

# SCHEMI DIALITICI ALTERNATIVI

ed

## EMODIALISI QUOTIDIANA

*Umberto Buoncristiani*  
*Perugia*

### *Schemi Dialitici Alternativi : Perché*

L'Emodialisi Extracorporea "Tradizionale" di 4-5 ore x 3 volte a settimana è il risultato di un compromesso arbitrario tra la necessità di garantire una depurazione sufficiente ad assicurare condizioni clinico-metaboliche sufficientemente buone, e quella di non interferire eccessivamente con la vita sociale (e, ove possibile, lavorativa) del paziente. L'origine di questo schema di trattamento risale ai primi anni '70, quando ci si accorse (per merito soprattutto dei nefrologi italiani, primo fra tutti Cambi) che esso era in grado di garantire risultati paragonabili (e per alcuni aspetti superiori) a quelli ottenibili con lo *schema originario di 10-11 ore x 2 volte a settimana*, allora il più diffuso, nonostante la netta riduzione della durata totale settimanale da 20-22 a 12-15 ore.

Tuttavia, pur con i suoi innegabili meriti, anche questo schema dialitico ha, rispetto al rene naturale, una serie di limiti quantitativi e qualitativi, derivanti essenzialmente dalla brevità e dalla intermittenza delle sedute in combinazione con la limitata permeabilità delle membrane artificiali alle cosiddette medie molecole, sostanze tossiche che non passano facilmente come l'urea attraverso i filtri di dialisi, e con la distribuzione multicompartmentale delle tossine (l'organismo umano è costituito da diversi compartimenti).

### *Rene Naturale*

### *Rene Artificiale*

<i>Modalità</i>	<i>Continua</i>	<i>Intermittente</i>
<i>Attività:</i>		
<i>Durata</i>	<b><i>Molto Lunga</i></b> 24h x 7 = <u>168h / settimana</u> 168 x 60 = 10.080 m' / settimana	<b><i>Molto Breve</i></b> 4-5h x 3 = <u>12-15h / settimana</u> 12-15 x 60 = 720-900 m' / settimana
<i>Efficienza</i>	<b><i>Elevata Estrazione Tossine Basso p.m.</i></b> (TAC e Livelli Ematici bassi) <u>Clearance Cr media ma tempi lunghi</u> 100ml/m' x 10.080m' = <u>1.080 L /sett.</u>	<b><i>Bassa Estrazione Tossine Basso p.m.</i></b> (TAC e Livelli Ematici elevati) <u>Clearance Cr elevata ma tempi brevi:</u> 200ml/m' x 720-900 m' = <u>144-180 L/sett.</u>
	<b><i>Alta Estrazione Tossine Medio p.m.</i></b> <u>Clearance Inulina = Clearance Creat.</u> (Durata trattamento e Permeabilità membrana elevate )	<b><i>Bassa Estrazione Tossine Medio p.m.</i></b> <u>Clearance Inulina molto &lt; Clear.Creat.</u> (Durata trattamento e Permeabilità membrana ridotte )
<i>Fisiologicità</i>	<b><i>Molto Elevata</i></b> <u>Trascurabili Fluttuazioni di :</u> Concentrazioni/Osmolarità di Soluti, pH, Volume Ematico e Acqua Extracellulare ( grazie alla <b>Continuità del trattamento</b> )	<b><i>Molto scarsa</i></b> <u>Elevate/Brusche Fluttuazioni di:</u> Concentrazioni/Osmolarità di Soluti pH, Volume Ematico e Acqua Extracellulare (a causa dell'intermittenza + alta efficienza istantanea)

Il risultato è che, con lo schema emodialitico tradizionale, il paziente non solo rimane in uno stato di uremia persistente abbastanza serio, ma è anche esposto agli inconvenienti delle brusche variazioni del volume di sangue circolante (volemia) e delle concentrazioni di soluti.

Logica conseguenza di questo insoddisfacente risultato è la ricerca di schemi dialitici più efficienti e più fisiologici.

