

Terapia conservativa massimale o dialisi nei pazienti nefropatici fragili? Risultati di uno studio retrospettivo di confronto

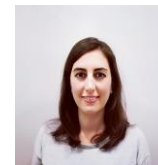
Articoli Originali

Mariarosa Maiorana^{1,2}, Paolo Giorgi Rossi³, Marta Ottone³, Francesco Iannuzzella¹, Mariacristina Gregorini¹

1 U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia, Emilia Romagna

2 Clinical and Experimental Medicine PhD Program, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Emilia Romagna

3 U.O. Epidemiologia, Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia, Emilia Romagna



Mariarosa
Maiorana

Corrispondenza a:

Dr. Francesco Iannuzzella,
SC di Nefrologia e Dialisi,
Azienda USL-IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova,
Viale Risorgimento 80, 42123
Reggio Emilia, Italy
Phone: 0522-296299
e-mail: proarchia@yahoo.it

ABSTRACT

Background e obiettivi: Esiste crescente evidenza scientifica che la dialisi cronica nei pazienti nefropatici fragili può peggiorare il carico dei sintomi e l'autonomia funzionale, aumentando il rischio di mortalità precoce. Per questi pazienti è legittimo chiedersi se il trattamento dialitico rappresenti un reale vantaggio o se piuttosto non sia più adeguata una Terapia Conservativa Massimale (TCM), da associare alle cure palliative, con l'obiettivo di migliorarne la qualità di vita residua evitando il ricorso alla dialisi. L'obiettivo di questo lavoro è quello di descrivere l'applicazione e i relativi esiti del percorso di TCM in una serie completa di casi seguiti nel nostro ambulatorio nefrologico.

Disegno e setting dello studio: Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo su una coorte di 48 pazienti nefropatici fragili in TCM e 58 in dialisi, nel periodo compreso tra gennaio 2013 e dicembre 2019. Sono stati studiati luogo di morte, Incidence Rate (IR) e Incidence Rate Ratio (IRR) relativi alla sopravvivenza e ai tassi di ospedalizzazione.

Risultati: La durata media della TCM è stata di circa 9,7 mesi vs 13,5 mesi del trattamento dialitico. I pazienti in dialisi hanno una probabilità di sopravvivenza a un anno di 0,52 [CI 0,38-0,64] vs 0,48 [CI 0,33-0,62] nei pazienti in TCM, a fronte tuttavia di un maggior numero di ospedalizzazioni (IR 2,780 vs 1,269 nei pazienti in TCM), IRR 2,19 [CI 1,66-2,89], dato conforme a quanto descritto in letteratura. Il 67% dei pazienti dializzati è deceduto in ospedale contro il 35% dei pazienti in TCM. Il 34% dei pazienti in TCM risulta ancora in vita al momento dell'analisi dei dati (31/01/2020); nessun paziente in dialisi è ancora in vita alla stessa data.

Conclusioni: Il ricorso al trattamento dialitico ha mostrato un effetto marginale, ancorché significativo, sulla sopravvivenza media dei pazienti nefropatici fragili, a spese però di un aumento anch'esso significativo del numero di ospedalizzazioni con conseguente impatto sulla qualità di vita. La scelta del percorso (TCM vs dialisi) non dovrebbe dunque essere condizionata solo dal numero delle comorbidità, ma soprattutto dalla tipologia di queste ultime, rappresentando di volta in volta un elemento sul piatto della bilancia a favore della scelta conservativa o dialitica.

PAROLE CHIAVE: terapia conservativa, dialisi, sopravvivenza, fragilità

Introduzione

La Malattia Renale Cronica (MRC) è il destino comune di molte nefropatie che possono evolvere fino alla necessità del trattamento sostitutivo dialitico o del trapianto renale. Si tratta quindi di un significativo problema di salute pubblica non solo in quanto causa di morbidità nella popolazione generale, ma anche e soprattutto perché rappresenta un fattore di rischio indipendente per la compromissione, il declino funzionale e la fragilità associandosi ad outcomes negativi come eccesso di mortalità e ospedalizzazione [1].

La MRC ha una prevalenza in Italia di circa il 7,5% negli uomini e 6,5% nelle donne [2, 3].

I dati del Registro Italiano Dialisi e Trapianto riportano un'incidenza di insufficienza renale cronica di circa 154 pazienti per milione di popolazione, circa 9600 nuovi ingressi in dialisi ogni anno e 48.000 pazienti dializzati prevalenti [4].

In Emilia Romagna, il 40% circa dei pazienti che inizia il trattamento sostitutivo della funzione renale ha un'età maggiore di 75 anni e, nella maggior parte di questi pazienti, l'inizio della dialisi si accompagna a un progressivo decadimento, sia mentale che dell'autonomia funzionale, con un rapido peggioramento della qualità di vita: il 22% muore entro 12 mesi dall'inizio del trattamento [5].

