condotto grazie a una borsa di studio della Società Italiana di Nefrologia (SIN).

4.1 Materiali e metodi

4.1.1 Disegno dello studio e raccolta dei dati

Abbiamo condotto uno studio analitico epidemiologico retrospettivo di coorte includendo tutti i pazienti adulti incidenti con malattia renale cronica in fase uremica terminale che hanno intrapreso il trattamento sostitutivo renale cronico dal 1° gennaio 2009 al 31 dicembre 2015 in Sicilia. Da tutti i pazienti che hanno iniziato la dialisi nel periodo indicato (n. 7153), coloro che hanno ricevuto trattamenti continui per insufficienza renale acuta o la dialisi peritoneale e i pazienti di età inferiore ai 18 anni sono stati esclusi. In base a questi criteri, abbiamo reclutato 6529 pazienti (*figura 4.1*).

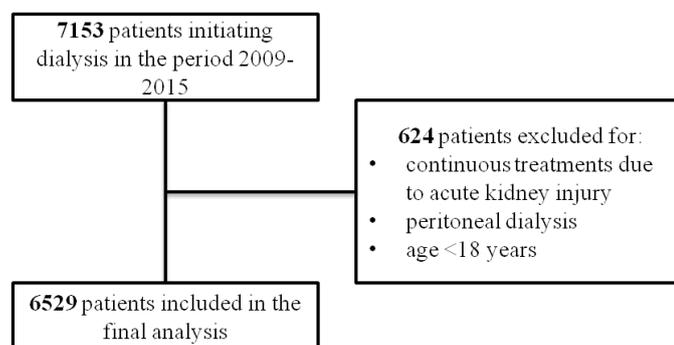


Figura 4.1 *Flow-chart della selezione dei pazienti.*

Tutti i più recenti dati demografici, clinici, biochimici e dialitici di interesse della coorte di studio, riassunti nella *tabella 4.1*, sono stati estratti dal Registro Siciliano di Nefrologia, Dialisi e Trapianto in accordo con gli standard etici e nel rispetto della privacy. I dati disaggregati di tutti gli individui arruolati sono stati forniti in formato tabulare e non era possibile risalire all'identità dei pazienti o dei centri di dialisi.

Il Registro Siciliano è stato istituito nel dicembre 2008 (decreto n. 03423/08 del Dipartimento alla salute regionale siciliano)⁹⁴ per raccogliere, analizzare e riassumere i dati relativi alle caratteristiche demografiche e cliniche, ai dettagli del trattamento dialitico, alle comorbidità e alla mortalità dei pazienti sottoposti a terapia sostitutiva cronica della funzione renale; esso contiene inoltre informazioni riguardanti il trapianto renale in Sicilia. La raccolta dei dati è basata sulla piattaforma-web REGDIAL (Cooperativa EDP La Traccia, Matera, Italia). Il grado di completezza dei dati considerati nel presente studio rispetto a quelli richiesti ogni sei mesi a tutti i centri di dialisi dallo Staff del Registro è riportato nella *tabella 4.1*. È importante sottolineare che il Registro Siciliano include il 100% dei dati considerati obbligatori.

Le malattie responsabili dell'ingresso in dialisi sono state definite sulla base del sistema di codifica sviluppato dalla Società Europea di Nefrologia (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA)⁹⁵ e approvato dal Comitato Scientifico del Registro; in questo studio, sono state raggruppate in appropriate categorie e sono elencate nella *tabella 4.2*.

La distribuzione dei pazienti secondo le tecniche dialitiche, a loro volta suddivise in convettive e non convettive, è riportata nella *tabella 4.3*. I pazienti sono stati definiti parte di un gruppo o dell'altro in base all'ultimo trattamento indicato. Il numero di pazienti che ha cambiato modalità dialitica era piccolo abbastanza da essere ignorato.

Tabella 4.1 Parametri demografici, clinici, biochimici e dialitici della popolazione dello studio. I dati sono espressi come media \pm deviazione standard, mediana (range interquartile) o percentuale come appropriato.

Parameter	All patients (n. 6529)		Patients on dialysis with convective techniques (n 1558, 23.86%)		Patients on dialysis with non- convective techniques (n 4971, 76.14%)		P-value (convective vs non- convective techniques)
	Values	Completeness of data	Values	Completeness of data	Values	Completeness of data	
Gender		100%		100%		100%	
- Male, n (%)	4037 (61.83%)		1024 (65.72%)		3013 (60.61%)		< 0.0001
- Female, n (%)	2492 (38.17%)		534 (34.28%)		1958 (39.39%)		< 0.0001
Age, years	76 (65-82)	100%	72 (60-80)	100%	76 (66-83)	100%	< 0.0001
Patients > 65 years old, n (%)	4916 (75.29%)	100%	1050 (67.4%)	100%	3866 (77.8%)	100%	< 0.0001
Ethnicity, n (%)		100%		100%		100%	
- Caucasian	6409 (98.16%)		1536 (98.59%)		4873 (98.03%)		< 0.0001
- Other	120 (1.84%)		22 (1.41%)		98 (1.97%)		< 0.0001
Period of observation, months	19 (6-39)	100%	31 (13-50)	100%	16 (5-33)	100%	< 0.0001
Mortality rate, n (%)	2952 (45.21%)	100%	489 (31.39%)	100%	2463 (49.55%)	100%	< 0.0001
Diabetes mellitus, n (%)	2234 (34.22%)	100%	569 (36.5%)	100%	1665 (33.5%)	100%	0.028
Arterial hypertension, n (%)	3265 (50.01%)	100%	959 (61.55%)	100%	2306 (46.39%)	100%	< 0.0001
Cardiac diseases, n (%)	1691 (25.90%)	100%	479 (30.74%)	100%	1212 (24.38%)	100%	< 0.0001
BMI, kg/m ²	24.74 (21.64- 28.09)	58.40%	25.78 (22.62 to 29.06)	70.03	24.43 (21.33 to 27.68)	54.76%	< 0.0001
iPTH, pg/ml	218.70 (122.00- 367.45)	34.31%	230.00 (138.25- 367.75)	45.38%	214.00 (116.30- 367.32)	30.84%	0.0618
Albumin, g/dl	3.52 (3.10- 3.90)	40.47%	3.70 (3.30- 4.00)	48.71%	3.50 (3.00- 3.89)	37.88%	< 0.0001
Total cholesterol, mg/dl	150.00 (128.00- 175.00)	22.21%	150.00 (128.00- 175.00)	27.53%	149.00 (128.00- 174.25)	20.53%	0.2545
Tnglycides, mg/dl	119.00 (90.00- 163.00)	31.89%	124.00 (91.00- 165.00)	38.90%	117.00 (89.00- 161.00)	29.70%	0.0754
Haematocrit, %	32.28 \pm 4.56	45.37%	32.92 \pm 4.32	54.17%	32.03 \pm 4.63	42.61%	< 0.0001
Haemoglobin, g/dl	10.50 (9.60- 11.20)	69.01%	10.70 (10.00- 11.40)	78.24%	10.40 (9.40- 11.01)	66.12%	< 0.0001
Calcium, mg/dl	8.70 (8.20- 9.30)	56.67%	8.80 (8.30- 9.30)	66.82%	8.70 (8.10- 9.30)	53.49%	< 0.0001
Phosphorus, mg/dl	4.30 (3.60-5.20)	65.49%	4.33 (3.65- 5.10)	75.22%	4.30 (3.60- 5.20)	62.44%	0.9246
Ca x P product, mg ² /dl ²	37.80 (30.94- 45.59)	55.32%	38.21 (31.47- 45.00)	65.21%	37.44 (30.67- 45.84)	52.22%	0.3296
Potassium, mEq/l	4.98 \pm 0.82	45.34%	4.97 \pm 0.80	54.56%	4.98 \pm 0.83	42.45%	0.9204
Ferritin, mcg/l	209.60 (76.00- 447.50)	34.11%	223.00 (78.00- 453.00)	42.23%	203.00 (75.84- 444.25)	31.56%	0.4112
C-reactive protein, mg/dl	3.44 (1.10- 10.41)	23.66%	4.00 (1.30- 11.25)	29.85%	3.15 (1.00- 10.00)	21.73%	0.0520
Alcalin phosphatase, U/L	107.00 (77.00- 174.00)	30.12%	109.00 (78.00- 159.00)	34.34%	107.00 (77.00- 177.00)	28.81%	0.6435
Iron, μ g/mL	51.00 (35.00- 71.00)	35.90%	53.00 (38.00- 73.00)	48.84	50.00 (34.08- 71.00)	31.84%	0.0052
Transferin, mg/dl	179.00 (146.50- 214.50)	31.18%	183.00 (150.00- 216.00)	41.21%	177.00 (144.00- 213.00)	28.04%	0.0347
N. of dialysis sessions per week	3 (3-3)	98.74%	3.0000 (3.0000 to 3.0000)	99.23%	3.0000 (3.0000 to 3.0000)	98.59%	< 0.0001
Duration of dialysis session, m'	240 (210-240)	67.36%	240.00 (210.00- 240.00)	82.67%	210.00 (180.00- 240.00)	62.56%	< 0.0001
Dialyzer surface area, m ²	1.70 (1.50- 1.80)	39.96%	1.80 (1.60- 2.00)	46.85%	1.70 (1.40- 1.80)	37.80%	< 0.0001
Blood flow, ml/min	300.00 (250.00- 300.00)	70.62%	300.00 (300.00- 320.00)	86.91%	300.00 (250.00- 300.00)	65.52%	< 0.0001
Ultra filtration, l	2.00 (1.50- 3.00)	65.80%	2.50 (1.50- 3.00)	78.75%	2.00 (1.20- 3.00)	61.74%	< 0.0001
Vascular access, n (%)		68.22%		82.93%		63.61%	
- Permanent or temporary CVC	1546 (34.71%)		328 (25.39%)		1218 (38.52%)		< 0.0001
- AVF or AVG	2908 (65.29%)		964 (74.61%)		1944 (61.48%)		< 0.0001
KT/V	1.37 (1.20- 1.58)	61.04%	1.45 (1.26- 1.68)	72.46%	1.34 (1.19- 1.54)	57.45%	< 0.0001
KT/V, n (%)		61.04%		72.46%		57.45%	
<1.2	913 (22.91%)		196 (17.36%)		717 (25.10%)		< 0.0001
\geq 1.2	3072 (77.09%)		933 (82.64%)		2139 (74.90%)		< 0.0001
URR, %	69.64 (65.04- 75.00)	40.74%	71.30 (66.38- 77.14)	53.91%	69.02 (64.66- 74.08)	36.61%	< 0.0001
URR, n (%)		40.74%		53.91%		36.61%	
<65 %	648 (24.36%)		163 (19.40%)		485 (26.65%)		< 0.0001
\geq 65 %	2012 (75.64%)		677 (80.60%)		1335 (73.35%)		< 0.0001
Mean pre-D systolic BP, mmHg	135.00 (126.25- 144.29)	72.11%	136.56 (126.77- 145.85)	83.70%	134.50 (126.00 to 143.43)	68.48%	0.0005
Mean pre-D diastolic BP, mmHg	70.00 (64.62- 76.77)	72.11%	70.45 (64.99- 77.20)	83.70%	70.00 (64.49 to 76.6)	68.48%	0.2188
Mean post-D systolic BP, mmHg	130.00 (121.13- 140.00)	61.51%	130.00 (121.26- 140.00)	75.42%	130.00 (121.00- 139.68)	57.15%	0.2961
Mean post-D diastolic BP, mmHg	69.29 (62.71- 74.69)	61.51%	69.00 (62.61- 75.00)	75.42%	69.35 (62.75- 74.15)	57.15%	0.5301

