

Qualità della vita dei pazienti in emodialisi nel centro-sud Italia: confronto tra Emodiafiltrazione a reinfusione endogena (HFR) e Bicarbonato Dialisi



Silvio Borrelli¹, Roberto Minutolo¹, Luca De Nicola¹, Walter De Simone², Emanuele De Simone², Bruno Zito², Biagio Raffaele Di Iorio³, Lucia Di Micco³, Luigi Leone⁴, Antonio Bassi⁴, Angelo Romano⁴, Maria Carla Porcu⁵, Rizio Fini⁵, Edward Veza⁶, Caterina Saviano⁷, Ludovica D'Apice⁷, Roberto Simonelli⁸, Vincenzo Bellizzi⁹, Giuseppe Palladino⁹, Olga Credendino¹⁰, Raffaele Genuardo¹¹, Maria Capuano¹¹, Pasquale Guastaferro¹², Filippo Nigro¹², Vittorio Stranges¹³, Giuseppe Iuaniello¹⁴, Francesco Saverio Russo¹⁵, Maria Rita Auricchio¹⁵, Antonio Treglia¹⁶, Patrizia Palombo¹⁷, Nunzio Rifici¹⁷, Remo Nacca¹⁸, Alberto Caliendo¹⁸, Stefania Brancaccio¹⁹, Giuseppe Conte¹

(1) Seconda università di Napoli; (2) P.O. di Avellino; (3) P.O. di Solofra (AV); (4) P.O. di Nocera (SA); (5) P.O. di Anagni (FR); (6) P.O. di Alatri (FR); (7) P.O. di Caserta; (8) P.O. di Pontecorvo (FR); (9) P.O. di Salerno; (10) P.O. "Cardarelli" Napoli; (11) P.O. "Pellegrini" Napoli; (12) P.O. di Sant'Angelo dei Lombardi (AV); (13) P.O. di Terracina; (14) P.O. di San Felice a Cancelli (CE); (15) P.O. di Castellammare di Stabia (NA); (16) P.O. di Formia (LT); (17) P.O. di Latina; (18) P.O. di Cassino (FR); (19) Università Federico II di Napoli

Corrispondenza a: Dott. Silvio Borrelli; Viale Michelangelo 29 80040 Cercola (NA); Cell: +39 333 1044157; E-mail: dott.silvioborrelli@gmail.com

Abstract

Introduzione: la Qualità di Vita correlata alla salute (Health related Quality of Life, HR-QoL) dei pazienti in End Stage Renal Disease (ESRD) è scarsa ed è correlata con un aumentato rischio di morbilità e mortalità. HR-QoL e stato nutrizionale sono strettamente associati nei pazienti con ESRD. L'Emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR) è una dialisi alternativa che, combinando diffusione, convezione e l'adsorbimento, riduce infiammazione e malnutrizione, e potrebbe essere quindi associata ad una migliorata HR-QoL. Tuttavia, al momento, non sono disponibili dati sulla HR-QoL nei pazienti in HFR.

Metodi: abbiamo disegnato uno studio multicentrico trasversale al fine di confrontare il HRQoL nei pazienti trattati con HFR contro BHD. Sono stati arruolati pazienti adulti trattati per almeno 6 mesi con HFR, con aspettativa di vita maggiore di sei mesi e senza deficit cognitivo. I pazienti in HFR sono stati confrontati con pazienti trattati con BHD simili per età, sesso, età dialitica e grado di disabilità (indice di Barthel). È stato somministrato il questionario SF-36 per la valutazione della HR-QoL.

Risultati: centoquattordici pazienti sono stati arruolati (età $65,4 \pm 13,5$ anni; età dialitica: 5.4 (3.3-10.3) anni; 53% maschi) di 18 centri dialisi pubblici del centro-sud Italia. Come conseguenza del matching, non vi erano differenze di età, sesso, età dialitica e l'indice di Barthel tra i due gruppi. Nei pazienti HFR abbiamo osservato valori più alti punteggio della componente fisica di SF-36 rispetto ai BHD pazienti ($p = 0.048$), mentre nessuna differenza significativa è emersa nel punteggio componente mentale ($p = 0.698$). In particolare, i pazienti HFR sono stati associati con una maggior punteggio in termini di funzionalità fisica ($P = 0.045$) e Ruolo fisico ($P = 0.027$).