Secondo le Linee Guida della Renal Association, le controindicazioni assolute all'avvio del trattamento dialitico sono le condizioni di demenza grave e di neoplasia avanzata con metastasi [6]. Altri fattori andrebbero comunque tenuti in conto per un bilancio complessivo di salute e per un'accurata valutazione delle migliori opzioni di trattamento per ciascun paziente. In particolare, l'inquadramento del malato come paziente fragile da non avviare alla dialisi nella fase "end stage" deve comprendere la valutazione multidimensionale della persona (funzione cognitiva, fragilità, comorbidità, fattori funzionali e psicosociali), mediante criteri clinici e prognostici specifici (Tabella I).

Età elevata
Tipo e severità delle comorbidità associate
Malnutrizione severa
Grave compromissione cognitiva
Ridotta autonomia funzionale
Comparsa di eventi sentinella (ripetute ospedalizzazioni)

Tabella I: Fattori prognostici sfavorevoli nel paziente con malattia renale cronica avanzata. Tratta da Documento condiviso SICP-SIN: Le Cure Palliative nelle persone con malattia renale cronica avanzata

La dialisi, infatti, pur migliorando molti sintomi uremici, spesso non è in grado di garantire una qualità di vita accettabile al paziente fragile. Il percorso di Terapia Conservativa Massimale (TCM), da associare al percorso delle cure palliative, ha quindi l'obiettivo di migliorare la qualità di vita residua dei pazienti nefropatici fragili evitando il ricorso alla dialisi [7, 8, 9].

L'obiettivo di questo lavoro è quello di descrivere l'applicazione e i relativi esiti del percorso di TCM in una serie completa di casi consecutivi seguiti nel nostro ambulatorio.

Metodi

Dall'1° Gennaio 2013 al 31 Dicembre 2019 sono stati identificati 48 pazienti affetti da insufficienza renale cronica severa (stadio G4-G5 secondo KDIGO con eGFR <30 ml/min/1.73m² calcolato con formula CKD-EPI) per cui è stata avviata TCM in considerazione delle severe comorbidità, dell'età e della prognosi quoad vitam.

Sono stati presi a riferimento modelli di valutazione della prognosi basati su fattori di rischio tradizionali associati alla presenza di comorbidità (vedi Tabella I). Inoltre, per valutare l'impatto delle comorbidità sul paziente nefropatico fragile da avviare a TCM, è stato utilizzato il Charlson Comorbidity Index (CCI). Un CCI >8 è considerato predittivo di elevata mortalità a 12 mesi [10].

Tutti i pazienti sono stati seguiti presso l'Ambulatorio MRC dell'U.O. Complessa di Nefrologia e Dialisi dell'Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, per tutta la durata della relazione terapeutica.

I dati relativi a tali pazienti sono stati ottenuti da diverse fonti:

Cartella medica elettronica ambulatoriale:

- Tale programma è stato utilizzato per valutare l'anamnesi del paziente, le comorbidità presenti e individuare l'eventuale terapia con eritropoietina per il trattamento dell'anemia secondaria all'insufficienza renale cronica.

Database risultati laboratorio

- Database Laboratorio Biochimico Provinciale: include i test di laboratorio effettuati nella rete sanitaria pubblica provinciale, codificate con classificazione interna. Da questo archivio sono stati selezionati gli esami di funzione renale (azotemia/azoto ureico, creatininemia), i valori di filtrato glomerulare, di emoglobina, potassio e bicarbonatemia eseguiti dal 2013 al 2019.

Registro Mortalità (ReM)

- Contiene tutti i decessi dei pazienti residenti nella provincia di Reggio Emilia per anno di morte. La causa del decesso è codificata secondo l'International Classification of Diseases, decima revisione, ICD10. Attraverso il registro di mortalità sono stati raccolti i decessi dei pazienti inclusi nella coorte occorsi entro il 2019.

Il gruppo controllo è rappresentato da una coorte di 58 pazienti nefropatici fragili avviati a trattamento sostitutivo della funzione renale mediante dialisi nel medesimo periodo, con caratteristiche anagrafiche e cliniche sovrapponibili al gruppo dei pazienti in TCM.

I dati relativi al gruppo di pazienti dializzati sono stati ottenuti dalle medesime fonti dati dei pazienti in TCM.

Variabili d'interesse

Per i due gruppi (TCM e trattamento dialitico) sono stati considerati l'età e il sesso del paziente, i valori di creatininemia e relativo filtrato glomerulare al momento dell'inizio del percorso di TCM o di dialisi; l'albuminemia; i valori di emoglobina e il conseguente eventuale utilizzo di eritropoietina per il trattamento dell'anemia secondaria all'insufficienza renale cronica; le principali comorbidità associate (diabete mellito, cardiopatia sia essa di tipo ipertensivo o ischemico cronico, presenza di fibrillazione atriale (cronica e/o parossistica), vasculopatia periferica o cerebrale, epatopatie di natura virale o esotossica/dismetabolica, presenza di gradi variabili di deterioramento cognitivo, neoplasie attive o pregresse). Per i pazienti in TCM è stato inoltre valutato l'utilizzo di diete

moderatamente o più spiccatamente ipoproteiche con eventuale supplementazione di chetoanaloghi. Per tutti i pazienti è stato valutato il luogo del decesso (domicilio/ospedale/hospice) così come l'eventuale attivazione del percorso palliativistico.

