

Dal CANUSA all'ADEMEX: è necessario un nuovo paradigma per definire l'adeguatezza della dialisi peritoneale?

G. Enia

Unità Operativa di Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale e CNR-IBIM, Istituto di Biomedicina, Azienda Ospedaliera, Reggio Calabria

From CANUSA to ADEMEX: do we need a new paradigm for definition of peritoneal dialysis adequacy?

Peritoneal dialysis doses were prescribed out of empirical criteria up to the mid-Nineties. Then, the observational CANUSA study and the experimental ADEMEX study helped to define adequacy criteria according to urea kinetics model. This review analyzes the limits of a definition of adequacy grounded exclusively on urea kinetics, as well as the need for new parameters of adequacy. The evidence is presented fostering the hypothesis that the control of extra-cellular fluid excess and of other cardio-vascular risk factors may now be considered a new target for adequacy. (G Ital Nefrol 2006; 23: 569-74)

KEY WORDS: Peritoneal dialysis, Adequacy

PAROLE CHIAVE: Dialisi peritoneale, Adeguatezza

Commento Editoriale

I trial clinici nella dialisi peritoneale sono una realtà relativamente recente. Questa rassegna sottolinea l'importanza di trial come il CANUSA e l'ADEMEX che sono le basi dalle quali i nefrologi hanno acquisito informazioni importanti sull'adeguatezza dialitica in peritoneale e sugli effetti di quest'ultima sulla sopravvivenza.

Introduzione

Come è noto, all'inizio degli anni '80 del secolo passato, la pubblicazione del *National Cooperative Dialysis Study* (NCDS) (1) ha rappresentato un vero e proprio spartiacque tra la concezione qualitativo-clinica di adeguatezza degli inizi della terapia dialitica e l'approccio quantitativo basato sul modello cinetico dell'urea. La possibilità di misurare la dose dialitica e soprattutto di prevedere risultati clinici (morbilità e necessità di ricoveri) in rapporto alla dose,

fece sì che la valutazione del Kt/V venisse adottata nei centri di emodialisi.

In analogia all'emodialisi, anche per definire la dose di dialisi peritoneale (DP), si diffuse il modello della cinetica dell'urea, sebbene fosse da sempre noto che questa metodica dialitica è peculiare per la capacità di rimuovere soprattutto molecole medio-grandi. Per molti anni il modello di prescrizione della DP si è però basato su considerazioni teoriche e solo dopo la metà degli anni '90 sono stati condotti gli studi CANUSA (2) e successivamente l'ADEMEX (3) che avevano come obiettivo la validazione del modello dell'urea in DP.

Prima del CANUSA

È interessante, alla luce del dibattito ancora oggi aperto sulla dose dialitica ottimale in dialisi peritoneale, ritornare alla formulazione teorica di adeguatezza fatta da Nolph, Popovich e Moncrief al momento della prima descrizione

della metodica CAPD (4, 5). Questi Autori suggerivano di praticare 5 scambi *die* da 2 L e stimavano che usando prevalentemente sacche da 1.5 g% di glucosio e occasionalmente sacche da 4.15 g% con una ultrafiltrazione di 1-2 L *die*, si sarebbe ottenuta una *clearance* settimanale dell'urea di 84 L. Secondo il modello, questa depurazione settimanale sarebbe stata sufficiente a mantenere livelli plasmatici di BUN intorno a 70 mg/dL per un paziente che assumesse circa 50 g di proteine *die*. Naturalmente si trattava di una valutazione preliminare e l'esperienza clinica con la CAPD era di pochi mesi. Comunque, è interessante notare che la *clearance* settimanale dell'urea di 84 L, suggerita dagli Autori, corrispondeva al Kt/V settimanale di 2 per un paziente di 70 kg, che ha infatti un volume di distribuzione dell'urea di circa 42 L (stimato come il 60% del peso corporeo: $0.6 \times 70 = 42$ L). Come è noto, però, la metodica CAPD, dopo i miglioramenti che portarono alla riduzione del rischio di peritonite (6, 7), si diffuse con uno schema di prescrizione quasi fisso di 4 scambi/*die* e non di 5 come suggerito nella prima formulazione del modello. Peraltro, ci sono voluti ben 20 anni per la pubblicazione del primo studio che ha valutato la prescrizione basata sulla cinetica dell'urea in DP. Lo studio CANUSA, pubblicato nel 1996, giungeva ad una conclusione identica a quella degli ideatori della CAPD (2). I ricercatori del CANUSA consigliavano, infatti, un Kt/V settimanale di 2.1, considerando la somma della depurazione dialitica e di quella legata alla funzione renale residua.