Conclusioni: HFR è associato ad un miglior punteggio della componente fisica di HRQoL rispetto ai pazienti BHD, indipendentemente da età, sesso, età dialitica ed invalidità. Tuttavia se questi risultati si traducono in un vantaggio di sopravvivenza deve essere valutato in studi longitudinali.

Parole chiave: emodiafiltrazione, emodialisi, qualità di vita

Introduzione

Nonostante il miglioramento nel trattamento delle complicanze e dei sintomi dell'ESRD osservata in queste ultime decadi [1] [2] (full text), i pazienti in trattamento emodialitico cronico sperimentano una peggiore QdV, che è associato con un incremento della morbidità e della mortalità [3] (full text) [4] (full text) [5].

L'HR-QoL è direttamente dipendente dallo stato funzionale del paziente, ovvero dalla capacità del paziente di svolgere le attività quotidiane, dal camminare, al vestirsi, etc. I pazienti che cominciano la dialisi di fatto presentano un netto peggioramento dello stato funzionale. Infatti in un'ampia survey statunitense su una coorte di 3702 pazienti anziani residenti in case di riposo, dopo solo un anno dall'inizio del trattamento con BHD, si registrava un'elevata mortalità (58%) e un sostanziale declino dello stato funzionale (29%); di fatto solo nel 13% dei pazienti che cominciava l'HD, lo stato funzionale basale era conservato dopo un anno di trattamento [6] (full text). Il peggioramento dello stato funzionale del paziente in HD ha una patogenesi complessa e multifattoriale: la malnutrizione, l'infiammazione cronica, l'acidosi, l'anemia, la demineralizzazione ossea, l'ipotrofia muscolare, la presenza di numerose comorbidità, oltre che gli effetti collaterali del trattamento [7] [8] (full text).

L'emodiafiltrazione (HDF), migliorando i sintomi uremici, potrebbe potenzialmente determinare un effetto benefico sulla QdV, tuttavia i dati disponibili attualmente sull'effetto delle differenti tecniche di dialisi restano contrastanti [9] [10] (full text) [11] [12] (full text) [13] [14] (full text).

L'emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR) è una tecnica emodiafiltrativa, che combina tre meccanismi, diffusione, convezione ed adsorbimento. Alcuni studi hanno mostrato nei pazienti trattati con HFR un miglioramento dello stato infiammatorio e nutrizionale [15] (full text) [16] (full text) [17] [18] [19] [20], oltre che una migliore stabilità emodinamica [21]. L'effetto benefico sullo stato infiammatorio, sullo stress ossidativo e sulla sottanutrizione dei pazienti in dialisi potrebbe essere associato un miglioramento dello stato funzionale e conseguentemente della HR-QoL. Tuttavia, al momento, non sono disponibili dati sulla HR-QoL in HFR.

Scopo del presente studio è valutare la HR-QoL dei pazienti in HFR rispetto a pazienti trattati con Bicarbonato Dialisi standard (BHD).

Metodi

Lo studio presenta un disegno trasversale, che ha coinvolto 18 centri del Centro-Sud Italia (10 centri in Campania, 8 centri nel Lazio).

Sono stati inclusi tutti i pazienti adulti in HFR presenti nei rispettivi centri da almeno 6 mesi, appaiati con rapporto 1:1 a pazienti in HD standard, per età, sesso, età dialitica e score di invalidità (Barthel index). Criteri di esclusione erano: trattamento con altre tecniche dialitiche, aspettativa di vita inferiore a sei mesi, deficit cognitivo.

In tutti i pazienti selezionati abbiamo raccolto i principali dati demografici, clinici, di laboratorio e terapia e veniva somministrato il questionario SF-36, per la valutazione della qualità della vita.

Come illustrato in Tabella 1, il questionario SF-36 è composto da 36 domande che si possono riassumere in 8 domini, dai quali si ottengono due score riassuntivi: uno per la componente Fisica (PCS, Physical Composite Score) ed uno per la componente mentale (MCS, Mental Composite Score). Ciascuna componente è composta da 4 domini, rispettivamente Funzionalità fisica (PF, Physical functioning); Ruolo Fisico (RP, Role-Physical); Dolore Fisico (BP, Bodily Pain) e Salute Generale (GH, General Health) per la PCS e Vitalità (VT, Vitality); Funzionalità Sociale (SF, Social Functioning); Ruolo Emozionale (RE, Role Emotional) e Salute Mentale (MH, Mental Health) per il MCS.