Endpoints

Sono stati valutati i seguenti endpoints:

- Durata della TCM dal momento della sua attuazione fino al momento del decesso del paziente;
- Luogo del decesso del paziente: ospedale, hospice o domicilio;
- Cause del decesso (ottenute da Scheda di morte);
- Numero di ricoveri ospedalieri dal momento di attivazione del percorso di TCM o dall'inizio della dialisi;

Dei 58 pazienti in terapia dialitica cronica, in 3 pazienti il trattamento dialitico è stato sospeso per peggioramento delle condizioni cliniche generali (in un caso episodi di delirium con necessità di sedazione in corso di trattamento emodialitico) e/o della malattia di base (mieloma multiplo con prognosi infausta a breve termine negli altri due casi).

Nel gruppo controllo, in un paziente in emodialisi è stato successivamente effettuato switch a dialisi peritoneale (necessità di avvio di dialisi in urgenza mediante tecnica extracorporea); nell'unico paziente in dialisi peritoneale, tale metodica è stata interrotta per peritonite fungina con conseguente drop-out all'emodialisi.

Setting

Nella nostra U.O. dal 2013 è stato attivato un percorso strutturato di TCM presso un Ambulatorio dedicato alla gestione e al trattamento dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica moderato-severa (eGFR <30 ml/min/1.73m²) non candidabili al trattamento dialitico per età e/o comorbidità o per espressa volontà del paziente.

Descrizione dell'intervento

Nel caso di pazienti nefropatici fragili già noti al Servizio o in caso di pazienti affetti da insufficienza renale cronica di grado severo con età avanzata e severe multiple comorbidità associate, previa valutazione clinica globale oltre che del rapporto rischi/benefici del trattamento sostitutivo della funzione renale, viene attivato il percorso di TCM. Ciò prevede: la condivisione della scelta terapeutica di non iniziare il trattamento dialitico con il paziente e i familiari/care-giver oltre che con il Medico di Medicina Generale; eventuale attivazione del Servizio di Nutrizione Clinica per terapia dietetica ipoproteica (se paziente candidabile per compliance, condizioni cliniche generali e sociali); eventuale valutazione palliativistica per presa in carico per la gestione della terapia del dolore e delle fasi finali della vita fino all'exitus, tenendo conto dei bisogni psicologici, sociali e spirituali; domiciliamento del paziente, quanto più possibile, limitando accessi in urgenza al Pronto Soccorso non necessari.

In presenza quindi di età avanzata (>75 anni), gravi comorbidità associate, malnutrizione severa (albuminemia <2.5 g/dl), compromissione cognitiva di grado moderato-severo, ridotta autonomia funzionale, comparsa di eventi sentinella (es. ripetute ospedalizzazioni), risposta NO alla "surprise question" ("sarei sorpreso se il/la paziente dovesse morire nei prossimi 12 mesi?") [11, 12] e ridotto grado di autonomia personale (indice di Karnofsky) [6], viene proposta la TCM.

Il percorso prevede l'eventuale presa in carico da parte del Servizio di Cure Palliative, anche territoriali.

Tutti i pazienti sono stati trattati con dieta ipoproteica come da indicazione della Società Italiana di Nefrologia [13]. Previa valutazione da parte dei Colleghi del Servizio di Nutrizione Clinica, 10 pazienti sono stati trattati con dieta ipoproteica (proteine 0.6 g/Kg/die), in un paziente è stata aggiunta supplementazione di chetoanaloghi. Inoltre, se necessario, per un miglior controllo della potassiemia, è stata associata dieta ipopotassica.

Il controllo dell'ipertensione arteriosa è stato ottenuto mediante l'uso prevalente di calcio antagonisti, beta bloccanti, diuretici ed eventuale utilizzo di ACE-inibitori e/o sartani.

Il sovraccarico idro-salino sia a livello periferico che polmonare è stato trattato mediante l'utilizzo di diuretico dell'ansa (furosemide) eventualmente in associazione con diuretico risparmiatore di potassio (spironolattone/canrenoato di potassio) e/o metolazone.

Per il trattamento delle alterazioni del metabolismo calcio-fosforo e dell'iperparatiroidismo sono stati utilizzati in prima linea chelanti del fosforo a base calcica, vitamina D attiva e analoghi.

Analisi dei dati

Le caratteristiche della popolazione sono state descritte tramite proporzioni per le variabili categoriche e medie con relativa deviazione standard e range per le variabili quantitative.

La proporzione di decessi a domicilio o in hospice dei pazienti in TCM è stata confrontata con quella osservata nella coorte di dializzati.

È stato calcolato il tasso di ospedalizzazione annuo, la sopravvivenza a 12 mesi e la mediana della sopravvivenza, stimata come limite del prodotto dalla funzione di sopravvivenza di Kaplan–Meier (Figura 1) e relativi intervalli di confidenza al 95% calcolati con la distribuzione binomiale esatta per le proporzioni e i tassi. La mediana della sopravvivenza e il relativo intervallo di confidenza sono stati costruiti sulla base della funzione di sopravvivenza usando STATA 13 comando stci.

Per confrontare la prognosi tra pazienti in TCM e dializzati, sono state confrontate la sopravvivenza e il tasso di ospedalizzazione della coorte di TCM con quelli della coorte appaiata di pazienti dializzati. Si presentano rapporti di incidenza (IRR) e hazard ratio (HR) con i relativi intervalli di confidenza.