Lo studio CANUSA

Nel CANUSA sono stati arruolati 680 pazienti e registrati 90 decessi. Se si paragonano questi numeri a quelli del *National Cooperative Dialysis Study*, il CANUSA aveva una "potenza" ben superiore e soprattutto si è basato su un esito "hard" quale la sopravvivenza. Il NCDS che tanto ha influenzato la storia dell'emodialisi aveva infatti studiato solo 151 pazienti e registrato 3 decessi (1).

Il limite del CANUSA era però la natura osservazionale dello studio. La prescrizione dialitica era una prescrizione *standard* e gli eventi venivano correlati al livello di dose dialitica registrato nella valutazione semestrale precedente l'evento stesso. Con un modello statistico multivariato di Cox e, pertanto, correggendo per altre variabili che potevano influenzare l'esito, i ricercatori del CANUSA hanno osservato che la sopravvivenza si associava al Kt/V. In particolare, ogni incremento di 0.1 unità di Kt/V si associava ad una diminuzione del 6% del rischio di mortalità. La sopravvivenza a 2 anni (stimata col modello statistico) raggiungeva il 78% per un Kt/V settimanale intorno a 2.1. Come già ricordato, i ricercatori del CANUSA non variavano la dose dialitica. Così all'inizio di questo studio il Kt/V settimanale (dialitico + renale) medio era 2.38 e per il 30% era determinato dalla funzione renale residua. Nel *follow-up*, come atte-

so, si registrava la perdita progressiva di funzione renale residua, al punto che dopo 24 mesi il Kt/V era sceso a 1.99. Pertanto, mentre lo studio mostrava l'impatto sulla sopravvivenza del Kt/V globale (dialitico + renale) restava da dimostrare che nei pazienti in cui il Kt/V scendeva al di sotto di 2.1, l'incremento della dose dialitica potesse determinare risultati altrettanto positivi. Lo studio di osservazione permetteva di sviluppare questa ipotesi che però andava provata con uno studio di intervento. Inoltre, avendo valutato il rapporto tra sopravvivenza e Kt/V globale (dialitico + renale) l'ipotesi sviluppata dai ricercatori del CANUSA si basava sull'assunto dell'equivalenza delle due componenti (dialitica e renale) del Kt/V. Peraltro, anche questo assunto non era provato. I risultati dello studio CANUSA sono stati alla base delle raccomandazioni delle Linee Guida generate alla fine degli anni '90 che consigliavano di raggiungere un Kt/V settimanale di almeno 2 per la CAPD. Nello studio la relazione tra dose dialitica e sopravvivenza era lineare. In altre parole, lo studio non escludeva che incrementando ulteriormente il Kt/V i risultati potessero migliorare. Ma in attesa di altri studi che permettessero una migliore definizione di dose ottimale, gli Autori del CANUSA consigliavano empiricamente il *target* di 2.1 che si associava ad una sopravvivenza a 2 anni (78%) che era migliore di quella osservata per i pazienti in CAPD negli USA all'epoca dello studio. Un altro studio che ha influenzato le Linee Guida prodotte negli anni '90 (8) è lo studio osservazionale di Maiorca et al. (9) che, individuava nel Kt/V di 1.96 il valore ottimale. Infatti, al di sopra di questo valore la sopravvivenza non migliorava ulteriormente. Anche questo studio soffriva però del limite di tutti gli studi di osservazione ed era stato condotto su una popolazione molto più piccola di quella del CANUSA (68 pazienti in CAPD).