### **Schemi Emodialitici Alternativi a quello Tradizionale**

#### **- Aumento delle Clearances Istantanee**

I tentativi di aumentare l'efficienza dialitica mediante un aumento delle Clearances Istantanee, *che* sono una misura dell'entità della depurazione, con l'aumento delle superfici di membrana del dializzatore e dei flussi di sangue e del liquido di dialisi (dialisato) lasciando invariata la frequenza e la durata delle sedute sono falliti completamente per *l'effetto autolimitante della struttura multicompartimentale dell'organismo*. Infatti, l'aumento delle clearances istantanee accelera la caduta delle concentrazioni di soluti nel compartimento ematico, mentre quella negli altri compartimenti è più lenta e, di conseguenza, si riduce rapidamente anche la rimozione degli stessi nella seconda parte della seduta, controbilanciando negativamente l'aumentata rimozione della prima parte: il bilancio finale resta pertanto pressoché invariato, mentre aumenta sensibilmente l'intolleranza intradialitica legata alle più brusche variazioni delle concentrazioni di soluti e del volume ematico.

#### **- Aumento della Durata delle Sedute: Emodialisi Lunga Notturna 7-8 ore x 3 (Schema Tassin)**

Il raddoppio della durata delle sedute, anche senza aumentare la frequenza, permette un *aumento sensibile della rimozione delle Tossine di peso molecolare intermedio (cosiddette Medie Molecole)* per il fatto che essa è "Tempo Limitata"; anche la rimozione delle Tossine a peso molecolare basso (o Piccole Molecole) è aumentata, anche se in grado minore per la più rapida dissipazione del gradiente di concentrazione nella seconda parte della seduta. La TAC (Time Average Concentration o concentrazione media settimanale) delle varie tossine risulta sensibilmente ridotta. In definitiva diminuisce il grado di tossicità uremica, soprattutto riguardo alle tossine di medio peso molecolare. Anche a livello di controllo dell'equilibrio idro-elettrolitico si hanno dei vantaggi, pur se di minore entità: la rimozione dei liquidi è maggiore e più costante, e più facile è il raggiungimento del peso secco; diminuiscono la ritenzione idro-salina e l'espansione di volume pre-dialitica; tuttavia, la riduzione della frequenza e dell'entità dell'ipertensione arteriosa si ottengono in modo significativo solo combinando anche una rigida riduzione dell'apporto di sale. Anche la rapidità e l'entità delle variazioni della volemia e della concentrazione dei soluti sono attenuate, ma persistono in grado non trascurabile a causa del mantenimento della notevole intermittenza delle sedute e della lunghezza degli intervalli tra le stesse. Quindi, anche se tutti questi effetti positivi determinano un miglioramento delle condizioni cliniche generali e della sopravvivenza, persiste con questo schema ancora largamente intermittente un discreto grado di "non fisiologicità", espresso da un trascurabile miglioramento della TAD (Time Average Deviation o oscillazione media settimanale rispetto alla linea della TAC).

#### **- Aumento della Frequenza delle Sedute : Emodialisi Quotidiana Breve 2 ore x 6 (Schema Perugia)**

La spiegazione di come il raddoppio della frequenza delle sedute settimanali, anche senza aumentare la durata totale del trattamento sia vantaggioso risiede nel meccanismo che regola la diffusione delle tossine durante la seduta dialitica e nella riduzione degli intervalli tra le sedute.

