

Linee Guida sulla quantificazione della dose dialitica

S.Alloatti, C.Basile, G.M.Bosticardo, F.G.Casino, S.Di Filippo, S.Di Giulio, S.Mandolfo, C.Manzoni, B.Memoli, E.Movilli, G.O. Panzetta, L.Pedrini, G.Triolo

Coordinatore: *F.Locatelli*

Revisori: *P.Altieri, E.Ancarani, V.Andreucci, M.Biagini, U.Buoncrisiani, G.Colasanti, R.Costanzo, L.G. Cristianelli, G.Fuiano, M.Fusaroli, G.Verzetti, P.M.Ghezzi, F.Mastrangelo, R.Palla, D.A.Procaccini, F.Quarello, B.Redaeli, C.Ronco, G.P.Sancipriano, A.Santoro, F.P.Schena, D.Spanti, C.Spinelli*

Sezioni

1. Razionale
2. Determinazione del Kt/V e del PCRn
3. Modalità di prelievo

Appendice

Equazioni per la stima dell'acqua corporea (TBW) e del PCRn

Legenda

Gli standard e le raccomandazioni:

- A indicano una solida evidenza scientifica (un trial controllato randomizzato o meta-analisi di trials)
- B si basano su studi clinici ben condotti ma non randomizzati
- C si basano solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano in maniera descrittiva esperienze cliniche

Sezione 1. Razionale

Numerosi studi hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione, nel paziente in terapia sostitutiva, tra dose dialitica somministrata e mortalità e morbilità dei pazienti (1-3). Ne consegue che per evitare gli effetti negativi, talora irreversibili, della dialisi inadeguata è indispensabile il routinario monitoraggio della dose dialitica somministrata.

Il Kt/V (4), ossia la clearance frazionale dell'urea, assunta quale marker della tossicità uremica, è attualmente l'indice di più esteso utilizzo per la prescrizione e la quantificazione della dose dialitica somministrata. Per ogni incremento di 0.1 del Kt/V è stata dimostrata una riduzione del 7% del rischio di mortalità (5).

È stata anche dimostrata una correlazione tra mortalità e morbilità dei pazienti in terapia sostitutiva e apporto proteico (6). Al fine di garantire l'adeguatezza del trattamento risulta pertanto indispensabile verificare l'entità dell'apporto dietetico di proteine che, nel soggetto in steady-state, è equivalente alla quota catabolizzata, comunemente definito il protein catabolic rate (PCR) (7).

La stima del PCR, più correttamente espresso come valore normalizzato per il peso corporeo (PCRn), è possibile tramite la determinazione della generazione di urea.

Raccomandazioni (B)

Per quantificare la dose dialitica si raccomanda l'utilizzo mensile del Kt/V (B).

Per valutare l'apporto proteico si raccomanda la stima almeno quadrimestrale del PCRn (B).

Sezione 2. Determinazione del Kt/V e del PCRn

2.1 Modello Cinetico dell'Urea single-pool volume variabile (UKM)

Il metodo più utilizzato per ottenere Kt/V e PCRn è l'UKM di Sargent e Gotch (8). L'applicazione del modello nella versione classica "a tre punti" richiede quali parametri di input, le concentrazioni plasmatiche di urea ed il peso corporeo

del paziente ad inizio e fine della seduta dialitica nonché all'inizio della successiva, la durata del trattamento e del periodo interdialitico, quando presente la clearance renale dell'urea, ed infine - parametro di non semplice determinazione - la clearance dialitica dell'urea. Per l'applicazione della versione "a due punti" sono richiesti, oltre alla clearance renale e dialitica dell'urea, i valori di urea e peso corporeo ad inizio e fine del trattamento, la durata del trattamento stesso e la sua collocazione nel programma settimanale (prima, seconda o terza seduta).