Il livello di significatività considerato è $p < 0,05$.

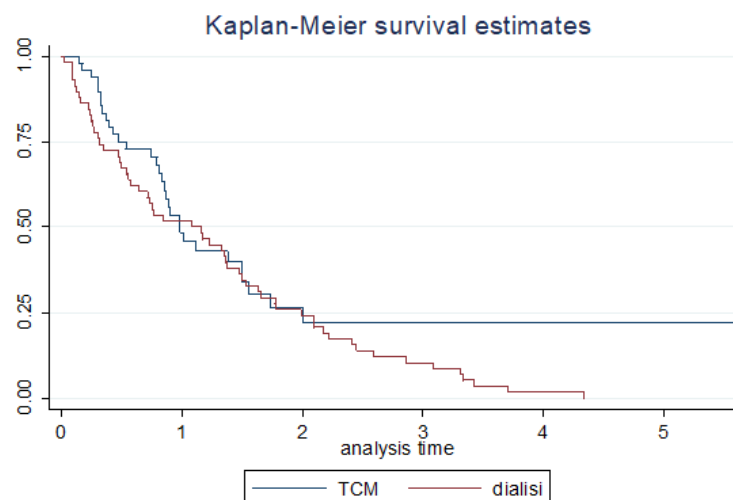


Figura 1: Funzione della sopravvivenza secondo curva di Kaplan Meier

Risultati

Caratteristiche al baseline

Sono stati identificati 48 pazienti fragili in TCM e 58 in trattamento sostitutivo della funzione renale di cui 57 mediante emodialisi (HD) e un paziente mediante dialisi peritoneale (DP) nel periodo compreso tra gennaio 2013 e dicembre 2019.

Dal momento dell'istituzione dell'Ambulatorio dedicato alla gestione dei pazienti nefropatici fragili, il numero di pazienti trattati con TCM è progressivamente aumentato da 3 del 2013 a 8 del 2019, con un numero massimo di pazienti in follow-up di 13 nel 2017.

Dei 58 pazienti dializzati, solo 2 pazienti avevano un'età inferiore a 75 anni; l'età media di tali pazienti era di 83 anni. I pazienti in TCM risultavano essere significativamente più anziani (età media 87 anni).

Nel gruppo in TCM, il 50% dei pazienti era di sesso femminile (24/48), nel gruppo dei pazienti dializzati il 62% era di sesso maschile (36/58).

La creatininemia media nei pazienti in TCM era di 4.6 mg/dl (DS +/- 1.2 mg/dl) con un eGFR medio di 10 ml/min/1.73m² (DS +/- 3.63 ml/min/1.73m²). Nel secondo gruppo (pazienti dializzati) il valore medio di creatininemia al momento dell'inizio del trattamento dialitico è stata di 6.8 mg/dl (DS +/- 1.88 mg/dl) con un eGFR medio di 8 ml/min/1.73m² (DS +/- 2.35 ml/min/1.73m²).

I pazienti dializzati risultavano essere mediamente più anemici rispetto ai pazienti in TCM (9,7 g/dl vs 10,9 g/dl): il 77,6% (45/58) ha infatti avuto necessità di trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (vs 68,8% in TCM) (Tabelle II e III).

Caratteristiche	Totale	TCM	dialisi
		N	N
	106	48	58
Età (anni)			
mediana (range)	84.5 (80-87)	87 (85-90)	83 (79-85) **
media (±DS)	84.2 (5.01)	86.7 (5.06)	82.0 (3.9) **
Creatinina (baseline, mg/dl)			
mediana (range)	5.7 (4.6-6.9)	4.6 (3.9-5.3)	6.8 (6.1-7.6) **
media (±DS)	6.0 (1.98)	4.7 (1.20)	7.0 (1.88) **
eGFR (baseline, ml/min/1,73m²)			
mediana (range)	9 (7-11)	10 (9-13)	8 (6-9) **
media (±DS)	9.2 (3.34)	10.8 (3.63)	7.8 (2.35) **
Hb			
mediana (range, g/dl)	10.4 (9.4-11.3)	10.9 (10.3-11.5)	9.7 (8.9-10.9) **
media (±DS)	10.3 (1.51)	10.6 (1.10)	9.9 (1.62) **
Albuminemia			
mediana (range, g/dl)	3.6 (3.2-3.7)	3.7 (3.4-3.9) *	3.5 (3.2-3.6) *
media (±DS)	3.5 (.41)	3.6 (.41) *	3.4 (.39) *
Durata terapia (mesi)			
mediana (range)	10.2 (4-18)	9.7 (4-12)	13.4 (4-24)
media (±DS)	13.4 (11.4)	9.6 (6.0)	15.3 (13.1) *

*p<0.05 e **p<0.01 t test (mean-comparison tests) and p-value, median test (nonparametric test on the equality of medians) and p-value