La velocità e l'entità della diffusione dei soluti sono regolate dalla differenza di concentrazione degli stessi tra sangue e soluzione dializzante: esse sono tanto più elevate quanto più alto è il

gradiente di concentrazione. Poiché la concentrazione ematica delle tossine uremiche, soprattutto di basso peso molecolare come urea e creatinina, si riduce progressivamente nel corso della seduta dialitica per effetto della loro rimozione, si riducono progressivamente anche la velocità e l'entità della rimozione per il dissiparsi del gradiente di concentrazione. Pertanto, la seconda metà di una seduta dialitica è meno efficace della prima metà: infatti, nella prima metà di una seduta tradizionale di 4-5 ore, a seconda della clearance utilizzata, avviene dal 60 al 70 % della rimozione dell'intera seduta. Di conseguenza, se anziché effettuare 3 sedute settimanali di 4-5 ore se ne effettuano 6 di 2-2,5 ore, utilizzando la parte più efficace della seduta, si avrà, pur mantenendo invariata la durata complessiva, un aumento del 10-20% della rimozione delle tossine a basso p.m. (mentre è più limitato il vantaggio per le tossine a peso molecolare medio-elevato, come ad es. la 2-Microglobulina).

Questa maggiore rimozione, combinata con la riduzione a metà dell'intervallo tra le sedute dialitiche (da 48 a 24 ore), determina una progressiva riduzione dei livelli ematici pre-dialitici delle varie tossine durante le prime settimane di trattamento con lo schema quotidiano. La riduzione dei livelli pre-dialitici determina però una progressiva riduzione dell'estrazione, fino a che, nel giro di circa un mese, si ristabilisce un nuovo equilibrio: l'estrazione settimanale ridiscende ai valori iniziali del ritmo trisettimanale, ma con l'importante vantaggio di mantenere stabilmente *livelli pre-dialitici di tossine sensibilmente più bassi* (e quindi uno stato di minore intossicazione uremica). Ci si riavvicina, in questo modo, al comportamento depurativo del rene naturale che, nonostante livelli fisiologici molto bassi di tossine, riesce a mantenere una elevata rimozione delle stesse, grazie alla continuità del funzionamento. Tuttavia, nonostante l'abbassamento significativo delle concentrazioni pre-dialitiche delle varie tossine, la loro concentrazione media settimanale (TAC) subisce una riduzione modesta e di solito non significativa, per il fatto che i livelli post-dialitici (che sono l'altro fattore determinante della TAC) rimangono superiori a quelli raggiunti nello schema trisettimanale: il dimezzamento della durata delle sedute produce cioè una variazione non consensuale ma opposta a quella dei livelli pre-dialitici e, quindi, ne annulla gli effetti positivi sulla TAC. Al contrario, molto importante è l'effetto sulle *oscillazioni pre-post-dialitiche, che si riducono sensibilmente* per la riduzione consensuale sia dei picchi pre-dialitici che dei cali post-dialitici: ne risulta una significativa riduzione delle TAD e, quindi, della "non fisiologicità" del trattamento.

Lo stesso effetto positivo si ha sull'*equilibrio acido base*, i cui parametri tendono a rimanere più stabilmente entro i limiti della norma, grazie alla scomparsa dei picchi di acidosi pre-dialitica e dei picchi post-dialitici verso l'alcalosi. Considerando che il pH influenza in modo importante tutta la miriade di reazioni enzimatiche che avvengono quotidianamente nel nostro organismo, si comprende l'enorme importanza di questo ulteriore effetto positivo del ritmo quotidiano.

Infine, la riduzione delle oscillazioni pre-post-dialitiche interessa anche la *volemia, che si mantiene più stabilmente vicino ai limiti fisiologici*, con riduzione notevole sia dell'espansione pre-dialitica (e, quindi delle puntate ipertensive), sia della contrazione intra-post-dialitica (e, quindi degli episodi ipotensivi). Ne derivano da un lato una maggiore stabilità intradialitica ed una migliore tollerabilità del trattamento, dall'altro una significativa riduzione dell'impegno cardio-vascolare. A livello di questo apparato si ha anche una riduzione della frequenza di aritmie, sia per la maggiore stabilità emodinamica, sia per le minori oscillazioni degli elettroliti e del pH.