AVF: native arteriovenous fistula; AVG prosthetic arteriovenous graft; BMI: body mass index; BP: blood pressure; Ca x P: calcium x phosphorus product; Cr: creatinine; CVC: central venous catheter; post-D: post-dialysis; pre-D: pre-dialysis; iPTH: intact parathyroid hormone; URR: urea reduction rate.

Tabella 4.2 *Malattie responsabili dell'inizio della terapia sostitutiva renale.*

Categoria di malattia	N (%) di pazienti
Malattia renale cronica	2570 (39.36%)
Nefropatia diabetica	1279 (19.6%)
Nefropatia ipertensiva	728 (11.15%)
Glomerulonefriti primitive	406 (6.22%)
Malattie renali cistiche	369 (5.65%)
Malattie sistemiche con coinvolgimento renale	314 (4.81%)
Malattie del tratto urinario	232 (3.55%)
Nefropatia vascolare	230 (3.52%)
Danno renale acuto	81 (1.24%)
Tumori renali	63 (0.96%)
Nefropatie indotte da farmaci	50 (0.77%)
Malattie ereditarie e congenite	48 (0.74%)
Nefrite tubulo-interstiziale	31 (0.47%)
Nefrectomia da perdita traumatica del rene	12 (0.18%)
Causa sconosciuta	116 (1.78%)

Tabella 4.3 *Distribuzione dei pazienti in base alla tecnica dialitica.*

Trattamenti convettivi (n 1558, 23.86%)		Trattamenti non convettivi (n 4971, 76.14%)	
Tecnica	N (%) di pazienti	Tecnica	N (%) di pazienti
HDF-online	1018 (65.34%)	HD bicarbonato con membrane sintetiche low-flux e Kuf<40	1962 (39.47%)
AFB	336 (21.57%)	HD bicarbonato con membrane sintetiche high-flux e Kuf>40	1761 (35.43%)
HF	94 (6.03%)	HD bicarbonato con membrane biocompatibili	870 (17.50%)
HDF	89 (5.71%)	Altra/sconosciuta HD	157 (3.16%)
HFR-online	21 (1.35%)	HD bicarbonato standard	129 (2.59%)
		HD bicarbonato	89 (1.79%)
		Home bicarbonate HD	3 (0.06%)

AFB: acetate-free biofiltration; HD: emodialisi; HDF: emodiafiltrazione; HF: emofiltrazione; HFR: emodiafiltrazione con reinfusione endogena on-line; Kuf: coefficient di ultrafiltrazione.

Per ogni paziente il periodo di osservazione è stato calcolato tra l'inizio della terapia sostitutiva e l'ultima osservazione, che poteva corrispondere alla fine dello studio (31 dicembre 2015) o al decesso, al trapianto renale, al recupero funzionale o ad altra causa di uscita dalla terapia dialitica. I pazienti che hanno interrotto il trattamento sostitutivo sono stati mantenuti in osservazione e inclusi nelle analisi statistiche effettuate.

Le cause di morte suggerite dalla Piattaforma del Registro seguono la codifica proposta dall'ERA-EDTA nel 1995.⁹⁶ I nefrologi siciliani devono definire la causa di morte come incerta/non determinata se l'evento non si verifica nel centro di dialisi. Per gli scopi di questo studio, le cause di mortalità registrate sono state classificate in cardiache (ischemia o infarto acuto del miocardio, arresto cardiaco/morte improvvisa, iperkaliemia, scompenso cardiaco su base ipertensiva, altre cause di scompenso cardiaco, arresto cardiaco da cause non determinate) e non cardiache (malattie vascolari, neoplasie, infezioni, disordini gastrointestinali, cachessia, cause sociali, altre) (tabella 4.4).

Tabella 4.4 Cause di morte suggerite dalla Piattaforma del Registro Siciliano in accordo con la codifica ERA-EDTA del 1995⁹⁵. Il tasso di mortalità globale era del 45.21% (n 2952) nella popolazione dello studio.

Cause di morte	N (%) di pazienti
Malattie cardiache	1042 (35.30%)
Malattie non cardiache	1092 (36.99%)
- malattie vascolari	243 (8.23%)
- tumori	257 (8.71%)
- infezioni	92 (3.12%)
- disordini gastrointestinali	51 (1.73%)
- cachessia	298 (10.09%)
- cause sociali	6 (0.20%)
- altro	145 (4.91%)
Incerte/non determinate	818 (27.71%)

4.1.2 End-point dello studio

L'end-point primario dello studio era determinare eventuali differenze nella mortalità da tutte le cause nei pazienti emodializzati siciliani confrontando tecniche convettive e non convettive.

L'end-point secondario era valutare potenziali differenze in variabili biochimiche, parametri dialitici e mortalità cardiaca tra i due gruppi.

4.1.3 Analisi Statistica

Le variabili continue con distribuzione normale sono state espresse come media \pm deviazione standard (SD), le variabili con distribuzione non normale come mediana e range interquartile (interquartile range, IQR) e i dati categorici come frequenza percentuale. La distribuzione dei dati è stata determinata mediante il test di D'Agostino-Pearson per la distribuzione normale. Per valutare le differenze tra gruppi, è stato impiegato il *t*-test di Student per dati non appaiati per i valori con distribuzione normale, il test di Mann-Whitney per le variabili non normali e il test del chi-quadrato (χ^2) per i dati categorici. Il coefficiente di correlazione di Pearson è stato calcolato per valutare le correlazioni tra le variabili distribuite normalmente. La correlazione di Rank e il coefficiente rho di Spearman sono stati utilizzati per determinare le correlazioni tra le variabili con distribuzione non normale. Il tasso di incidenza (incidence rate) per ogni causa di morte nei due gruppi (convettivo e non convettivo) e la incidence rate ratio (IRR) sono stati calcolati per determinare gli effetti della modalità dialitica sulle cause di morte considerate.

Le analisi di sopravvivenza sono state condotte impiegando il metodo di Kaplan-Meier con il log-rank test per il confronto tra le curve di sopravvivenza. Al fine di analizzare l'effetto di diversi fattori di rischio per la mortalità da tutte le cause e cardiaca, sono state condotte delle analisi di correlazione per individuare potenziali confonditori in accordo con la definizione di "confonditore" proposta da Jager e collaboratori⁹⁷ (variabile associata sia con l'esposizione sia con l'outcome, che non è un effetto dell'esposizione e non è parte della via patogenetica tra esposizione e outcome); le variabili i cui dati erano disponibili per meno del 30% dei pazienti non sono state testate come possibili fattori di confondimento. I dati mancanti sono stati rimpiazzati mediante il metodo dell'imputazione multipla.