Il modello cinetico modificato di Casino (9), derivato dal precedente, fornisce gli stessi risultati in termini di Kt/V e PCRn ma ha il vantaggio di essere di più agevole impiego perché utilizza come dato di input, anziché la clearance dialitica dell'urea, il volume dell'acqua corporea che può essere stimato da semplici misure antropometriche (Vedi formule in appendice).

Nella sua formulazione originale l'UKM prevede che l'urea abbia un comportamento single-pool, ossia che essa sia uniformemente distribuita nell'intero volume dell'acqua corporea e che la sua rimozione intradialitica non comporti alterazioni dell'equilibrio di concentrazione fra i compartimenti intracellulare, interstiziale e vascolare (8). In realtà è dimostrato che, nella maggioranza dei casi, la rimozione di urea è di tipo bicompartimentale: nel corso della dialisi la rimozione di urea dal compartimento extracellulare risulta superiore alla concomitante diffusione dal compartimento intra-all'extracellulare cosicché le concentrazioni plasmatiche risultano inferiori a quelle intracellulari (10). L'equilibrio di concentrazione fra i due compartimenti si ristabilisce solo successivamente al termine del trattamento dialitico, causando l'incremento delle concentrazioni plasmatiche che viene definito rebound post-dialitico dell'urea. Ne consegue che con l'impiego dell'UKM nella sua formulazione classica, ossia con determinazione dei valori plasmatici di urea immediatamente al termine del trattamento, tali valori risultano falsamente bassi causando una sovrastima sia del Kt/V (Kt/Vsp) che del PCRn.

È possibile ovviare a questo problema determinando le concentrazioni plasmatiche finali di urea 30 minuti dopo il termine della seduta, ottenendo un Kt/V equilibrato (Kt/Veq). Infatti, i valori di Kt/V ottenuti con l'UKM utilizzando il prelievo a 30 minuti dal termine della dialisi sono pressoché sovrapponibili a quelli conseguiti con la tecnica della quantificazione diretta "modificata" (11, 12), considerata il "gold standard" per la determinazione della dose dialitica, in quanto basata sulla determinazione nel dialisato dell'urea rimossa, ma troppo complessa per un uso routinario. La differenza tra Kt/Vsp e Kt/Veq è mediamente del 10 - 20 % in caso di trattamento rispettivamente di 5 e 3 ore.

Nella determinazione del Kt/V e del PCRn mediante l'applicazione del modello cinetico dell'urea, nella formulazione classica o modificata, la relativa complessità delle formulazioni matematiche e la necessità del calcolo iterativo rendono praticamente indispensabile disporre di un programma computerizzato.

2.2 Metodo semplificato di stima del Kt/V secondo Daugirdas

Un metodo alternativo per la stima del Kt/V è quello suggerito da Daugirdas (13):

$$Kt/V = -\ln (Ct/Co - 0.008 * T) + (4 - 3.5 * Ct/Co) * BW / BWt \quad [eq 1]$$

dove Co, Ct = concentrazioni plasmatiche di urea all'inizio e alla fine della seduta (mg/dl); T = durata della seduta espressa in ore; **BW = ultrafiltrazione dialitica espressa in kg; BWt = peso corporeo al termine della seduta, espresso in kg.**

Il metodo si è largamente diffuso perché semplice ed affidabile; consente, infatti, di ottenere valori di Kt/V pressoché sovrapponibili a quelli dell'UKM: Kt/Vsp se Ct è determinato subito dopo il termine della seduta dialitica e Kt/Veq se Ct è determinato 30 minuti dopo il termine della seduta.

Il metodo non consente il calcolo del PCRn, per la stima del quale è possibile ricorrere a formule specifiche (14), anche se con risultati meno precisi rispetto all'UKM. Le equazioni relative alla stima del PCRn sono riportate in appendice.