L'HFR, raffigurata in Figura 1, veniva effettuata con filtro a doppia camera (superficie di 2.2 m²). Nella prima camera, la membrana è costituita da una membrana *high-flux*, che produce un ultrafiltrato che viene "rigenerato" attraverso il passaggio in una cartuccia stirenica, che adsorbe tossine e lascia passare nutrienti, come gli aminoacidi. Nella seconda camera costituita da una membrana in polifenilene *low-flux* dove si realizza il processo di diffusione.

BHD era eseguita con filtri in polifenilene *low-flux*, PMMA o polisulfone, flusso sangue di almeno 300 ml/min e Flusso Dialisi di almeno 500. La composizione del dialisato era la seguente: sodio: 140-143 meq/L, potassio: 2-3 meq/L e calcio: 1.25-1.75 meq/L.

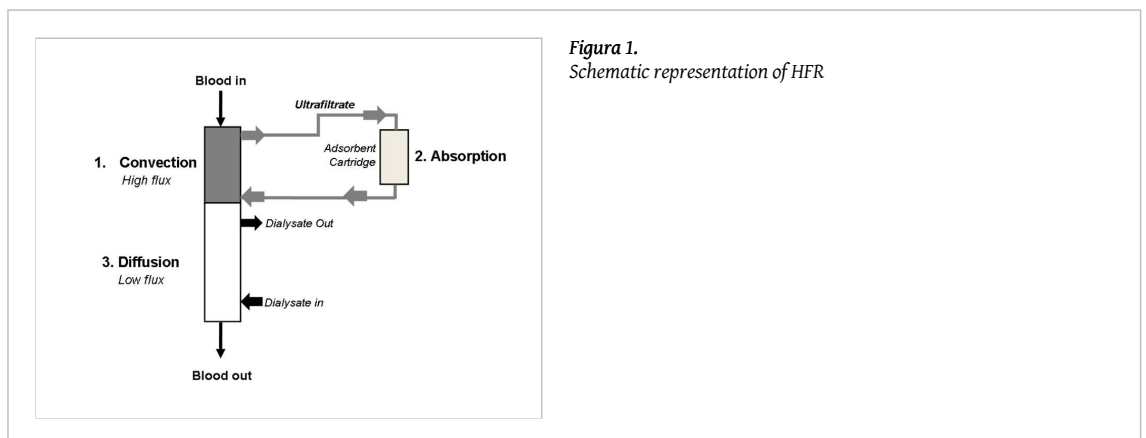
Analisi statistica

I dati sono presentati come medie±deviazione standard e mediana (range interquartile: IQR), a seconda della loro distribuzione. Le differenze per le variabili continue sono state valutate con T- test per i dati parametrici e/o con Kruskal Wallis per i dati non parametrici; i dati categorici, rappresentati come percentuale, erano confrontati mediante test del chi-quadrato. Le analisi statistiche sono state eseguite con STATA 11.

Risultati

Sulla base dei criteri di selezione sono stati arruolati nello studio 114 pazienti (57 in HFR e 57 in BHD) nei 18 centri partecipanti allo studio.

Nell'intera coorte l'età media era 65.4±13.5 anni, 53% era di sesso maschile ed erano in trattamento emodialitico in mediana da 5.4 (IQR: 3.3-10.3) anni. Come risultato del *matching* non vi era differenza in termini di età, sesso, età dialitica e Barthel Index tra HFR e BHD (Tabella 2).



Come illustrato in Figura 2, nel gruppo di pazienti con HFR, si registrava un risultato migliore della componente fisica (Physical Composite Score, PCS) dell'SF-36 (56 ± 20) rispetto a quello registrato nel gruppo BHD (48 ± 23 ; $P=0.048$).