Tabella II: Dati clinico-laboratoristici dei pazienti in TCM e dialisi

Caratteristiche cliniche	Totale	TCM		Dialisi		p*
		N	%	N	%	
	106	48		58		
Sesso						0,241
F	46 (43.4)	24	50	22	37,9	
M	60 (56.6)	24	50	36	62,1	
Eritropoietina						0,272
NO	27 (26.0)	15	31,3	12	21,4	
SI	77 (74.0)	33	68,8	45	77,6	
Diabete mellito						0,145
NO	74 (69.8)	30	62,5	44	75,9	
SI	32 (30.2)	18	37,5	14	24,1	
Scompenso cardiaco						0,031
NO	29 (27.6)	18	38,3	11	19,0	
SI	76 (72.4)	29	61,7	47	81,0	
Aritmie cardiache						0,511
NO	69 (69.0)	31	73,8	38	65,5	
SI	31 (31.0)	11	26,2	20	34,5	
Epatopatie						1,000
NO	93 (95.9)	38	95,0	55	96,5	
SI	4 (4.1)	2	5,0	2	3,5	
Deterioramento cognitivo						0,000
NO	71 (71.7)	18	42,9	53	93,0	
SI	28 (28.3)	24	57,1	4	7,0	
Vasculopatia cerebrale						0,000
NO	36 (36.0)	7	16,3	29	50,9	
SI	64 (64.0)	36	83,7	28	49,1	
Vasculopatia periferica						0,210
NO	37 (37.6)	12	30,0	25	43,1	
SI	61 (62.2)	28	70,0	33	56,9	
Neoplasie						0,517
NO	53 (57.0)	18	51,4	35	60,3	
SI	40 (43.0)	17	48,6	23	39,7	

Fisher's exact test and p-value, for the hypothesis of independence in the two-way table

Tabella IIIa: Caratteristiche cliniche dei due gruppi di pazienti (TCM e dialisi)

Dei 48 pazienti in TCM, 18 risultavano affetti da diabete mellito, il 62% era affetto da cardiopatia (sia essa di tipo ischemico cronico o ipertensiva) e in 11 casi era presente una sottostante fibrillazione atriale (cronica e/o parossistica) in terapia anticoagulante orale. Dal punto di vista prognostico va sottolineato come più della metà dei pazienti in TCM (57%) presentasse un grado variabile di deterioramento cognitivo (in 17 pazienti è stata effettuata valutazione geriatria specialistica, nei restanti casi tale dato è stato ottenuto su base anamnestica/clinica) con conseguenti ripercussioni sull'autonomia funzionale e sulle attività di vita quotidiane; 84% dei casi (36/48) presentava una storia anamnestica e/o diagnosi strumentale di vasculopatia cerebrale (pregressi TIA, esiti di minor stroke/ictus, ateromasia tronchi sovra-aortici), nel 55% dei casi (20/36) era in atto terapia antiaggregante. Inoltre, 17 pazienti presentavano un'anamnesi positiva per neoplasia pregressa o attiva.

Nel gruppo dei pazienti dializzati, 14 erano diabetici, 47 presentavano una cardiopatia ischemico-cronica/ipertensiva (81%) e nel 34% (20/58) era inoltre una diagnosi di fibrillazione atriale (cronica e/o parossistica). In 4 pazienti era presente un deterioramento cognitivo (dato non disponibile solo

in un paziente) anche se in circa la metà dei pazienti (49%) era presente un quadro di vasculopatia cerebrale; il 57% dei pazienti dializzati aveva una diagnosi di vasculopatia polidistrettuale. Inoltre, 23 pazienti presentavano una diagnosi di neoplasia progressiva o attiva (Tabella III).

End points	Totale	TCM		Dialisi		p*
		N	%	N	%	
	106	48		58		
Comorbidità						
0	1 (0.9)	0	0	1	1,7	
1	10 (9.4)	4	8,3	6	10,3	
>1	95 (89.6)	44	91,7	51	87,9	
Ricoveri						0,001
0	17 (16.0)	13	27,1	4	6,9	
1	28 (26.4)	16	33,3	12	20,7	
>1	61 (57.6)	19	39,6	42	72,4	
Decessi						0,000
NO	17 (16.0)	17	35,4	0	0,0	
SI	89 (84.0)	31	64,6	58	100	
Luogo del decesso						0,000
Hospice/Casa protetta/Struttura	8 (7.6)	4	8,3	4	6,9	
Domicilio	21 (19.1)	7	14,6	14	24,1	
Domicilio/Hospice	1 (0.9)	1	2,1	0	0,0	
Ospedale	56 (52.8)	17	35,4	39	67,2	
NA	20 (18.9)	19	39,6	1	1,7	
Cure palliative						0,787
NO	90 (84.9)	40	83,3	50	86,2	
SI	16 (15.1)	8	16,7	8	13,8	

Fisher's exact test and p-value, for the hypothesis of independence in the two-way table

Tabella IIIb: End points dei due gruppi di pazienti (TCM e dialisi)

Numerosità campione	Totale	TCM		dialisi	
		N	%	N	%
	106	48		58	
Anno					
2013	13 (12.26)	2	4,2	11	19
2014	17 (16.04)	6	12,5	11	19
2015	18 (16.98)	3	6,3	15	25,9
2016	17 (16.04)	7	14,6	10	17,2
2017	18 (16.98)	13	27,1	5	8,6
2018	15 (14.15)	10	20,8	5	8,6
2019	8 (7.55)	7	14,6	1	1,7

Fisher's exact test and p-value, for the hypothesis of independence in the two-way table

Tabella IIIc: Caratteristiche cliniche (A), end points (B) e numerosità campione per anno (C) dei due gruppi di pazienti (TCM e dialisi)

Abbiamo valutato i valori di emoglobina, potassiemia e bicarbonatemia nei pazienti in TCM e dialisi, al momento dell'arruolamento nello studio e sulla base dei terzili dei valori di eGFR. Non sono state evidenziate differenze significative per quanto riguarda tali parametri (Tabella IV).