Modelli di regressione univariata di Cox seguiti da analisi di regressione multipla basate su modelli di complessità crescente (che includevano come covariate tutte le correlate univariate significative) sono stati utilizzati per aggiustare le relazioni tra tecnica di dialisi e mortalità da tutte le cause e cardiaca. Per controllare ulteriormente per il cosiddetto “confounding by indication” (o confondimento da indicazione), è stata condotta un’analisi di sensibilità calcolando il propensity score (PS) mediante regressione logistica. Il propensity score è stato calcolato usando i seguenti fattori di rischio: età, genere, etnia, ipertensione arteriosa, diabete mellito e storia di cardiopatia. Successivamente, i pazienti sono stati stratificati in quartili di PS al fine di calcolare l’hazard ratio per la mortalità da tutte le cause e cardiaca in ogni quartile; i risultati ottenuti sono stati riportati in grafici forest plot. In ogni quartile, i pazienti sono considerati simili per i fattori usati per derivare il PS, tenendo conto in tal modo del “confounding by indication”.

Valori di $P < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi per tutte le analisi. L’analisi statistica è stata effettuata usando i software MedCalc[®] (versione 12.7.0.0; MedCalc Software bvba, Belgio), R[®] (versione 3.3.2, The R Foundation for Statistical Computing) e SPSS[®] (versione 22.0.0.0; IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

4.2 Risultati

4.2.1 Caratteristiche basali dei pazienti

Le caratteristiche basali della coorte dello studio sono descritte nella *tabella 4.1*. I 6529 pazienti dializzati reclutati avevano 76 (IQR 65-82) anni; il 75.29% di essi ($n = 4916$) avevano più di 65 anni. Più della metà dei soggetti erano di sesso maschile (61.83%). Il diabete mellito era presente in 2234 pazienti (34.22%), l’ipertensione

arteriosa in 3265 (50.01%), una malattia cardiaca in 1691 (25.90%). Il periodo di osservazione era di 19 (IQR 6-39) mesi.

I pazienti in dialisi con metodiche convettive erano 1558 (23.86%) mentre quelli sottoposti a trattamenti non convettivi erano 4971 (76.14%). I gruppi convettivo e non convettivo differivano per alcune variabili inclusi il genere (uomini 65.72% vs 60.61%; $P < 0.0001$), l'età (72 [60-80] vs 76 [66-83]; $P < 0.0001$), percentuale di pazienti con età > 65 anni (67.4% vs 77.8%; $P < 0.0001$), percentuale di pazienti con diabete mellito (36.5% vs 33.5%; $P = 0.028$), ipertensione arteriosa (61.55% vs 46.39%; $P < 0.0001$) e cardiopatia (30.74% vs 24.38%; $P < 0.0001$). Riguardo all'accesso vascolare per emodialisi, la percentuale di pazienti con catetere venoso centrale (CVC) permanente o temporaneo era 25.39% nel gruppo convettivo e 38.52% nel gruppo non convettivo ($P < 0.0001$) mentre la percentuale di pazienti con fistola artero-venosa nativa (arteriovenous fistula, AVF) o protesica (arteriovenous graft, AVG) era 74.61% nel gruppo convettivo e 61.48% nel gruppo non convettivo ($P < 0.0001$).

4.2.2 Metodo di Kaplan-Meier, regressione di Cox e analisi del propensity score per la mortalità da tutte le cause

Il tasso di mortalità globale era 45.21% (n 2952) con una differenza statisticamente significativa tra i gruppi convettivo (n 489 [31.39%]) e non convettivo (n 2463 [49.55%]) ($P < 0.0001$). Impiegando il metodo di Kaplan-Meier con il log-rank test, la differenza significativa nella probabilità di sopravvivenza cumulativa tra i due gruppi ($P < 0.0001$) (*figura 4.2*) è stata confermata anche stratificando i pazienti in base alla presenza o meno di diabete mellito, età superiore o inferiore a 65 anni e le possibili combinazioni delle due variabili ($P < 0.0001$ in tutte le analisi di sopravvivenza effettuate) (*figura 4.3*).

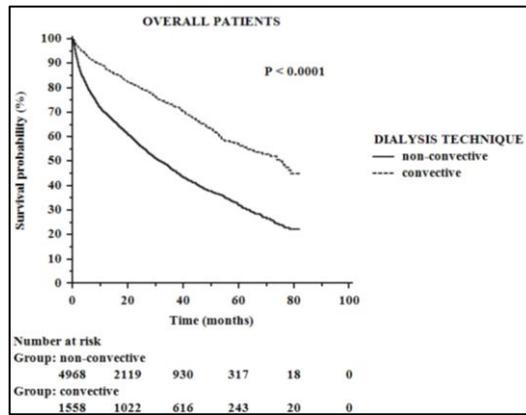


Figura 4.2 Differenza nel tasso di mortalità da tutte le cause tra i due gruppi.

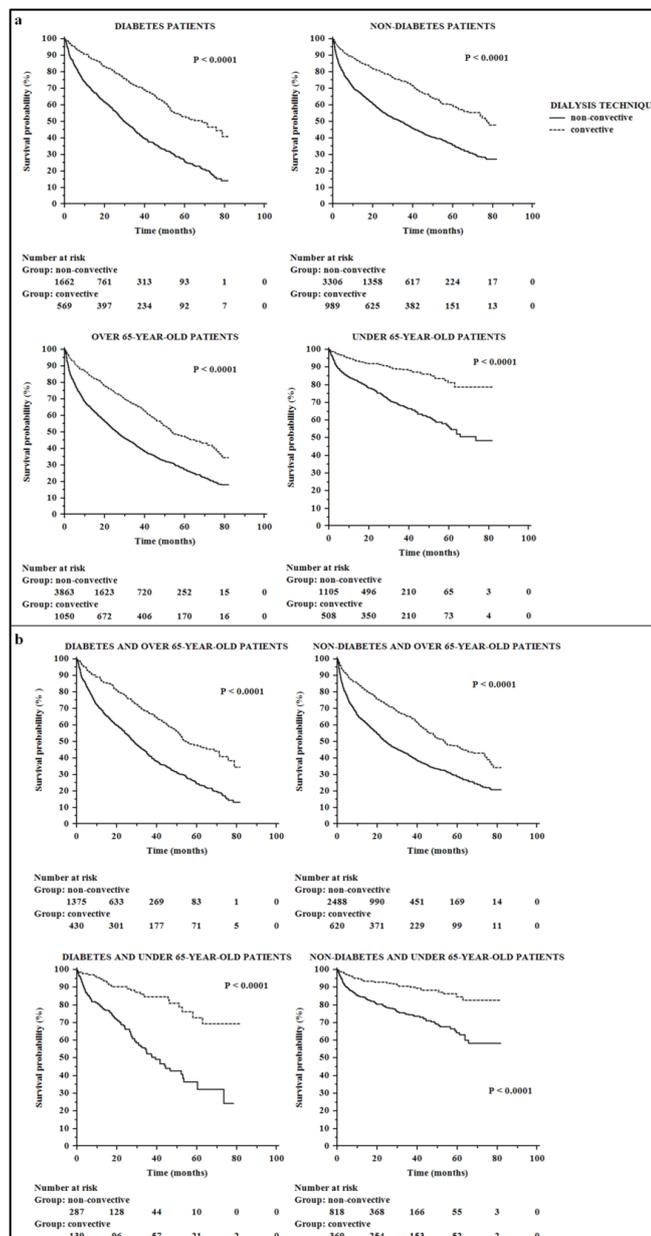


Figura 4.3 Differenza nel tasso di mortalità da tutte le cause tra i due gruppi stratificando per presenza o assenza di diabete, età > 65 o < 65 anni (a) e tutte le possibili combinazioni (b).

All'analisi di regressione univariata di Cox, le metodiche convettive si associavano a minore rischio di mortalità da tutte le cause (hazard ratio [HR], 0.441; 95% intervallo di confidenza [CI], 0.400 - 0.486; P < 0.0001). Il rischio di mortalità rimaneva significativamente più basso per i pazienti trattati con metodi convettivi rispetto al gruppo non convettivo in modelli di Cox di complessità crescente aggiustando per fattori demografici (*tabella 4.5* - modello 1: HR, 0.552; 95% CI, 0.499 - 0.609; P < 0.0001), parametri ematochimici e comorbidità (*tabella 4.5* - modello 2: HR, 0.579; 95% CI, 0.522 - 0.641; P < 0.0001) e fattori dialisi-correlati (*tabella 4.5* - modello 3: HR, 0.581; 95% CI, 0.525 - 0.643; P < 0.0001). Inoltre, il rischio era minore per i pazienti con livelli più elevati di albumina, ematocrito o potassio, AVF o AVG come accesso vascolare, storia di ipertensione arteriosa, maggiore durata della sessione dialitica e minore età (*tabella 4.5*). Stratificando i pazienti in quartili di PS, l'hazard ratio era significativamente e consistentemente più basso nel gruppo delle tecniche convettive in tutti gli strati (*figura 4.4*) confermando che l'effetto protettivo dei trattamenti convettivi è indipendente da potenziali confonditori.

Tabella 4.5 Modelli di regressione di Cox della mortalità da tutte le cause. Modello 1: tecnica dialitica + fattori demografici; Modello 2: Modello 1 + parametri ematochimici e comorbidità; Modello 3: Modello 2 + fattori dialisi-correlati.