In particolare in HFR, rispetto ai pazienti in BHD, si osservava un più alto score del PF (61 ± 26 versus 51 ± 30 , $P=0.045$) e del RP (66 ± 47 versus 45 ± 46 , $P=0.027$), mentre nei restanti due items della PCS non si osservavano differenze significative tra i due gruppi di trattamento: rispettivamente BP= 63 ± 25 e GH= 40 ± 17 in HFR e 58 ± 31 ($p=0.346$) e 39 ± 19 ($p=0.676$) in BHD.

Tabella 1. Scheme of Quality of Life questionnaire SF-36

Items	Scales	Summary Measures
3a Vigorous activities	Physical Functioning (PF)	Physical Composite Score (PCS)
3b Moderate activities		
3c Lift, Carry Groceries		
3d Climb Several Flights		
3e Climb One Flight		
3f Bend, Kneel		
3g Walk Mile		
3h Walk several Blocks		
3i Walk One Block		
3j Bathe, Dress		
4a Cut Down Time		
4b Accomplished Less		
4c Limited in Kind		
4d Had Difficulty		
7 Pain-Magnitude	Bodily Pain (BP)	
8 Pain-Interfere		
1 General evaluation of Health	General Health (GH)	
11a Sick easier		
11b As Healthy		
11c Health to get worse		
11d Health excellent		
9a Pep/Life	Vitality (VT)	Mental Composite Score (MCS)
9e Energy		
9g Worn out		
9i Tired		
6 Social-Extent	Social Functioning (SF)	
10 Social-Time		
5a Cut down Time	Role-Emotional (RE)	
5b Accomplished Less		
5c Not Careful		
9b Nervous	Mental Health (MH)	
9c Down in Dumps		
9d Peaceful		
9f Blue/Sad		
9h Happy		

Tabella 2. Main demographic and clinical features of patients treated by HFR and BHD

	HFR (N=57)	BHD (N=57)	p
Age (years)	66.3±13.1	66.3±14.3	0.99
Males (%)	54.3	45.7	0.27
Dialysis Vintage (months)	5.4(3.7-9.8)	5.9 (4.2-10.4)	0.44
Barthel Index	100(85-100)	100(80-100)	0.97

Per quanto riguarda la componente mentale dell'SF-36, non si osservavano differenze tra i due gruppi di trattamento 57±21 in HFR vs 55±19 in BHD; P=0.698). In particolare in HFR si registravano VT=51±22, SF=64±25, RE=64±40 e MH=64±24. Similmente in BHD si ottenevano i seguenti risultati: VT=48±21 (P=0.492 vs HFR), SF= 69±20 (P=0.290 vs HFR), RE: 60±43 (P=0.595 vs HFR) e MH: 60±22 (P=0.437 vs HFR).

Discussione

Nel seguente studio abbiamo riportato i risultati di un'analisi trasversale che ha confrontato la qualità di vita di pazienti uremici trattati con HFR rispetto a quelli trattati con BHD. In questa analisi i pazienti in trattamento con HFR mostravano un più elevato score della componente fisica dell'SF-36 ed in particolare del funzionamento fisico nelle attività quotidiane e lavorative.