2.3 Conversione da Kt/Vsp a Kt/Veq

È possibile ovviare ai problemi organizzativi ed al disagio per i pazienti derivanti dalla necessità di effettuare il prelievo ematico finale 30 minuti dopo il termine della seduta, **utilizzando la tecnica di stima del Kt/Veq proposta da Daugirdas-Schneiditz (15).**

Dopo aver stimato il Kt/Vsp utilizzando la concentrazione di urea determinata sul prelievo effettuato al termine della seduta (Ct) ed applicando l'equazione 1 oppure il modello cinetico, classico o modificato, si corregge la sovrastima applicando l'equazione 2:

$$Kt/Veq = Kt/Vsp - (0.6 * Kt/Vsp/T) + 0.03 \quad [eq 2]$$

Nel caso di pazienti con catetere venoso centrale (in cui non esiste ricircolo cardio-polmonare) è necessario usare invece l'equazione 3 :

$$\text{Kt/Veq} = \text{Kt/Vsp} - (0.47 \times \text{Kt/Vsp/T}) + 0.02 \quad [\text{eq 3}]$$

Standard (A,B)

Il Kt/Veq rappresenta la vera dose dialitica, perché tiene conto del rapido rebound postdialitico dell'urea (A).

La modalità migliore per ricavare il Kt/Veq è quella dell'UKM o della formula di Daugirdas (equazione 1) impiegando in entrambi i casi come concentrazione finale di urea quella determinata sul prelievo ematico effettuato 30 minuti dopo il termine della seduta (Cteq).

In alternativa, è possibile ricavare Kt/Veq mediante le equazioni 2 e 3 di conversione dal Kt/Vsp. Utilizzando questo metodo, tuttavia, è necessario verificarne la corretta applicabilità nel singolo paziente e per ciascuna efficienza dialitica, mediante confronto con il valore stimato utilizzando Cteq.

L'uso del Kt/Vsp è possibile nella pratica clinica, ma è necessario tenere conto che tale dato è sovrastimato e che la sovrastima è maggiore per dialisi di breve durata ed in particolari pazienti non individuabili a priori (B).

2.4 Kt/V target

È attualmente in corso uno studio policentrico inteso a valutare se valori di Kt/Veq di 1.45 siano in grado di ridurre la mortalità e la morbilità quando paragonati con una dose di dialisi "standard" definita da valori di Kt/Veq di 1.05 (17).

Raccomandazioni (A,B)

In attesa dei risultati di questo studio, è consigliabile che i valori minimi di Kt/Vsp e Kt/Veq da conseguire non siano inferiori rispettivamente a 1.3 e 1.05 (A).

Per i pazienti in trattamento emodialitico con ritmo bisettimanale è consigliabile che i valori minimi di Kt/Vsp e Kt/Veq non siano inferiori rispettivamente a 1.8 e 1.6 (B).

Nel caso in cui il valore di Kt/V somministrato sia inferiore del 20% al valore atteso, è opportuno un immediato esame delle cause che possono aver determinato tale discrepanza. Le cause più frequenti sono:

- ricircolo dell'accesso vascolare;
- flusso ematico, flusso del dialisato, tempo di trattamento inferiori al prescritto;
- clearance del dializzatore inferiore all'atteso;
- errori di campionamento.

2.5 Dose minima di dialisi nei pazienti con funzione renale residua

Per un dato target di Kt/V totale, nei pazienti con significativa clearance renale residua dell'urea (Kr) il Kt/V dialitico può essere ridotto rispetto a quello da somministrare nel soggetto anurico.

L'impatto di Kr sulla dose minima di dialisi per seduta può essere quantificato sulla base di un parametro cinetico recentemente proposto, la Clearance Equivalente dell'urea (EKR), espressione della clearance ureica media totale (18). Secondo questo metodo, il valore minimo adeguato di EKR è pari a 13 ml/min per un Kt/Vsp di 1.2 e può quindi essere ricalcolato come pari a 11.5 ml/min per un Kt/Veq di 1.05.