Variable	Crude HR (95% CI)	P-value	Model 1 HR (95% CI)	P-value	Model 2 HR (95% CI)	P-value	Model 3 HR (95% CI)	P-value
Convective (0=no; 1=yes)	0.441 (0.400 to 0.486)	<0.0001	0.552 (0.499 to 0.609)	<0.0001	0.579 (0.522 to 0.641)	<0.0001	0.581 (0.525 to 0.643)	<0.0001
Age, years			1.030 (1.026 to 1.033)	<0.0001	1.028 (1.024 to 1.031)	<0.0001	1.026 (1.023 to 1.030)	<0.0001
Gender (0=M; 1=F)			1.051 (0.976 to 1.132)	0.185	1.032 (0.955 to 1.115)	0.424	1.026 (0.951 to 1.108)	0.506
BMI, kg/m ²			0.991 (0.981 to 1.002)	0.099	1.000 (0.988 to 1.012)	0.949	1.001 (0.988 to 1.014)	0.897
Vascular access (0=CVC; 1= AVF or AVG)			0.736 (0.715 to 0.757)	<0.0001	0.800 (0.775 to 0.826)	<0.0001	0.812 (0.786 to 0.839)	<0.0001
Albumin, g/dl					0.732 (0.666 to 0.805)	<0.0001	0.779 (0.699 to 0.868)	<0.0001
Ca x P, mg ² /dl ²					1.003 (0.999 to 1.007)	0.136	1.002 (0.999 to 1.006)	0.211
Haematocrit, %					0.972 (0.961 to 0.983)	<0.0001	0.973 (0.963 to 0.984)	<0.0001
Ferritin, mcg/l					1.000 (1.000 to 1.000)	0.800	1.000 (1.000 to 1.000)	0.811
Arterial hypertension (0=no; 1=yes)					0.625 (0.576 to 0.678)	<0.0001	0.651 (0.598 to 0.708)	<0.0001
Potassium, mEq/l					0.896 (0.854 to 0.939)	<0.0001	0.910 (0.868 to 0.954)	<0.0001
iPTH, pg/ml					1.000 (1.000 to 1.000)	0.376	1.000 (1.000 to 1.000)	0.331
Duration of dialysis session, m'							0.996 (0.995 to 0.997)	<0.0001
Mean pre-D systolic BP, mmHg							0.998 (0.995 to 1.001)	0.187

AVF: native arteriovenous fistula; AVG: prosthetic arteriovenous graft; BMI: body mass index; BP: blood pressure; Ca x P: calcium x phosphorus product; CI: confidence interval; CVC: central venous catheter; HR: hazard ratio; iPTH: intact parathyroid hormone; pre-D: pre-dialysis.

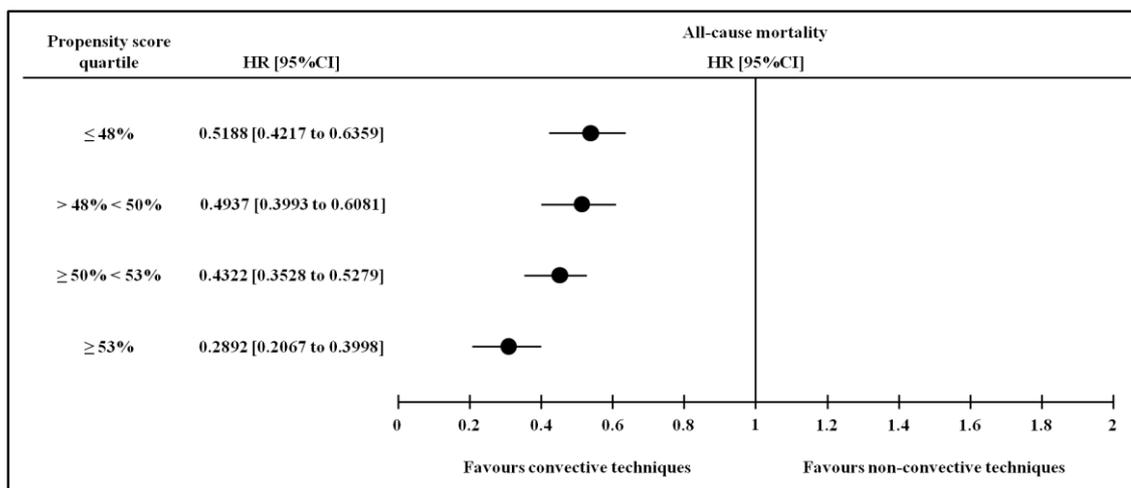


Figura 4.4 Forest plot che mostra l'hazard ratio (HR) [95%CI] per la mortalità da tutte le cause nei gruppi convettivo e non convettivo stratificando i pazienti in quartili di propensity score.

4.2.3 Regressione di Cox e analisi del propensity score per la mortalità cardiaca

La dialisi con tecniche convettive era associata a un ridotto tasso di mortalità dovuta a tutte le cause considerate: malattie cardiache (IRR, 0.525; 95%CI, 0.4492 - 0.6113; $P < 0.0001$), patologie vascolari (IRR, 0.5222; 95%CI, 0.3736 - 0.7176; $P < 0.0001$), tumori (IRR, 0.3699; 95%CI, 0.256 - 0.5219; $P < 0.0001$), infezioni (IRR, 0.4353; 95%CI, 0.2369 - 0.7531; $P = 0.0019$), disordini gastrointestinali (IRR, 0.3847; 95%CI, 0.1562 - 0.8277; $P = 0.01$), cachessia (IRR, 0.3392; 95%CI, 0.2387 - 0.4715; $P < 0.0001$), cause sociali (IRR, 0), altro (IRR, 0.293; 95%CI, 0.1683 - 0.4821; $P < 0.0001$), cause incerte/non determinate (IRR, 0.3078; 95%CI, 0.2486 - 0.3779; $P < 0.0001$).

Focalizzando l'attenzione sulla mortalità cardiaca, i modelli di regressione di Cox sono riportati nella *tabella 4.6*. Il rischio di mortalità cardiaca risultava essere inferiore nei pazienti in trattamento con tecniche convettive rispetto ai pazienti in trattamento con metodi non convettivi all'analisi cruda di Cox (HR, 0.694; 95% CI, 0.561 - 0.858; $P = 0.001$). In modelli multipli di Cox di complessità crescente, i trattamenti convettivi rimanevano un fattore protettivo indipendente dopo aggiustamento per BMI (*tabella 4.6* - modello 1: HR, 0.687; 95% CI, 0.554 - 0.850; $P = 0.001$) e dati ematochimici e

comorbidità (tabella 4.6 - modello 2: HR, 0.690; 95% CI, 0.556 - 0.856; P = 0.001).

Anche per la mortalità cardiaca, la stratificazione in quartili di PS rivelava che gli hazard ratio erano significativamente più bassi nei pazienti in terapia con metodiche convettive in tutti gli strati di PS (figura 4.5).

Tabella 4.6 Modelli di regressione di Cox della mortalità cardiaca. Modello 1: tecnica dialitica + fattori demografici (solo il BMI era correlato con la mortalità cardiaca tra le caratteristiche basali e demografiche); Modello 2: Modello 1 + dati ematochimici e comorbidità.

Variable	Crude HR (95% CI)	P-value	Model 1 HR (95% CI)	P-value	Model 2 HR (95% CI)	P-value
Convective (0=no; 1=yes)	0.694 (0.561 to 0.858)	0.001	0.687 (0.554 to 0.850)	0.001	0.690 (0.556 to 0.856)	0.001
BMI, kg/m ²			1.028 (1.010 to 1.045)	0.002	1.027 (1.008 to 1.046)	0.006
Albumin, g/dl					0.945 (0.793 to 1.127)	0.528
Serum calcium, mg/dl					0.973 (0.884 to 1.071)	0.579
Cardiac diseases (0=no; 1=yes)					1.038 (0.861 to 1.251)	0.696
Diabetes mellitus (0=no; 1=yes)					0.977 (0.810 to 1.179)	0.808
Haematocrit, %					0.988 (0.966 to 1.010)	0.269
Potassium, mEq/l					0.959 (0.829 to 1.109)	0.560
iPTH, pg/ml					1.000 (1.000 to 1.001)	0.077

BMI: body mass index; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; iPTH: intact parathyroid hormone.

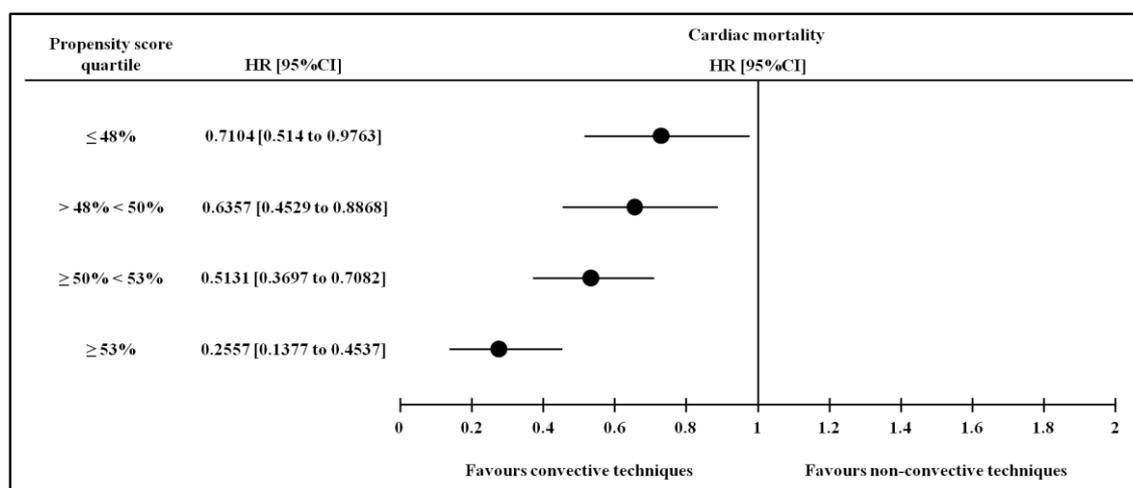


Figura 4.5 Forest plot che mostra l'hazard ratio (HR) [95%CI] per la mortalità cardiaca nei gruppi convettivo e non convettivo stratificando i pazienti in quartili di propensity score.