Valutazione degli endpoints

Confrontando il numero di ricoveri ospedalieri, effettuati indipendentemente dalla causa di accesso, risulta che i pazienti in trattamento dialitico presentano un numero di ospedalizzazioni maggiore rispetto ai pazienti in TCM (Tabella V) (IR 2,780 vs 1,269 nei pazienti in TCM), dato conforme a quanto descritto in letteratura [13]. I pazienti in dialisi presentano un IRR di ospedalizzazione di 2,19 [CI 1,66- 2,89].

Al momento dell'analisi dei dati (31 gennaio 2020), nessuno dei pazienti dializzati risultava vivo; al contrario il 34% dei pazienti in TCM (16/48) risultava ancora in vita e in regolare follow-up nefrologico ambulatoriale.

TCM				DIALISI			
eGFR (ml/min/1,73m ²)	1° terzile (4-9)	2° terzile (10-11)	3° terzile (13-21)	eGFR (ml/min/1,73m ²)	1° terzile (3- 7)	2° terzile (8-9)	3° terzile (10-14)
Hb (g/dl)	10,7	11	11,4	Hb (g/dl)	9,7	10,2	10,3
K (mmol/L)	4,5	4,5	4,5	K (mmol/L)	4,5	4,3	4,8
HCO ₃ (mmol/L)	23,7	25	23,1	HCO ₃ (mmol/L)	22,2	23,5	22,3

Valori di Hb, K e HCO₃ sulla base dei terzili dei valori di eGFR nei due gruppi di pazienti.

Tabella IV: Dati di confronto tra TCM e Dialisi per Hb, K e HCO₃

Trattamento	n° soggetti	n° eventi	Tempo	Incidence Rate	[95% Interv confid]
TCM	48	67	52,7830	1,269	0,984 – 1,612
Dialisi	58	206	74,0999	2,780	2,413 – 3,187

Ricoveri	IRR	[95% Interv confid]
TCM	1	
Dialisi	2,19	1,66 – 2,89

Tabella V: Tasso di ospedalizzazione per periodo

La durata media della TCM è stata di circa 9.7 mesi (range 1- 36 mesi per i pazienti deceduti al 31/12/2019) vs 13.5 mesi del trattamento dialitico.

Per quanto il calcolo della sopravvivenza (Tabella VI), risulta che i pazienti in TCM hanno una probabilità di sopravvivenza a un anno di 0,48 [CI 0,33-0,62] rispetto a 0,52 dei pazienti dializzati [CI 0,38-0,64]; la probabilità di sopravvivenza a 2 anni risulta essere di 0,26 nei pazienti in TCM [CI 0,13-0,42] e di 0,24 per i pazienti in dialisi [CI 0,1409-0,3566].

Il luogo del decesso è risultato essere il domicilio, l'hospice o la struttura protetta per 12 pazienti in TCM; in 17 casi il decesso è avvenuto in ospedale, in 3 casi non è stato possibile ottenere tale dato. Il 67% dei pazienti dializzati sono deceduti in ospedale; solo per 28 pazienti il luogo del decesso è stato il domicilio e/o l'hospice (Tabella III).

Tra le cause di morte ottenute mediante ReM (Registro Mortalità), le cause più frequenti di decesso nei pazienti in TCM sono risultate essere l'insufficienza renale (12 casi), il diabete mellito (5 casi) e la cardiopatia ischemica (5 casi); anche nel gruppo dei pazienti dializzati, la principale causa di morte è risultata l'insufficienza renale (19 casi), le infezioni batteriche (6 casi), la cardiopatia ischemica (6 casi) e le malattie cerebrovascolari (4 casi). Tutte le altre cause di morte sono state raggruppate nel gruppo "altre cause" (Tabella VII).

Tempo (anni)	Survivor Function	[95% Inter confid]
TCM		
1	0,4835	0.33 – 0.62
2	0,2659	0.13 – 0.42
Dialisi		
1	0,5172	0.38 – 0.64
2	0,2414	0.14 – 0.36

Tabella VI: Sopravvivenza a 1 e 2 anni, stima in forma tabulare

CAUSA DECESSO	TCM	DIALISI
Insufficienza renale	12	19
Diabete mellito	5	3
Cardiopatie ischemiche e altre forme	5	6
Altre malattie batteriche	2	6
Malattie cerebrovascolari	0	4
Altre cause (malattie apparato respiratorio/urinario/basse vie respiratorie, tratto gastrointestinale, sistema cardiovascolare)	2	6
Altre cause (Mieloma multiplo, tumori solidi)	1	8

Tabella VII: Cause decesso

Discussione

Nonostante la dialisi sia divenuta un trattamento di routine anche per i pazienti anziani, oggi non è univocamente considerata indicata nei pazienti nefropatici fragili, superando l'“automatismo” per cui, chiunque presenti un quadro di uremia terminale, debba essere avviato al trattamento sostitutivo renale.