Infine, questi effetti positivi del ritmo quotidiano si traducono anche in un significativo *miglioramento delle condizioni cliniche generali*, dell'*anemia*, dello *stato nutrizionale*, delle *alterazioni neurologiche* in tutti i loro aspetti, della *forza fisica* e della *capacità lavorativa*, della *funzione sessuale*, della *situazione cardio-circolatoria* (e, quindi, del grado di riabilitazione e della qualità di vita), ma anche e soprattutto, della *sopravvivenza* (2-3 volte maggiore rispetto a quella di pazienti paragonabili del registro di Dialisi degli USA). Inoltre, tutti questi aspetti favorevoli, soprattutto a livello nutrizionale e dell'apparato circolatorio, hanno fatto di questo schema un vero e proprio trattamento di salvataggio (rescue treatment) in pazienti con grave compromissione dello stato nutrizionale e dell'apparato cardio-circolatorio.

- **Aumento combinato di Durata e Frequenza delle Sedute: Emodialisi quotidiana lunga notturna 7-8 ore x6 (Schema Toronto)**

Questo schema di emodialisi è ovviamente il miglior tipo di trattamento dialitico extracorporeo, in quanto combina i vantaggi dell'aumento sia della durata sia della frequenza, avvicinandosi più di tutti alle caratteristiche di funzionamento del rene naturale. La durata delle sedute di 7-8 ore combinata con la frequenza di 6 volte a settimana porta ad una durata totale settimanale di 42-48 ore, che è 3-4 volte superiore alle 12-15 ore della emodialisi tradizionale. Questo permette una *rimozione non solo significativamente maggiore dell'acqua e dei soluti* (soprattutto di quelli a peso molecolare più elevato, le cosiddette *Medie Molecole*, la cui rimozione è "tempo limitata") ma *anche più graduale*. Gli intervalli interdialitici si riducono ulteriormente, a sole 16-17 ore, il che, unitamente alla maggiore rimozione, *riduce ulteriormente i picchi pre-dialitici* di espansione della volemia e di concentrazione dei soluti. Con questo schema, *si riducono sensibilmente anche i livelli post-dialitici*, perché la durata della seduta si raddoppia (mentre, al contrario, nello schema quotidiano breve si dimezza): pertanto si avrà *anche una sensibile riduzione delle TAC*, in quanto la già maggiore riduzione dei livelli pre-dialitici verrà ulteriormente potenziata dalla riduzione di quelli post-dialitici (e non controbilanciata negativamente dal loro rialzo). Anche *le TAD si riducono ulteriormente*, perché nonostante i più bassi livelli post-dialitici le oscillazioni pre-post-dialisi si riducono ulteriormente per la maggiore riduzione dei livelli pre-dialitici. Si ha quindi non solo una *maggior depurazione, ma anche una maggior fisiologicità*.

**Aspetti Organizzativi e Costi dei Vari Schemi Alternativi a quello tradizionale. (Schema Tassin)**

Questo schema si pratica abitualmente con 3 sedute settimanali notturne di 7-8 ore. Dal punto di vista organizzativo di solito questo schema viene percepito *vantaggioso dal paziente*, che a fronte del modesto disagio di passare 3 notti fuori casa (trascorse peraltro in gran parte dormendo), ha il vantaggio di recuperare la *piena disponibilità di tutte le giornate* della settimana, una situazione particolarmente favorevole per chi ha attività da svolgere. Per il Centro si tratta di organizzare dei turni notturni: il che è peraltro compensato dall'aumento di recettività del Centro, anche se rispetto al 3° turno diurno è richiesto un aumento di personale (che però lavora con maggior serenità ed è gratificato dai recuperi e dall'indennità notturna). Anche per quanto riguarda i costi questo schema può essere vantaggioso, a patto che il numero dei pazienti sia sufficientemente elevato e considerando che il rapporto infermieri pazienti può essere ridotto (i problemi intradialitici sono infatti ridotti od assenti per la riduzione degli squilibri, ed i pazienti dormono per gran parte della seduta).