4.2.4 Differenze nelle variabili biochimiche

I gruppi convettivo e non convettivo differivano in maniera statisticamente significativa per alcune variabili biochimiche. In particolare, i pazienti sottoposti a trattamenti convettivi avevano valori più elevati di albumina (3.70 [3.30-4.00] vs 3.50

[3.00-3.89] g/dl; $P < 0.0001$), emoglobina (10.70 [10.00-11.40] vs 10.40 [9.40-11.01] g/dl; $P < 0.0001$), ematocrito (32.92 ± 4.32 vs 32.03 ± 4.63 %; $P < 0.0001$), ferro (53.00 [38.00-73.00] vs 50.00 [34.08-71.00] $\mu\text{g/mL}$; $P = 0.0052$), transferrina (183.00 [150.00-216.00] vs 177.00 [144.00-213.00] mg/dl; $P = 0.0347$) e calcio (8.80 [8.30-9.30] vs 8.70 [8.10-9.30] mg/dl; $P < 0.0001$), rispetto ai pazienti sottoposti a terapie non convettive.

4.2.5 Differenze in parametri dialitici

Il gruppo dei pazienti sottoposti a terapie convettive mostrava una maggiore durata della sessione dialitica (240.00 [210.00-240.00] vs 210.00 [180.00-240.00] min; $P < 0.0001$), un maggiore flusso ematico (300.00 [300.00-320.00] vs 300.00 [250.00-300.00] ml/min; $P < 0.0001$), una maggiore area di superficie del dializzatore (1.80 [1.60-2.00] vs 1.70 [1.40-1.80] m^2 ; $P < 0.0001$) e una maggiore ultrafiltrazione (2.50 [1.50-3.00] vs 2.00 [1.20-3.00] l; $P < 0.0001$) rispetto al gruppo non convettivo. I pazienti trattati con tecniche convettive avevano anche valori più elevati di Kt/V (1.45 [1.26-1.68] vs 1.34 [1.19-1.54]; $P < 0.0001$) e tasso di riduzione dell'urea (urea reduction rate, URR) (71.30 [66.38-77.14] vs 69.02 [64.66-74.08] %; $P < 0.0001$) rispetto ai pazienti che ricevevano terapie non convettive. In particolare, la percentuale di pazienti che raggiungevano valori di $\text{Kt/V} \geq 1.2$ era 82.64% nel gruppo convettivo e 74.90% nel gruppo non convettivo ($P < 0.0001$), mentre la percentuale di pazienti con valori di $\text{URR} \geq 65\%$ era 80.60% nel gruppo convettivo e 73.35% nel gruppo non convettivo ($P < 0.0001$).

CAPITOLO 5

Discussione dei risultati

In questo studio epidemiologico retrospettivo di coorte abbiamo osservato che i pazienti uremici siciliani in terapia sostitutiva renale cronica con tecniche convettive mostravano un minore tasso di mortalità da tutte le cause e cardiaca rispetto ai pazienti trattati con metodi non convettivi. Dopo aggiustamento per potenziali confonditori in modelli multipli di Cox a complessità crescente, la tecnica dialitica (convettive *vs* non convettive) rimaneva significativamente associata con la mortalità globale e cardiaca (*tabelle 4.5 e 4.6*) e questo era vero anche nell'analisi del propensity score. Inoltre, il gruppo convettivo aveva valori migliori di albumina, emoglobina, ematocrito, ferro, transferrina e calcio e una migliore efficienza dialitica espressa come Kt/V e URR (*tabella 4.1*).

L'HD convenzionale, che si basa sul trasporto diffusivo dei soluti, è in grado di rimuovere efficacemente i fluidi e le piccole molecole (ad es. creatinina, urea, fosfato) e di correggere gli squilibri acido-base ed elettrolitico. Le cosiddette medie molecole³⁵ e le molecole legate a proteine non sono efficacemente rimosse dalle metodiche puramente diffusive e tendono ad accumularsi con potenziale peggioramento degli outcome clinici.⁹⁸ Al contrario, combinando diffusione e convezione (HDF) si ottiene un miglioramento della depurazione del sangue rimuovendo le molecole sia di piccole sia di medie dimensioni.⁹⁹

La maggiore sopravvivenza osservata nel gruppo di pazienti sottoposti a terapie convettive può essere attribuita alla capacità del trasporto convettivo di rimuovere le tossine uremiche più efficacemente rispetto alla mera diffusione, come rivelato da numerosi studi. Ad esempio la beta-2-microglobulina, considerata un fattore di rischio

per malattia cardiovascolare e mortalità globale nei pazienti con malattia renale cronica,^{100,101} è rimossa maggiormente dall'HDF-online rispetto all'HD high-flux^{102,103} e i livelli sierici pre-dialisi di questa sostanza così come quelli della proteina C reattiva sembrano ridursi con l'aumento dei volumi di convezione.¹⁰⁴ L'HDF-online ad alti volumi è anche in grado di ridurre le concentrazioni sieriche sia libere sia totali delle tossine uremiche indossil-solfato e p-cresil-solfato in misura maggiore rispetto all'HD.¹⁰⁵ Ciò può essere rilevante poiché queste molecole legate a proteine sembrano associate a un aumento del rischio di morbidità¹⁰⁶ e mortalità.^{107,108} L'AFB, una tecnica dialitica diffusivo-convettiva a bassi volumi, aumenta la clearance delle molecole di medie dimensioni come l'FGF23¹⁰⁹ o la sclerostina,¹¹⁰ che rappresentano nuovi marker di patologia ossea e vascolare nella malattia renale cronica,^{111,112} e sembra essere associata a una riduzione della sintesi o del rilascio di fattori pro-infiammatori e pro-apoptotici da parte delle cellule vascolari¹¹³ e dell'attivazione di monociti e neutrofilii polimorfonucleati¹¹⁴ rispetto all'HD. Inoltre, l'AFB consente un migliore controllo della pressione arteriosa media pre-dialisi, diminuisce il rischio di ipotensione intradialitica¹¹⁵ e riduce l'indice di massa ventricolare sinistra.¹¹⁶ Un altro esempio è la capacità dell'HFR, che combina convezione, diffusione e adsorbimento, di consentire una maggiore riduzione dei livelli sierici di epidina-25, un ormone che regola il metabolismo del ferro ed è legato a eventi cardiovascolari,¹¹⁷ rispetto all'HD low-flux e high-flux, probabilmente attraverso un'aumentata rimozione e una ridotta produzione infiammazione-indotta di questa molecola.¹¹⁸

La relazione tra metodi convettivi e ridotti livelli di infiammazione sistemica potrebbe spiegare il migliore profilo biochimico riscontrato nei pazienti in trattamento con questo tipo di terapia sostitutiva, primariamente per quanto riguarda i biomarker dell'anemia e del metabolismo del ferro.

Sulla base dei dati della letteratura presi in considerazione, dovrebbe essere certo che la migliore rimozione di tossine uremiche con i trattamenti convettivi si associ con minore morbilità e mortalità. Tuttavia, vari trial clinici controllati randomizzati condotti finora hanno fallito nel dimostrare inequivocabilmente la superiorità di questo tipo di dialisi extracorporea sulle tecniche meramente diffusive riguardo a end-point forti come la mortalità.