Di conseguenza il Kt/Veq dialitico (Kt/VeqD) da somministrare nel paziente con funzione renale residua può essere calcolato applicando le seguenti formule semplificate:

Ritmo trisettimanale: $\text{Kt/VeqD} = (11.5 - \text{Krc} - 1) / 10$ [eq 4]

Ritmo bisettimanale: $\text{Kt/VeqD} = (11.5 - \text{Krc} - 1) / 6.2$ [eq 5]

dove $\text{Krc} = \text{Kr} (\text{ml/min}) \times 40 / \text{V} (\text{L})$. Il volume di distribuzione dell'urea (V), come per il modello cinetico "modificato", può essere stimato in accordo a semplici misure antropometriche (19). Le equazioni sono riportate in appendice.

Ad esempio: se Kr 3 ml/min e Vt 41 litri, $\text{Krc} = 2.9 \text{ ml/min}$ e Kt/Veq dialitico da somministrare, in ritmo dialitico trisettimanale, pari a 0.76 per un valore di Kt/Veq totale di 1.05 e, in ritmo bisettimanale, pari a 1.23 per un valore di Kt/Veq totale di 1.6.

Per la determinazione della clearance renale residua dell'urea si suggerisce la raccolta delle urine nelle 24 ore che precedono l'inizio della seduta dialitica e l'utilizzo della concentrazione plasmatica di urea predialitica. Il valore sarà lievemente sottostimato ma l'esecuzione notevolmente semplificata rispetto a quella che prevede la raccolta delle urine di tutto l'intervallo interdialitico e la determinazione delle concentrazioni plasmatiche di urea ad inizio e fine raccolta (ossia di fine dialisi e ad inizio della successiva).

Raccomandazione (C)

Il ritmo bisettimanale è raccomandato solo per valori di K_{rc} ancora significativi, ossia non inferiori a 3 ml/min.

Sezione 3. Modalità di prelievo

Una corretta modalità di prelievo è essenziale per una corretta quantificazione dialitica. In effetti non sono rari i casi di errori sistematici che comportano una grave sottostima della dose dialitica.

Prelievo inizio dialisi (Co). È necessario che il prelievo non sia diluito dalle soluzioni di lavaggio dell'ago arterioso e del circuito extracorporeo. Prelevare pertanto il campione direttamente dall'ago arterioso non pre-riempito di soluzione fisiologica. Quando questo non è possibile assicurarsi che il wash-out con il sangue del paziente sia sufficiente.

Prelievo a fine dialisi (Ct). Per una corretta stima del Kt/V_{sp} è necessario escludere l'eventuale ricircolo dell'accesso vascolare, ma non il ricircolo cardio-polmonare (16). Pertanto, al termine del trattamento dialitico:

- regolare l'ultrafiltrazione a 0 o al minimo;
- ridurre il flusso ematico a 100 ml;
- dopo 10" prelevare Ct dal tappo perforabile della linea arteriosa.

Prelievo a fine dialisi equilibrato (Cteq). Per una corretta stima del Kt/V_{eq} , dopo 30' dall'arresto della pompa sangue, eseguire un prelievo da una vena periferica, oppure dall'ago fistola, ma assicurando un sufficiente wash-out con il sangue del paziente.