- **Schema Perugia.**

In Ospedale questo schema può essere organizzato *senza grandi difficoltà e senza alcun aumento di personale*, in quanto un turno infermieristico di 6 ore può trattare comodamente 2 pazienti in sequenza con sedute di 2 ore, avendo anche il tempo per effettuare la sterilizzazione degli apparecchi tra i 2 pazienti (e ciò vale anche quando uno dei due pazienti deve fare una seduta di 2 ore e mezza). In questo modo, anziché trattare un paziente con una seduta di 4-5 ore nei giorni dispari ed un altro con lo stesso schema nei giorni pari, si possono trattare entrambi con sedute brevi tutti i giorni della settimana. L'unico problema è, per il paziente, quello di *recarsi al Centro tutti i giorni* e, per la struttura, la necessità di provvedere *al trasporto un numero doppio di volte*. I costi, con questo schema, sono *maggiori* per: 1) il numero doppio di trasporti; 2) una quantità doppia di materiale di consumo (aghi, linee, filtri, soluzioni di dialisi, kit di medicazione, eparina). Tuttavia questi extra-costi sono in *gran parte compensati* dal risparmio derivante dalla minore quantità di farmaci (in particolare Eritropoietina ed anti-ipertensivi) e dalla minore morbilità ed ospedalizzazione.

A Domicilio, per l'aspetto organizzativo, occorre da provvedere un *ambiente per le apparecchiature* ed uno per lo *stoccaggio* di una quantità rilevante di materiale di consumo, mentre

c'è il grosso vantaggio della netta *riduzione dell'impiego di personale e del numero dei viaggi* (una volta al mese o anche meno), vantaggio che non è solo organizzativo ma anche economico, in quanto la riduzione di costi che ne deriva compensa abbondantemente l'extra-costi della doppia quantità di materiale di consumo. Se a questo si aggiunge il risparmio derivante dal minor uso di farmaci e dalla minore morbilità ed ospedalizzazione, il *vantaggio economico risulta ancora più evidente*.

#### - **Schema Toronto**

Questo schema ha l'handicap di poter essere effettuato praticamente solo a domicilio perché è impensabile, sia per il Centro sia per il Paziente, effettuare 6-7 sedute notturne a settimana in Ospedale. Eventuali difficoltà aggiuntive che limitano l'attuazione pratica di tale schema sono la possibile interferenza con un sonno regolare e sufficiente e il rischio di inconvenienti mentre il paziente ed il partner dormono. Dal punto di vista economico lo schema Toronto ha peraltro pressoché gli stessi vantaggi dello schema Perugia a domicilio (con una piccola differenza di spesa in più legata alla maggior quantità di materiale di consumo e di elettricità necessari per la maggiore durata delle sedute, nonché al maggior impiego di sistemi di sicurezza necessari per permettere la tranquillità ed il sonno del paziente e del partner).

#### **Rischi , Limiti ed Indicazioni dei nuovi schemi alternativi**

Con lo schema Tassin i rischi sono praticamente assenti, i limiti organizzativi modesti, le indicazioni principali sono per i pazienti fragili con notevoli problemi di tolleranza intradialitica, specie se anziani, e soprattutto per pazienti che lavorano e vogliono mantenere una piena disponibilità delle ore diurne della settimana.

Con lo schema Perugia è parimenti assente ogni tipo di rischio, compreso quello inizialmente paventato di una ridotta sopravvivenza dell'accesso vascolare a causa del numero doppio di punture (una serie di studi ha ormai chiaramente dimostrato che semmai è vero il contrario, probabilmente soprattutto per la quasi completa scomparsa degli episodi ipotensivi). Limiti organizzativi possono sussistere per la Emodialisi Quotidiana in Ospedale, soprattutto per il paziente: la quotidianità della seduta e del viaggio può creare qualche interferenza con la vita socio-lavorativa. Pertanto, le indicazioni principali per il trattamento in Ospedale sono per pazienti in gravi condizioni generali, che non lavorano e che vivono non molto distante dal Centro, o per pazienti che, se lavorano, abbiano turni di mezza giornata. Per il trattamento domiciliare, l'unico vero limite è la disponibilità di un partner idoneo: ove sussista questa condizione, l'indicazione vale per ogni tipo di paziente (da quelli fragili, anziani o pediatrici, ai giovani che desiderano il massimo grado di riabilitazione).