Una meta-analisi Cochrane pubblicata nel 2006 (20 trial, 657 partecipanti) e avente lo scopo di valutare le differenze di mortalità e outcome clinici tra metodi convettivi e HD aveva già sottolineato la scarsità di evidenze in questo tema dovuta a problemi di qualità e a basso potere statistico dei trial inclusi.¹¹⁹ Negli anni successivi, sono stati condotti altri studi su pazienti uremici trattati con diverse terapie dialitiche. Lo Studio CONTRAST (Convective Transport Study)¹²⁰ ha valutato la mortalità da tutte le cause e un end-point composto di eventi cardiovascolari fatali e non fatali in 714 pazienti assegnati in modo randomizzato a ricevere HDF-online o HD low-flux per un follow-up medio di tre anni. Nessuna differenza è stata trovata tra i due gruppi ma un'analisi per sottogruppi suggeriva un tasso di mortalità da tutte le cause ridotto nel gruppo dei pazienti sottoposti a HDF ad alti volumi. Il Turkish OL-HDF Study¹²¹ ha arruolato 782 pazienti per confrontare l'HDF-online in post-diluizione e l'HD high-flux con un follow-up medio pari a 22.7 ± 10.9 mesi. Gli Autori non hanno riscontrato alcuna differenza statisticamente significativa per l'outcome composto di morte da tutte le cause ed eventi cardiovascolari non fatali così come per la mortalità cardiovascolare e globale, il tasso di ospedalizzazione e il verificarsi di ipotensione intradialitica. Tuttavia, un'analisi post-hoc ha rivelato che i pazienti trattati con HDF-online ad alti volumi (>17.4 L) avevano un rischio minore di mortalità globale e cardiovascolare rispetto ai pazienti trattati con HD high-flux. Limitazioni dello studio includevano il

potere statistico inadeguato e l'età minore e il migliore stato di salute dei partecipanti rispetto ai pazienti europei dializzati di quel periodo. Il beneficio in termini di sopravvivenza che sembrava essere associato con l'HDF-online ad alti volumi è stato confermato dall'On-Line Hemodiafiltration Survival Study (o Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración OnLine [ESHOL]).¹²² In questo studio, 906 pazienti in HD sono stati assegnati in modo randomizzato a continuare l'HD o a iniziare la terapia con HDF-online in post-diluizione ad alta efficienza, con un follow-up medio di 1.91 ± 1.10 anni. I pazienti in trattamento con HDF-online hanno mostrato un rischio minore di mortalità globale, cardiovascolare e infezione-correlata rispetto al gruppo HD.

La più recente meta-analisi Cochrane sull'argomento⁹², condotta nel 2015 come aggiornamento di quella pubblicata nel 2006,¹¹⁸ ha incluso 40 trial clinici controllati randomizzati (3483 pazienti) e ha dimostrato che le metodiche convettive possono ridurre la mortalità da patologie cardiovascolari ma non da tutte le cause e hanno effetti poco definiti su altri outcome come ospedalizzazione ed eventi cardiovascolari non fatali. Tuttavia, un alto rischio di bias è stato identificato in molti degli studi inclusi.

Ancora una volta, la questione se i trattamenti convettivi sono clinicamente migliori rispetto alle terapie diffusive rimane non risolta.

Per quanto riguarda le cause di morte, abbiamo deciso di investigare la relazione tra tecnica di dialisi e mortalità cardiaca. Le terapie convettive erano associate a un minore rischio di mortalità da malattia cardiaca nell'analisi univariata. Questo risultato rimaneva statisticamente significativo anche dopo aggiustamento per potenziali fattori di confondimento in modelli di Cox di crescente complessità (*tabella 4.6*). Tali dati confermano il minore tasso di mortalità dovuta a eventi cardiaci già riportato tra i pazienti sottoposti a terapie basate sulla convezione rispetto a quelli trattati con metodi non convettivi.⁹²

I punti di forza del presente lavoro sono: l'ampia numerosità del campione, la sua omogeneità geografica, la completezza dei dati obbligatori, la possibilità di aggiustare per molti fattori di rischio in modelli di regressione multipla di Cox e l'implementazione dell'analisi del propensity score come analisi di sensibilità. Inoltre, nonostante sia una ricerca retrospettiva, questo studio osservazionale fornisce un'evidenza "dal mondo reale" al contrario dei trial clinici controllati e randomizzati. Lo studio presenta anche alcune limitazioni. In primo luogo, il disegno osservazionale non permette di trarre conclusioni definitive sulla migliore probabilità di sopravvivenza che abbiamo trovato essere associata con le terapie convettive rispetto alle non convettive. Secondariamente, la causa di morte è stata riportata come sconosciuta per un alto numero di pazienti e questo ha compromesso la possibilità di analizzare in modo accurato le differenze nelle cause di morte tra i due gruppi. Infine, è possibile che la minore mortalità da tutte le cause riscontrata nei pazienti sottoposti a dialisi con tecnica convettiva possa dipendere in parte da alti volumi di convezione, ma non erano disponibili dati sui volumi convettivi.

CAPITOLO 6

Conclusioni

La maggiore adeguatezza dialitica e il miglioramento negli outcome clinici e nella sopravvivenza dei pazienti uremici in terapia con tecniche dialitiche convettive rispetto alle metodiche diffusive sono supportati da evidenze scientifiche numerose, sebbene non conclusive. Nonostante le limitazioni tipiche di uno studio osservazionale e retrospettivo, i risultati ottenuti possono incoraggiare ulteriormente l'uso delle terapie sostitutive renali basate sulla convezione con un buon grado di confidenza, considerato l'elevato numero di pazienti reclutati.

Se futuri trial clinici controllati randomizzati ben disegnati, condotti su un'ampia popolazione e in grado di superare i limiti degli studi già effettuati confermeranno questi risultati, le politiche sanitarie dovranno implementare ed estendere l'uso dei trattamenti convettivi a tutte le categorie di pazienti uremici, come suggerito dalle nostre analisi di sopravvivenza stratificate. Questo implicherebbe anche una rimodulazione dei costi, poiché la ragione principale dell'uso ancora diffuso dell'HD è proprio il costo più basso di questo tipo di terapia rispetto ai trattamenti convettivi.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Garibotto G, Pontremoli R. Manuale di Nefrologia II edizione. Edizioni Minerva Medica 2017.
- ² Bolignano D, Cernaro V, Gembillo G, Baggetta R, Buemi M, D'Arrigo G. Antioxidant agents for delaying diabetic kidney disease progression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178699.
- ³ KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;Suppl.3:1-150.
- ⁴ *Néphrologie* 6^e édition. Ellipses édition 2014.
- ⁵ Cernaro V, Lacquaniti A, Donato V, Fazio MR, Buemi A, Buemi M. Fibrosis, regeneration and cancer: what is the link? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):21-27.
- ⁶ Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(2):288-296.
- ⁷ Cernaro V, Trifirò G, Lorenzano G, Lucisano S, Buemi M, Santoro D. New therapeutic strategies under development to halt the progression of renal failure. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014 May;23(5):693-709.
- ⁸ Schena FP, Selvaggi FP. *Malattie dei Reni e delle Vie Urinarie* 3^a edizione. McGraw-Hill 2003.
- ⁹ Vidal-Petiot E, Flamant M. [Measurement and estimation of glomerular filtration rate]. *Nephrol Ther*. 2017;13(7):560-568.
- ¹⁰ Klaboch J, Opatrná S, Matoušovic K, Schück O. [End stage of chronic kidney disease and metabolic acidosis]. *Vnitr Lek*. 2012 Jul-Aug;58(7-8):519-24.
- ¹¹ Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69(11):1945-1953.
- ¹² Nickolas TL, Jamal SA. Bone kidney interactions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(2):157–163.
- ¹³ Cernaro V, Santoro D, Lacquaniti A, Costantino G, Visconti L, Buemi A, Buemi M. Phosphate binders for the treatment of chronic kidney disease: role of iron oxyhydroxide. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016 Feb 2;9:11-19.
- ¹⁴ Cernaro V, Lucisano S, Canale V, Bruzzese A, Caccamo D, Costantino G, Buemi M, Santoro D. Acetate-free biofiltration to remove fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients: a pilot study. *J Nephrol*. 2018 Jun;31(3):429-433.

-
- ¹⁵ Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;280(4):1015–1020.
- ¹⁶ Larsson T, Olauson H. Un rapido aggiornamento su FGF23 per il nefrologo clinico. [A brief update on FGF23 for the clinical nephrologist]. *G Ital Nefrol.* 2014;31(2).
- ¹⁷ Cernaro V, Santoro D, Lucisano S, Nicocia G, Lacquaniti A, Buemi M. The future of phosphate binders: a perspective on novel therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs.* 2014;23(11):1459-1563.
- ¹⁸ Ezumba I, Quarles LD, Kovesdy CP. FGF23 e cuore. [FGF23 and the heart]. *G Ital Nefrol.* 2014;31(6).
- ¹⁹ Panwar B, Gutiérrez OM. Disorders of iron metabolism and anemia in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2016;36(4):252-261.
- ²⁰ Cernaro V, Coppolino G, Visconti L, Rivoli L, Lacquaniti A, Santoro D, Buemi A, Loddo S, Buemi M. Erythropoiesis and chronic kidney disease-related anemia: from physiology to new therapeutic advancements. *Med Res Rev.* 2018 Aug 6.
- ²¹ Bonomini M, Del Vecchio L, Sirilli V, Locatelli F. New treatment approaches for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(1):133-142.
- ²² Lucisano S, Di Mauro E, Montalto G, Cernaro V, Buemi M, Santoro D. Vitamin D and anemia. *J Ren Nutr.* 2014;24(1):61-62.
- ²³ Visconti L, Cernaro V, Calimeri S, Lacquaniti A, De Gregorio F, Ricciardi CA, Lacava V, Santoro D, Buemi M. The Myth of Water and Salt: From Aquaretics to Tenapanor. *J Ren Nutr.* 2018 Mar;28(2):73-82.
- ²⁴ Cernaro V, Lacquaniti A, Buemi A, Lupica R, Buemi M. Does erythropoietin always win? *Curr Med Chem.* 2014 Mar;21(7):849-54.
- ²⁵ Santoro A. [Customization of hemodialysis therapy: dialysis is not a washing machine]. *G Ital Nefrol.* 2018;35(1).
- ²⁶ Graham T. The motion of gases. *Phil Trans R Soc Lond* 1846;573-631.
- ²⁷ Graham T. The motion of gases part II. *Phil Trans R Soc Lond* 1849;349-391.
- ²⁸ Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from the circulation by means of dialysis. *Trans Assoc Am Phys* 1913;28:51-54.
- ²⁹ Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from circulating blood of living animals by dialysis. *J Pharmacol Exp Ther* 1914;5:275-316.