Le raccomandazioni degli anni '90 hanno determinato incertezza tra i Nefrologi. Infatti, la prescrizione *standard* di 4 scambi *die* dopo i primi anni di CAPD, quando in genere i pazienti perdono la funzione renale residua, in media si associa ad un Kt/V settimanale inferiore a 2. Sarebbe stato necessario allora incrementare il numero degli scambi e/o il volume degli stessi nella maggior parte dei pazienti.

Test di verifica

1) Nello studio CANUSA:

- Nel gruppo in cui la dose dialitica era opportunamente variata per ottenere un Kt/V superiore a 2 la sopravvivenza era dell'80% a due anni
- Ai pazienti era prescritta una dose *standard* di dialisi e venivano osservati per tutto l'arco dello studio
- Lo studio è stato interrotto nel gruppo randomizzato ad un Kt/V inferiore a 1.8 per eccesso di mortalità
- Il Kt/V di 2.1 si associava a una sopravvivenza del 90%

e. I pazienti erano randomizzati a tre diversi livelli di Kt/V.

2) Gli ideatori della CAPD nella prima valutazione della metodica:

- a. Consigliavano 3 scambi *die* da 2 L
- b. Consigliavano 3 scambi *die* da 2.5 L
- c. Consigliavano 4 scambi *die* da 2 L
- d. Non davano alcuna indicazione sul numero di scambi da praticare
- e. Consigliavano 5 scambi *die* da 2 L.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

L'ADEMEX e il "ridimensionamento" del Kt/V

Si deve ai ricercatori messicani dell'ADEMEX la valutazione dell'ipotesi generata dallo studio CANUSA con il primo studio controllato su vasta scala che sia mai stato fatto in dialisi peritoneale (3). Come è noto i ricercatori messicani hanno "randomizzato" 965 pazienti in due gruppi. Per il gruppo di controllo (n=484) la prescrizione dialitica era *standard* ed in media il Kt/V totale settimanale era 1.8. Nel gruppo sperimentale (n=481) la dose dialitica veniva con opportuni interventi variata in modo da mantenere il Kt/V settimanale intorno o più alto di 2. L'intervento nel corso dello studio risultò efficace, infatti, in media il Kt/V settimanale del gruppo sperimentale era di 2.27. Se l'ipotesi generata dallo studio CANUSA fosse stata vera i ricercatori dell'ADEMEX avrebbero dovuto osservare una migliore sopravvivenza nel gruppo sperimentale col Kt/V più elevato. Come è noto nessuna differenza venne però evidenziata tra i 2 gruppi per mortalità e necessità di ricoveri ospedalieri (3). L'ADEMEX ha sicuramente ridimensionato ma non annullato il valore del Kt/V in DP. Lo studio suggerisce che il Kt/V settimanale globale (renale + dialitico) di 1.8 è probabilmente il valore soglia al di sotto del quale non bisogna scendere. Pertanto, la determinazione del Kt/V, che è un metodo semplice e conveniente per misurare la dose dialitica peritoneale, continua ad essere utile per monitorare i pazienti soprattutto quando questi perdono la funzione renale residua e sono a rischio di scivolare al di sotto del valore soglia di 1.8. Le Linee Guida dell'EDTA suggeriscono un valore soglia di 1.7 settimanale ma fanno riferimento alla sola componente dialitica della depurazione (10). Sebbene l'ADEMEX sia il più importante studio che abbia utilizzato la metodologia del *Randomized Clinical Trial* in dialisi peritoneale, che, come è noto, fornisce il livello più elevato di evidenza, come per tutti gli studi si è aperto un dibattito sulla sua validità (per una revisione critica completa) (11). In breve, lo studio ha