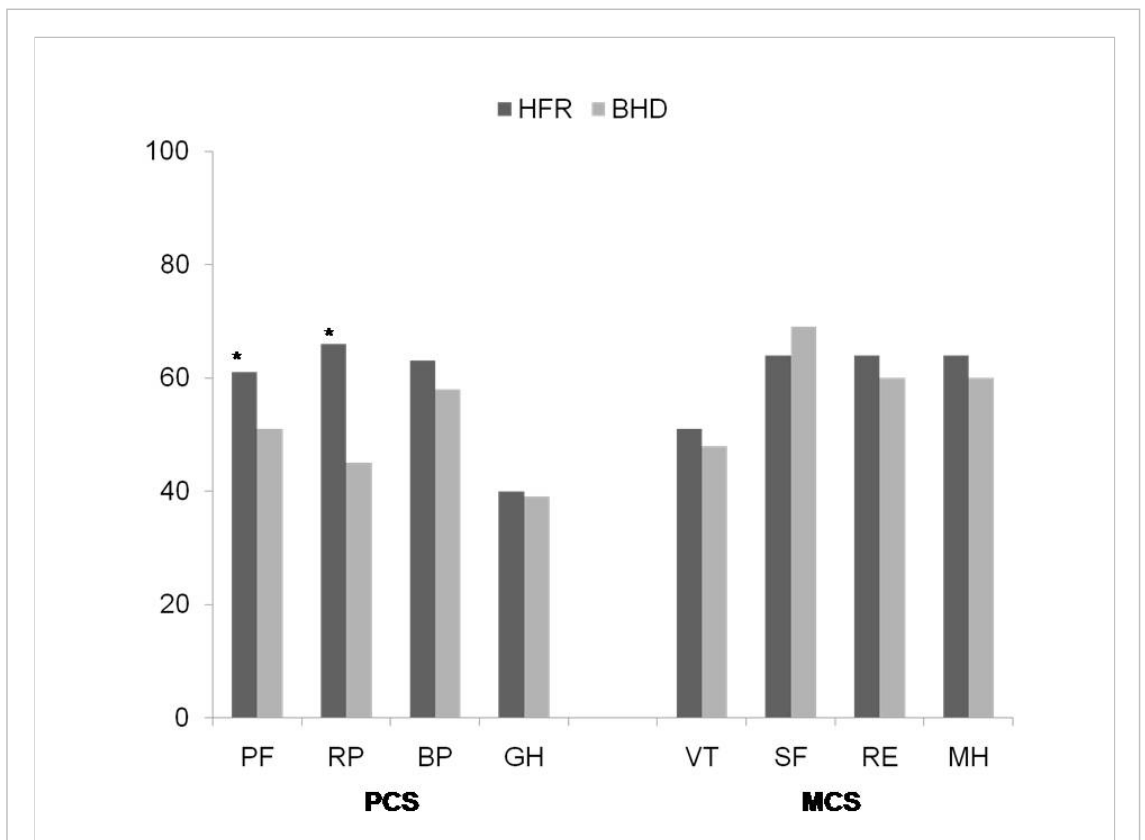


Figura 2. Differences between HFR (gray) and BHD (light gray) of PCS (side a) and MCS (side b) in each of eight items of SF-36 questionnaire. Abbreviations: PF: Physical functioning; RP Role Physical; BP: Bodily Pain; GH: General Health; VT: Vitality; SF: Social Functioning; RE: Role Emotional; MH: Mental Health; PCS: Physical Composite Score; MCS: Mental Composite Score

È ben noto infatti che il trattamento emodialitico di per sé si associa ad uno scadimento della percezione della salute in generale, indipendentemente dal tipo di trattamento (standard o alternativo) [6] (full text). Tuttavia, il dato nuovo emerso in questo studio è che a parità di età sesso, età dialitica ed invalidità (Barthel index), la HFR consente una migliore capacità di occuparsi delle attività fisiche quotidiane. Questa osservazione potrebbe coincidere con un miglioramento della performance fisica, conseguente ad un miglioramento dell'infiammazione e della sottanutrizione, e delle complicanze ad esse associate, come l'anemia [15] (full text) [16] (full text) [17] [18] [19] [20] [21], che tuttavia non è stato misurato in questa analisi trasversale.

In realtà, studi precedenti avevano già riportato un migliore score della sola componente fisica in pazienti trattati con emodiafiltrazione rispetto alla BHD [9] [10] (full text) [11], ma questi risultati non hanno trovato conferma in analisi longitudinali [14] (full text). Infatti, il trial CONTRAST, studio longitudinale che ha valutato la QdV dopo due anni dall'inizio della dialisi, in pazienti trattati con HDF on-line rispetto a quella in BHD, non ha mostrato alcun miglioramento della QdV nei pazienti in HDF rispetto a quelli in BHD [14] (full text).

D'altronde la natura cross-sectional del nostro studio non ci permette di trarre conclusioni causali sul risultato osservato. Pertanto sarebbero utili studi longitudinali atti a meglio comprendere se questo risultato si possa tradurre in un vantaggio sia in termini di HR-QoL a lungo termine, sia sulla prognosi *quoad vitam*, data la strettissima relazione esistente QdV e mortalità.

Conclusioni

Questa analisi trasversale mostra che l'HFR è associata ad un migliore punteggio della componente fisica dell'SF-36, probabilmente secondario ad un miglioramento dello stress ossidativo e dello stato infiammatorio. Questo risultato incoraggiante deve essere validato in studi longitudinali su larga scala.