-
- ³⁰ Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from circulating blood of living animals by dialysis II: some constituents of the blood. *J Pharmacol Exp Ther* 1914;5:611-623.
- ³¹ Haas G. Uber Blutauswaschung. *Klin Wochenschr* 1928;7:1356-1362.
- ³² Vercellone A, Angelino PF, Linari F, Lunnel G, Taddei C, Gemma GB, Caluzzi F, Laugeri V, Besse C, Bachi V. [Clinical use of the Dogliotti-Battezzati-Taddei artificial kidney]. *Minerva Nefrol.* 1957;4(2):53-58.
- ³³ Neri M, Villa G, Garzotto F, Bagshaw S, Bellomo R, Cerda J, Ferrari F, Guggia S, Joannidis M, Kellum J, Kim JC, Mehta RL, Ricci Z, Trevisani A, Marafon S, Clark WR, Vincent JL, Ronco C; Nomenclature Standardization Initiative (NSI) alliance. Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. *Crit Care.* 2016;20(1):318.
- ³⁴ Ronco C, Ghezzi PM, Brendolan A, Crepaldi C, La Greca G. The haemodialysis system: basic mechanisms of water and solute transport in extracorporeal renal replacement therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 6:3-9.
- ³⁵ Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al. European Uremic Toxin Work Group (EUTox) Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003;63(5):1934-1943.
- ³⁶ Duranton F, Cohen G, De Smet R, et al. European Uremic Toxin Work Group. European Uremic Toxin Work Group Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(7):1258-1270.
- ³⁷ Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):1897-1907.
- ³⁸ Baurmeister U, Vienken J, Ward RA. Should dialysis modalities be designed to remove specific uremic toxins? *Semin Dial.* 2009;22(4):454-457.
- ³⁹ Lekawanvijit S, Krum H. Cardiorenal syndrome: role of protein-bound uremic toxins. *J Ren Nutr.* 2015;25(2):149-154.
- ⁴⁰ *Manuale Oxford Dialisi*, Oxford University Press, 2010.
- ⁴¹ Krieter DH, Lemke HD, Canaud B, Wanner C. Beta(2)-microglobulin removal by extracorporeal renal replacement therapies. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1753(1):146-153.
- ⁴² Sau G. [Pre- and postdilution hemofiltration]. *G Ital Nefrol.* 2012;29 Suppl 55:S31-S36.
- ⁴³ Ferro G, Pizzarelli F. [Predilution and postdilution hemodiafiltration]. *G Ital Nefrol.* 2012;29 Suppl 55:S37-S45.

-
- ⁴⁴ European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section VI. Haemodialysis-associated infection. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 7:72-87.
- ⁴⁵ Alloatti S, Bolasco P, Canavese C, Cappelli G, Pedrini L, Pizzarelli F, Pontoriero G, Santoro A, Anastasio P, Teatini U, Fuiano G; Italian Society of Nephrology. [Guidelines on water and solutions for dialysis. Italian Society of Nephrology]. *G Ital Nefrol*. 2005;22(3):246-273.
- ⁴⁶ Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Ferro G. On-line haemodiafiltration with and without acetate. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(6):1648-1651.
- ⁴⁷ Martello M, Di Luca M. [Acetate-free biofiltration]. *G Ital Nefrol*. 2012;29 Suppl 55:S62-S71.
- ⁴⁸ Galli G, Panzetta G. Acetate free biofiltration (AFB): from theory to clinical results. *Clin Nephrol*. 1998;50(1):28-37.
- ⁴⁹ Santoro A, Guarnieri F, Ferramosca E, Grandi F. Acetate-free biofiltration. *Contrib Nephrol*. 2007;158:138-152.
- ⁵⁰ Aucella F. [Hemodiafiltration with endogenous reinfusion]. *G Ital Nefrol*. 2012;29 Suppl 55:S72-82.
- ⁵¹ Ghezzi PM. [Hemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR): evolution of the method]. *G Ital Nefrol*. 2005;22 Suppl 31:S105-S110.
- ⁵² Wratten ML, Ghezzi PM. Hemodiafiltration with endogenous reinfusion. *Contrib Nephrol*. 2007;158:94-102.
- ⁵³ Update of the KDOQI™ Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy. https://www.kidney.org/sites/default/files/KDOQI-Clinical-Practice-Guideline-Hemodialysis-Update_Public-Review-Draft-FINAL_20150204.pdf
- ⁵⁴ Barzegar H, Moosazadeh M, Jafari H, Esmaili R. Evaluation of dialysis adequacy in hemodialysis patients: A systematic review. *Urol J*. 2016;13(4):2744-2749.
- ⁵⁵ Sands JJ, Usvyat LA, Sullivan T, Segal JH, Zabetakis P, Kotanko P, Maddux FW, Diaz-Buxo JA. Intradialytic hypotension: frequency, sources of variation and correlation with clinical outcome. *Hemodial Int*. 2014;18(2):415-422.
- ⁵⁶ Stefánsson BV, Brunelli SM, Cabrera C, Rosenbaum D, Anum E, Ramakrishnan K, Jensen DE, Ståhlhammar NO. Intradialytic hypotension and risk of cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(12):2124-2132.
- ⁵⁷ Dubin R, Owens C, Gasper W, Ganz P, Johansen K. Associations of endothelial dysfunction and arterial stiffness with intradialytic hypotension and hypertension. *Hemodial Int*. 2011;15(3):350-358.
- ⁵⁸ Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4 Suppl 4):S11-S17.

-
- ⁵⁹ Davenport A. Can advances in hemodialysis machine technology prevent intradialytic hypotension? *Semin Dial.* 2009;22(3):231-236.
- ⁶⁰ Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, Canaud B, Haage P, Fouque D, Konner K, Martin-Malo A, Pedrini L, Tattersall J, Tordoir J, Vennegoor M, Wanner C, ter Wee P, Vanholder R. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 Suppl 2:ii22-44.
- ⁶¹ Agarwal R. How can we prevent intradialytic hypotension? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21(6):593-599.
- ⁶² Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int.* 2011;79(2):250-257.
- ⁶³ Jefferies HJ, Burton JO, McIntyre CW. Individualised dialysate temperature improves intradialytic haemodynamics and abrogates haemodialysis-induced myocardial stunning, without compromising tolerability. *Blood Purif.* 2011;32(1):63-68.
- ⁶⁴ Buemi M, Coppolino G, Bolignano D, Sturiale A, Campo S, Buemi A, Crascì E, Romeo A. Arrhythmias and hemodialysis: role of potassium and new diagnostic tools. *Ren Fail.* 2009;31(1):75-80.
- ⁶⁵ Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, Yazawa T, Yokota K, Honda M, Sloman G. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J* 1996;131(6):1137-1344.
- ⁶⁶ Severi S, Cavalcanti S, Mancini E, Santoro A. Heart rate response to hemodialysis-induced changes in potassium and calcium levels *J. Nephrol.* 2001;14:488-496.
- ⁶⁷ Meier P, Vogt P, Blanc E. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in end-stage renal disease patients on chronic hemodialysis. *Nephron.* 2001;87(3):199-214.
- ⁶⁸ Locatelli F, La Milia V, Violo L, Del Vecchio L, Di Filippo S. Optimizing haemodialysate composition. *Clin Kidney J.* 2015;8(5):580-589.
- ⁶⁹ Zehnder C, Gutzwiller JP, Huber A, Schindler C, Schneditz D. Low-potassium and glucose-free dialysis maintains urea but enhances potassium removal. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(1):78-84.
- ⁷⁰ Blumberg A, Roser HW, Zehnder C, Müller-Brand J. Plasma potassium in patients with terminal renal failure during and after haemodialysis; relationship with dialytic potassium removal and total body potassium. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(8):1629-1634.
- ⁷¹ Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, Jing J, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(5):999-1007.
- ⁷² Heguilén RM, Sciurano C, Bellusci AD, Fried P, Mittelman G, Rosa Diez G, Bernasconi AR. The faster potassium-lowering effect of high dialysate bicarbonate

concentrations in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(3):591-597.

⁷³ Pun PH, Lehrich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int.* 2011;79(2):218-227.

⁷⁴ Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55(4):1553-1559.

⁷⁵ Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69(12):2268-2273.

⁷⁶ Redaelli B, Locatelli F, Limido D, Andrulli S, Signorini MG, Sforzini S, Bonoldi L, Vincenti A, Cerutti S, Orlandini G. Effect of a new model of hemodialysis potassium removal on the control of ventricular arrhythmias. *Kidney Int.* 1996;50(2):609-617.

⁷⁷ Buemi M, Aloisi E, Coppolino G, Loddo S, Crascì E, Aloisi C, Barillà A, Cosentini V, Nostro L, Caccamo C, Floccari F, Romeo A, Frisina N, Teti D. The effect of two different protocols of potassium haemodiafiltration on QT dispersion. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(6):1148-1154.