Bibliografia

1. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effects of the hemodialysis prescription on patient morbidity. *N Engl J Med* 1981; 305: 1176-80.
2. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 661-9.
3. Parker T, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG, Dallas Nephrology Associates. Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 670-80.
4. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526-34.
5. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996; 50: 550-6.
6. Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983; 24: S199-203.
7. Borah MF, Schoenfeld PY, Gotch FA, Sargent JA, Wolfson M, Humphreys MH. Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. *Kidney Int* 1978; 14: 491-500.
8. Sargent JA, Gotch FA. Mathematic modeling of dialysis therapy. *Kidney Int* 1976; 18 (suppl): S2-10.
9. Casino FG, Basile C, Gaudiano V, Lopez T. A modified algorithm of the single pool urea kinetic model. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 214-9.
10. Pedrini LA, Zerek S, Rasmy S. Causes, kinetics and clinical implications of post-hemodialysis urea rebound. *Kidney Int* 1988; 34: 817-24.
11. Bosticardo GM, Alloati S. Agreement between the classical urea kinetic model and direct dialysis quantification: importance of urea rebound. *Nephron* 1996; 74: 674-9.
12. Di Filippo S, Manzoni C, Locatelli F. Kt/V or solute removal index: problems in measuring and interpreting the results. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2199-202.
13. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable-volume Kt/V : An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205-13.
14. Depner TA, Daugirdas JT. Equations for normalized protein catabolic rate based on two-point modeling of hemodialysis urea kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 780-5.
15. Daugirdas JT, Schneiditz D. Overestimation of hemodialysis dose ($\Delta Kt/V$) depends on dialysis efficiency (K/V) by regional blood flow and conventional 2-pool urea kinetic analyses. *ASAIO J* 1995; 41: M719-24.
16. Daugirdas J, Depner T, Gotch F, Greene T, Levin N, Schulman G, Star R, Yan G and the Hemo Study Group: Predictors of urea rebound. *JASN* 1998; 9: 296 A (abstract).
17. Hemo Study Group: Comparison of methods to predict equilibrated Kt/V in the Hemo Pilot Study. *Kidney Int* 1997; 52: 1395-405.
18. Casino FG, Lopez T. The Equivalent Renal Clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1574-81.
19. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 27-39.

Appendice

Equazioni di Watson per la stima del volume di acqua corporea totale (TBW)

Pazienti di sesso maschile:

$$TBW (L) = 2.447 - 0.09516 \times E + 0.1074 \times A + 0.3362 \times P$$

Pazienti di sesso femminile:

$$TBW (L) = -2.097 + 0.1069 \times A + 0.2466 \times P$$

Dove E = età in anni; A = altezza in cm; P = peso corporeo in kg.

Equazioni per la stima del PCRn derivate dal modello cinetico dell'urea SPVV, tecnica a due punti

Per la corretta applicazione è necessario che la quantità di dialisi somministrata sia stata costante nelle ultime 3 sedute dialitiche:

$$PCRn = \frac{Co}{a + b \times Kt/V + c / Kt/V} + 0.168$$

Co = BUN predialisi (mg/dl)

Combinazioni dei valori di a, b, c in base al ritmo dialitico ed alla seduta:

*** Paziente in ritmo dialitico trisettimanale:**

1) Seduta inizio settimana

$$a = 36.3 \quad b = 5.48 \quad c = 53.5$$

2) Seduta a metà settimana

$$a = 25.8 \quad b = 1.15 \quad c = 56.4$$

3) Seduta a fine settimana

$$a = 16.3 \quad b = 4.3 \quad c = 56.6$$

*** Paziente in ritmo dialitico bisettimanale:**

1) Seduta dopo intervallo lungo

$$a = 48.0 \quad b = 5.14 \quad c = 79.0$$

2) Seduta dopo intervallo breve

$$a = 33.0 \quad b = 3.6 \quad c = 83.2$$

Per evitare la sottostima del PCRn qualora sia presente una funzione renale residua (Kr) occorre tenere conto dell'azoto ureico eliminato dai reni nativi oppure sostituire Co con C'o

$$C'o = Co [1 + (0.7 + 3.08/Kt/V) \times Kr/V]$$

in ritmo trisettimanale

$$C'o = Co [1 + (1.15 + 4.56/Kt/V) \times Kr/V]$$

in ritmo bisettimanale

Kr = ml/min; V = litri

N.B. Alcuni pazienti non individuabili a priori (16) presentano rebound diversi dalla media. È pertanto necessaria la verifica preliminare della corretta applicabilità delle equazioni 2 e 3 nel singolo paziente e per ciascuna efficienza dialitica, mediante il confronto con il Kt/V_{eq} stimato mediante l'equazione 1 e l'impiego della concentrazione plasmatica di urea determinata 30 minuti dopo il termine della seduta (C_{teq})