Sottoporsi alla dialisi ha infatti un impatto sulla qualità di vita in quanto il sollievo da alcuni sintomi dell'uremia avviene di solito al costo di oneri significativi per il paziente e per la famiglia.

I pazienti nefropatici fragili presentano infatti un carico sintomatologico e assistenziale sovrapponibile a quello dei malati oncologici, con prognosi simile o peggiore, risultando più vulnerabili ai rischi collegati alla dialisi piuttosto che ai suoi benefici, con peggioramento del carico sintomatologico e dell'autonomia funzionale [15].

Infatti, come evidenziato da Carson et al [14], nonostante il trattamento dialitico prolunghi la sopravvivenza dei pazienti dializzati rispetto a quelli in TCM, il tempo “guadagnato” viene speso tra dialisi, trasporti da e per l'ospedale ed eventuali ospedalizzazioni.

Pertanto, per i pazienti che rifiutano il trattamento dialitico o per quelli con età avanzata con gravi comorbidità che non trarrebbero sicuro vantaggio dalla terapia dialitica, bisogna valutare l'opzione terapeutica della TCM. La TCM prevede l'adozione di un programma nutrizionale personalizzato basato su una dieta ipoproteica con eventuale supplementazione di chetoanaloghi [16] e di

protocolli condivisi con il Medico di Medicina Generale per la gestione domiciliare delle criticità cliniche intercorrenti, per la gestione della terapia del dolore e/o del sovraccarico idro-salino [17]. L'avvio della TCM con la prescrizione della terapia nutrizionale ipoproteica prevede un attento esame globale del paziente, valutandone lo stato nutrizionale [18], l'habitus psicologico [19], l'ambiente familiare e lo stato sociale del paziente, informandolo in modo esauriente sugli scopi della dieta [20].

La TCM potrebbe quindi risparmiare ospedalizzazioni e migliorare l'accesso alle cure palliative; inoltre potrebbe non influenzare in maniera avversa la sopravvivenza o la qualità di vita [21].

Nonostante le evidenze esistenti sull'argomento derivino, almeno al momento, solo da studi osservazionali con ampie discrepanze nelle scelte operate dai clinici, dai pazienti e dai loro caregivers, il gruppo di sviluppo delle Linee Guida ERBP [22], ritiene tale evidenza esistente sull'argomento come sufficiente ad indicare che la TCM rappresenti un'opzione di trattamento da perseguire nel paziente nefropatico anziano fragile comorbido e/o con ridotta autonomia funzionale.

Sebbene vi sia poca letteratura sulle Cure Palliative nella malattia renale cronica avanzata rispetto alla ricerca ed elaborazioni che si hanno per la malattia oncologica, il rationale per questi interventi è simile: vista la sostanziale sovrapposizione dei sintomi fisici e la somiglianza dei bisogni psicologici, sociali e spirituali, l'approccio palliativo è infatti applicabile all'insufficienza renale terminale ed in generale a tutte le patologie cronicodegenerative, già in una fase precoce, secondo il modello delle Cure palliative simultanee (simultaneous palliative care) [8,9].

In Italia, tuttavia, vi sono pochi dati sull'applicazione dell'Advance Care Planning nei pazienti fragili affetti da insufficienza renale cronica severa, in quanto solo pochi Centri hanno sviluppato esperienze in merito [23]. D'altra parte, non esistono al momento vere e proprie Linee Guida relative alla gestione della terapia conservativa massimale nei pazienti nefropatici fragili eccetto che per la terapia nutrizionale, secondo quanto stabilito dalla Società Italiana di Nefrologia.

Il nostro studio presenta delle limitazioni: si tratta infatti di uno studio retrospettivo, condotto in un singolo Centro e su coorte limitata di pazienti. I due gruppi non risultano omogenei nella definizione delle caratteristiche basali: nella nostra serie, per quanto più anziani rispetto a quelli avviati alla dialisi, i pazienti sottoposti a TCM presentavano uno stato nutrizionale, una correzione dei sintomi della MRC e un livello di eGFR complessivamente migliori. L'aver definito la causa della morte sulla base della codifica ICD10 riportata dal Registro di Mortalità rappresenta una ulteriore limitazione dello studio in quanto non consente di individuare nel dettaglio le complicanze che hanno effettivamente provocato a morte del paziente.

È difficile definire a posteriori quali fattori abbiano indirizzato alcuni pazienti alla dialisi e altri alla TCM. Il carattere retrospettivo dello studio potrebbe generare dubbi sull'uniformità di giudizio da parte dei vari sanitari coinvolti e/o implicare bias di selezione in negativo per i pazienti più compromessi. Tuttavia, la valutazione dei dati conferma che la sopravvivenza attesa e il tipo di comorbidità sembrano aver avuto un impatto prevalente.