⁷⁸ Sforzini S, Latini R, Mingardi G, Vincenti A, Redaelli B. Ventricular arrhythmias and four-year mortality in haemodialysis patients. *Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari. Lancet.* 1992;339(8787):212-213.

⁷⁹ Redaelli B. Electrolyte modelling in haemodialysis--potassium. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11 Suppl 2:39-41.

⁸⁰ Drüeke TB, Touam M. Calcium balance in haemodialysis--do not lower the dialysate calcium concentration too much (con part). *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):2990-2993.

⁸¹ Gotch FA. Pro/Con debate: the calculation on calcium balance in dialysis lowers the dialysate calcium concentrations (pro part). *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):2994-2996.

⁸² Saha H, Harmoinen A, Pietilä K, Mörsky P, Pasternack A. Measurement of serum ionized versus total levels of magnesium and calcium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1996;46:326-331.

⁸³ Fellner SK, Lang RM, Neumann A, Spencer KT, Bushinsky DA, Borow KM. Physiological mechanism for calcium-induced changes in systemic arterial pressure in stable dialysis patients. *Hypertension.* 1989;13:213-218.

⁸⁴ van Kuijk WHM, Mulder AW, Peels CH, Harff GH, Leunissen KML. Influence of changes in ionized calcium on cardiovascular reactivity during haemodialysis. *Clin Nephrol.* 1997;47:190-196.

-
- ⁸⁵ Braunwald E, Sonnenblick E, Ross J. The ECG and electrolyte abnormalities. In Braunwald E, ed. Heart disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1992:149-151.
- ⁸⁶ Canzanello VJ, Hylander-Rossner B, Sands RE, Morgan TM, Jordan J, Burkart JM. Comparison of 50% dextrose water, 25% mannitol, and 23.5% saline for the treatment of hemodialysis-associated muscle cramps. *ASAIO Trans.* 1991;37(4):649-652.
- ⁸⁷ Canzanello VJ, Burkart JM. Hemodialysis-associated muscle cramps. *Semin Dial.* 1992;5:299-304.
- ⁸⁸ Ledebø I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration-optimal efficiency and safety. *NDT plus* 2010;3(1):8-16.
- ⁸⁹ Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney international* 1999;55(1):286-293.
- ⁹⁰ Vilar E, Fry AC, Wellsted D, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009;4(12):1944-1953.
- ⁹¹ Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(12):2344-2350.
- ⁹² Dessi M, Di Giovamberardino G, Pieri M, et al. Influence of dialysis techniques and alternate vitamin supplementation on homocysteine levels in patients with known MTHFR genotypes. *Clin Exp Nephrol* 2015;19(1):140-145.
- ⁹³ Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, Strippoli GF. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD006258.
- ⁹⁴ Health SRDo. Decree n. 03423/08. http://www.crtsicilia.it/files/attach_doc_247.pdf.
- ⁹⁵ Venkat-Raman G, Tomson CR, Gao Y, et al. New primary renal diagnosis codes for the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(12):4414-4419.
- ⁹⁶ van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, Collart F, Cornet R, Dekker FW, Grönhagen-Riska C, Kramar R, Leivestad T, Simpson K, Briggs JD; ERA-EDTA registry. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(6):1120-1129.
- ⁹⁷ Jager KJ, Zoccali C, Macleod A, Dekker FW. Confounding: what it is and how to deal with it. *Kid Int* 2008;73(3):256-260.
- ⁹⁸ Kim YW, Park S. Confronting practical problems for initiation of on-line hemodiafiltration therapy. *Electrolyte Blood Press* 2016;14(1):1-4.

-
- ⁹⁹ Canaud B. The early years of on-line HDF: how did it all start? How did we get here? *Contrib Nephrol* 2011;175:93-109.
- ¹⁰⁰ Okuno S, Ishimura E, Kohno K, Fujino-Katoh Y, Maeno Y, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):571-577.
- ¹⁰¹ Liabeuf S, Lenglet A, Desjardins L, Neiryneck N, Glorieux G, Lemke HD, Vanholder R, Diouf M, Choukroun G, Massy ZA; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kidney Int*. 2012;82(12):1297-1303.
- ¹⁰² Jean G, Hurot JM, Deleaval P, Mayor B, Lorriaux C. Online-haemodiafiltration vs. conventional haemodialysis: a cross-over study. *BMC Nephrol* 2015;16:70.
- ¹⁰³ Movilli E, Camerini C, Gaggia P, Zubani R, Feller P, Salviani C, Facchini A, Cancarini G. Total Convection Affects Serum β 2 Microglobulin and C-Reactive Protein but Not Erythropoietin Requirement following Post-Dilutional Hemodiafiltration. *Am J Nephrol*. 2015;41(6):494-501.
- ¹⁰⁴ Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F, Amato C, Gatti E. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2015;88(5):1108-1116.
- ¹⁰⁵ Panichi V, Rocchetti MT, Scatena A, Rosati A, Migliori M, Pizzarelli F, Gesualdo L; REDERT Study group. Long term variation of serum levels of uremic toxins in patients treated by post-dilution high volume on-line haemodiafiltration in comparison to standard low-flux bicarbonate dialysis: results from the REDERT study. *J Nephrol*. 2017;30(4):583-591.
- ¹⁰⁶ Lin CJ, Wu CJ, Pan CF, Chen YC, Sun FJ, Chen HH. Serum protein-bound uraemic toxins and clinical outcomes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(11):3693-3700.
- ¹⁰⁷ Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69(6):1081-1087.
- ¹⁰⁸ Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10):1551-1558.
- ¹⁰⁹ Cernaro V, Lucisano S, Canale V, Bruzzese A, Caccamo D, Costantino G, Buemi M, Santoro D. Acetate-free biofiltration to remove fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients: a pilot study. *J Nephrol*. 2018;31(3):429-433.
- ¹¹⁰ Bruzzese A, Lacquaniti A, Cernaro V, Ricciardi CA, Loddo S, Romeo A, Montalto G, Costantino G, Torre F, Pettinato G, Salamone I, Aloisi C, Santoro D, Buemi M.

Sclerostin levels in uremic patients: a link between bone and vascular disease. *Ren Fail.* 2016;38(5):759-764.

¹¹¹ Cernaro V, Santoro D, Lucisano S, Nicocia G, Lacquaniti A, Buemi M. The future of phosphate binders: a perspective on novel therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs.* 2014;23(11):1459-1463.

¹¹² Atteritano M, Di Mauro E, Canale V, Bruzzese AM, Ricciardi CA, Cernaro V, Lacquaniti A, Buemi M, Santoro D. Higher serum sclerostin levels and insufficiency of vitamin D are strongly associated with vertebral fractures in hemodialysis patients: a case control study. *Osteoporos Int.* 2017;28(2):577-584.

¹¹³ Amore A, Cirina P, Bonaudo R, Conti G, Chiesa M, Coppo R. Bicarbonate dialysis, unlike acetate-free biofiltration, triggers mediators of inflammation and apoptosis in endothelial and smooth muscle cells. *J Nephrol* 2006;19:57-64.

¹¹⁴ Todeschini M, Macconi D, Fernández NG, Ghilardi M, Anabaya A, Binda E, Morigi M, Cattaneo D, Peticucci E, Remuzzi G, Noris M. Effect of acetate-free biofiltration and bicarbonate hemodialysis on neutrophil activation. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(4):783-793.

¹¹⁵ Tessitore N, Santoro A, Panzetta GO, Wizemann V, Perez-Garcia R, Martinez Ara J, Perrone B, Mantovani W, Poli A. Acetate-free biofiltration reduces intradialytic hypotension: a European multicenter randomized controlled trial. *Blood Purif.* 2012;34(3-4):354-363.

¹¹⁶ Schrandt-vd Meer AM, ter Wee PM, Kan G, Donker AJ, van Dorp WT. Improved cardiovascular variables during acetate free biofiltration. *Clin Nephrol* 1999;51:304-309.

¹¹⁷ Rostoker G, Vaziri ND, Fishbane S. Iatrogenic iron overload in dialysis patients at the beginning of the 21st century. *Drugs.* 2016;76(7):741-757.

¹¹⁸ Tessitore N, Poli A, Bedogna V, Corazza L, Campostrini N, Atti M, Sereni L, Castagna A, Girelli D, Pessolano G, Lupo A. A single dialysis session of hemodiafiltration with sorbent-regenerated endogenous ultrafiltrate reinfusion (HFR) removes hepcidin more efficiently than bicarbonate hemodialysis: a new approach to containing hepcidin burden in dialysis patients? *J Nephrol.* 2018;31(2):297-306.

¹¹⁹ Rabindranath KS, Strippoli GF, Daly C, Roderick PJ, Wallace S, MacLeod AM. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006258.

¹²⁰ Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, den Hoedt CH, van der Tweel I, Lévesque R, Nubé MJ, ter Wee PM, Blankestijn PJ; CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):1087-1096.

¹²¹ Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, Hur E, Demirci MS, Demirci C, Duman S, Basci A, Adam SM, Isik IO, Zengin M, Suleymanlar G, Yilmaz ME,

Ozkahya M; Turkish Online Haemodiafiltration Study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):192-202.

¹²² Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, Soler J, Torres F, Campistol JM, Martinez-Castelao A; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):487-497.