Con lo Schema Toronto può esserci un certo rischio di deplezione di sostanze utili (ad esempio di vitamine) a causa della lunga durata delle sedute e della assenza di selettività delle membrane, come dimostrato dalla frequente comparsa di ipofosforemia. Inoltre, poiché è previsto ed inevitabile che paziente e partner dormano, esiste un certo rischio di incidenti durante il sonno (come ad esempio la deconnessione degli aghi, anche se nella pratica clinica questo è un evento piuttosto eccezionale). Le indicazioni, non potendo questo schema essere eseguito in Ospedale, si limitano ai pazienti in buone condizioni cliniche ed in grado di autogestirsi a domicilio (con o senza partner nei paesi anglosassoni), con esclusione quindi dei pazienti fragili ed instabili.

#### **Normativa Attuale e Rimborsi**

Per questi nuovi tipi di trattamento emodialitico non esiste, come troppo spesso capita, una normativa nazionale. A livello locale questi schemi vengono accettati di solito senza particolari problemi o perché il numero di trattamenti di questo tipo è del tutto trascurabile o perché, laddove vengono praticati in discreto numero e/o da lungo tempo, risulta ormai chiaro anche alle Amministrazioni locali che il rapporto costo/benefici è favorevole, anche a prescindere da quello che è il risultato più importante e cioè il vantaggio clinico per il paziente.

Infatti a fronte di problemi organizzativi modesti (organizzazione del turno infermieristico notturno per lo schema Tassin, organizzazione di un numero doppio di trasporti per lo schema Perugia Ospedaliero) c'è il vantaggio dell'aumento di disponibilità di posti nei turni giornalieri normali (sia con lo schema trisettimanale notturno, sia con il quotidiano breve Domiciliare).

Anche dal punto di vista economico, questi schemi non creano un aumento di costi ma possono addirittura abatterli. Ciò vale anche per gli schemi quotidiani, che raddoppiano con la frequenza delle sedute anche la quantità di materiali di consumo e, se effettuati in Ospedale, anche il numero dei trasporti, e vengono rimborsati pertanto in base al numero di sedute effettuate: nel caso di esecuzione ospedaliera, anche con questi extra-costi non si supera il costo di schemi emodialitici tradizionali effettuati con tecniche convettive o miste, che tuttavia danno risultati clinici nettamente inferiori; nel caso di esecuzione domiciliare questi extra-costi vengono largamente *compensati* dal risparmio derivante dalla eliminazione dei viaggi e dall'abbattimento dei costi fissi e, soprattutto, da quelli per il personale; in entrambi i casi, inoltre, c'è da tener conto del risparmio consistente derivante dalla ridotta necessità di farmaci (specie Eritropoietina) e dalla ridotta ospedalizzazione.

I vantaggi non solo clinici ma anche economici di questi nuovi schemi di emodialisi sono stati ben compresi in molti paesi stranieri, dove addirittura sono stati finanziati programmi ad hoc per incentivarne la diffusione. E' pertanto auspicabile che anche in Italia si riesca finalmente a sensibilizzare le Autorità nazionali in modo da superare almeno l'attuale assenza di una normativa chiara; è un'assenza che di fatto ha costituito e continua a costituire un'importante barriera disincentivante per una giusta diffusione di questi schemi innovativi che costituiscono un grosso passo avanti (probabilmente il più importante degli ultimi 20 anni) nella qualità del trattamento emodialitico, di cui sarebbe imperdonabile privare i nostri pazienti.

Prof Umberto Buoncristiani