Con tali limiti la nostra esperienza è in linea con quanto riportato dai dati di Letteratura.

Il ricorso al trattamento dialitico ha mostrato un effetto marginale, ancorché significativo, sulla sopravvivenza media dei pazienti nefropatici fragili (13,5 vs 9,7 mesi) a spese però di un aumento anch'esso significativo del numero di ospedalizzazioni con conseguente impatto sulla qualità di vita.

È significativo, a nostro avviso, che a fronte di un performance status sostanzialmente sovrapponibile, pazienti con scompenso cardiaco siano stati più spesso avviati alla dialisi che non alla TCM, mentre al contrario il decadimento cognitivo è risultato più frequente nel gruppo in TCM. Questa è, a suo modo, una conferma dell'esperienza comune che la scelta del percorso non è condizionata solo dal numero delle comorbidità, ma soprattutto dalla tipologia di queste ultime, rappresentando di volta in volta un elemento sul piatto della bilancia a favore della scelta conservativa (difficoltà di gestione, scarsa compliance legata al decadimento cognitivo, etc.) o di quella dialitica (controllo dei volumi). Queste osservazioni impongono cautela nell'approccio quantitativo al problema della definizione del migliore percorso di cura nei pazienti nefropatici fragili e confermano ancora una volta la nozione comune di una decisione condivisa che deve sempre essere individualizzata e su misura per ciascun paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Le Cure Palliative nelle persone con Malattia renale cronica avanzata, Documento condiviso SICP-SIN, 2016.
2. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. Epidemiologia della MRC in Italia: stato dell'arte e contributo dello studio CHARES. *G Ital Nefrol* 2011; 28(4): 401-7.
3. Conte G, De Nicola L, Minutolo R. Studio CARHES, 44° Congresso Nazionale di Cardiologia, Firenze 30 maggio-1 giugno 2013.
4. Registro Italiano Dialisi e Trapianto-RIDT 2015.
5. Registro Regionale Emiliano-Romagnolo di Dialisi e Trapianto, Report anno 2014.
6. The Renal Association. Planning, initiation & withdrawal of Renal Replacement Therapy.
7. Piano Nazionale della Cronicità, Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano, Ministero della Salute, Direzione generale della Programmazione Sanitaria. 15 settembre 2016.
8. Holley JL, Davison SN. Advance Care Planning for Patients with Advanced CKD: A Need to Move Forward. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:344-46.
9. Turriziani A. Terapie di supporto, cure palliative e oncologia: un contributo alla chiarezza. *Rivista Italiana Cure Palliative* 2012;14(2):5-8.
10. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994 Nov; 47(11):1245-51.
11. Thomas K, Armstrong Wilson J, GSF Team. Proactive Identification Guidance (PIG) National Gold Standards Framework Centre in End of Life Care. 2016.
12. Weissman DE, Meier DE. Identifying patients in need of a palliative care assessment in the hospital setting a consensus report from the center to advance palliative care. *J Palliat Med* 2011; 14(1):17-23. <https://doi.org/10.1089/jpm.2010.0347>
13. Cianciaruso B, Bellizzi V, Brunori G, Cupisti A, Filippini A, Oldrizzi L, Quintaliani G, Santoro D; Gruppo di lavoro afferente al Gruppo di studio SIN sul Trattamento conservativo dell'Insufficienza Renale Cronica. Progetto "Nephrontieres". Terapia dietetica ipoproteica del paziente con IRC., *Giornale Italiano di Nefrologia* 2008; 25(S42):S1-S2.
14. Carson RC, Juszcak M, Davenport A, Burns A. Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1611-19.
15. Couchoud CG, Beuscart JB, Aldigier JC, Brunet PJ, Moranne OP. Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2015; 88:1178-86.
16. Brunori G. Treatment of chronic kidney disease in the elderly: diet or conservative management. *J Nephrol* 2012; 25(S19): S28-S31.
17. KDIGO 2012 Clinical practice Guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Supplements* 2013; 3(1):1-150.
18. Guarnieri GF, et al. The assessment of nutritional state. In: *Nutritional treatment of chronic renal failure*. Boston: Kluwer Academic Publ, 1989: pp. 138-142
19. Persichetti S, et al. Considerazioni di psiconefrologia sulla dieta nell'insufficienza renale cronica. *Minerva Medica* 1988; 79:1075-8.
20. Katz RC. Knowledge of disease and dietary compliance in patients with ESRD. *Psychol Rep* 1998; 82:331-6.
21. Rodriguez Villarreal I, Ortega O, Hinojosa J, Cobo G, et al. Geriatric assessment for therapeutic decision-making regarding renal replacement in elderly patients with advanced chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2014; 128:73-78.
22. Farrington K, Covic A, Aucella F, Clyne N, de Vos L, et al.; ERBP guideline development group. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m²). *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(S2):ii1-ii66.
23. Gristina G.R, Orsi L, Carlucci A, Causarano I.R, Formica M, Romanò M. per il Gruppo di Lavoro Insufficienze Croniche d'Organo. Il percorso clinico e assistenziale nelle insufficienze croniche d'organo "end-stage". *Recenti Prog Med* 2014; 105:9-24.