Si ringrazia la Bellco s.r. unipersonale per la gentile concessione del sito web per la raccolta dati (www.bellco.net).

Bibliografia

[1] Evans RW, Manninen DL, Garrison LP Jr et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *The New England journal of medicine* 1985 Feb 28;312(9):553-9

[2] Mittal SK, Ahern L, Flaster E et al. Self-assessed physical and mental function of haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2001 Jul;16(7):1387-94 (full text)

[3] Untas A, Thumma J, Rascole N et al. The associations of social support and other psychosocial factors with mortality and quality of life in the dialysis outcomes and practice patterns study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Jan;6(1):142-52 (full text)

[4] Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G et al. Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2001 Dec;12(12):2797-806 (full text)

[5] DeOreo PB Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1997 Aug;30(2):204-12

[6] Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM et al. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *The New England journal of medicine* 2009 Oct 15;361(16):1539-47 (full text)

[7] Inouye SK, Peduzzi PN, Robison JT et al. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA* 1998 Apr 15;279(15):1187-93

[8] Cook WL, Jassal SV Functional dependencies among the elderly on hemodialysis. *Kidney international* 2008 Jun;73(11):1289-95 (full text)

[9] Moreno F, López Gomez JM, Sanz-Guajardo D et al. Quality of life in dialysis patients. A spanish multicentre study. *Spanish*

Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group.
Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the
European Dialysis and Transplant Association - European Renal
Association 1996;11 Suppl 2:125-9

[10] Ward RA, Schmidt B, Hullin J et al. A comparison of on-line
hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical
study. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2000
Dec;11(12):2344-50 (full text)

[11] Lin CL, Huang CC, Chang CT et al. Clinical improvement by
increased frequency of on-line hemodiafiltration. Renal failure 2001
Mar;23(2):193-206

[12] Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR et al. Mortality risk
for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis:
European results from the DOPPS. Kidney international 2006
Jun;69(11):2087-93 (full text)

[13] Schiffil H Prospective randomized cross-over long-term
comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux
haemodialysis. European journal of medical research 2007 Jan
31;12(1):26-33

[14] Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP et al. Effect of
hemodiafiltration on quality of life over time. Clinical journal of the
American Society of Nephrology : CJASN 2013 Jan;8(1):82-9 (full
text)

[15] Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S et al. Effects on
inflammatory and nutritional markers of haemodiafiltration with
online regeneration of ultrafiltrate (HFR) vs online
haemodiafiltration: a cross-over randomized multicentre trial.
Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the

European Dialysis and Transplant Association - European Renal
Association 2006 Mar;21(3):756-62 (full text)

[16] Calò LA, Naso A, Carraro G et al. Effect of haemodiafiltration
with online regeneration of ultrafiltrate on oxidative stress in dialysis
patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of
the European Dialysis and Transplant Association - European
Renal Association 2007 May;22(5):1413-9 (full text)

[17] Borrelli S, Minutolo R, De Nicola L et al. Intradialytic changes of
plasma amino acid levels: effect of hemodiafiltration with
endogenous reinfusion versus acetate-free biofiltration. Blood
purification 2010;30(3):166-71

[18] Borrelli S, Minutolo R, De Nicola L et al. Effect of
hemodiafiltration with endogenous reinfusion on overt idiopathic
chronic inflammation in maintenance hemodialysis patients: a
multicenter longitudinal study. Hemodialysis international.
International Symposium on Home Hemodialysis 2014
Oct;18(4):758-66

[19] Borrelli S, De Simone W, Zito B et al. [Hemodiafiltration with
endogenous reinfusion in chronic inflammation: a possible
therapeutic alternative?]. Giornale italiano di nefrologia : organo
ufficiale della Societa italiana di nefrologia 2014 Jan-Feb;31(1)

[20] Bolasco PG, Ghezzi PM, Serra A et al. Hemodiafiltration with
endogenous reinfusion with and without acetate-free dialysis
solutions: effect on ESA requirement. Blood purification
2011;31(4):235-42

[21] Nacca R, Fini R, Vezza E et al. [HFR-AEQUILIBRIUM and
intradialytic cardiovascular stability: results of the first multicenter
study in Lazio]. Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della
Societa italiana di nefrologia 2013 Sep-Oct;30(5)