arruolato sia nuovi pazienti (incidenti) che pazienti già in trattamento (prevalenti). La percentuale dei pazienti prevalenti era intorno al 58% sia nel gruppo di controllo sia in quello di intervento. Sebbene il mix di pazienti nuovi e di quelli già in trattamento rappresenti la realtà di ogni centro dialisi, a livello teorico avrebbe potuto introdurre un *bias* di selezione. Non si può escludere che tra i pazienti prevalenti siano scarsamente rappresentati quelli con permeabilità peritoneale alta o medio-alta che hanno una maggiore probabilità di essere trasferiti all'emodialisi o di morire. D'altra parte lo studio non prevedeva un *test* formale di permeabilità (PET). Un altro punto critico è rappresentato dall'osservazione che, sebbene la mortalità non fosse differente tra il gruppo sperimentale e quello di controllo, in quest'ultimo erano più frequenti le morti causate da scompenso cardiaco congestizio, iperpotassiemia, acidosi e uremia.

Il NECOSAD e la non equivalenza delle due componenti (dialitica e renale) del Kt/V

I ricercatori Olandesi dello studio NECOSAD hanno valutato l'ipotesi dell'equivalenza della depurazione dialitica e di quella endogena. In uno studio di osservazione di 413 pazienti che iniziavano il trattamento dialitico peritoneale (incidenti) hanno evidenziato che mentre la depurazione dialitica non si associava alla sopravvivenza, la funzione renale residua (GFR calcolato come media della *clearance* dell'urea e creatinina corretta per la superficie corporea) ne era un predittore importante (12). Il rischio relativo per la mortalità associato al GFR residuo era, infatti, di 0.88; in altre parole per ogni incremento di 1 mL di GFR la mortalità era del 12% più bassa. Se ragioniamo in termini di perdita di funzione e, per esempio, applichiamo i risultati dello studio ad un ipotetico paziente che al momento di iniziare la CAPD ha un GFR residuo di 5 mL/min e che progressivamente perde tutta la funzione residua, si può stimare che il rischio di mortalità aumenta del 60% (12 x 5). Lo studio NECOSAD ha messo in risalto l'importanza della valutazione periodica della funzione renale residua che nei pazienti in DP gioca un ruolo centrale per il mantenimento del livello settimanale di depurazione al di sopra della soglia del Kt/V di 1.8 ed, indipendentemente da questo effetto, influenza positivamente la sopravvivenza. Un corollario dell'importanza della funzione residua è naturalmente la necessità di mettere in atto nei pazienti in DP tutte le opportune precauzioni per mantenere il più a lungo possibile la funzione residua stessa (per esempio continuando ad essere attenti, come si fa nei pazienti con insufficienza renale avanzata ma non in dialisi, alla nefrotossicità dei farmaci, del mezzo di contrasto ecc.). Sebbene nel NECOSAD mediante analisi multivariate sia stata presa in considerazione l'interazione funzione residua/tempo, non bisogna dimenticare che l'important-

za della funzione residua può essere sovrastimata dal fatto che col passare del tempo in dialisi la funzione residua diminuisce ma, allo stesso tempo aumenta il rischio di morte che naturalmente è sempre correlato al tempo.

Test di verifica

3) L'ADEMEX dimostra che:

- È inutile misurare il Kt/V in quanto non influenza la sopravvivenza
- Il Kt/V settimanale non deve scendere al di sotto di 2 per i pazienti in CAPD
- Il Kt/V settimanale (renale + dialitico) di 1.8 è probabilmente la dose al di sotto della quale non bisogna scendere
- Il Kt/V minimo accettabile è sicuramente 1.5
- Il Kt/V settimanale ottimale è sicuramente 2.1

4) Sulla base dello studio NECOSAD:

- È inutile misurare periodicamente la funzione renale residua
- Per ogni mL di perdita di filtrato glomerulare residuo la sopravvivenza peggiora del 50%
- Per ogni mL di perdita di filtrato glomerulare residuo la sopravvivenza peggiora del 12%
- Per ogni 250 mL di diuresi persa la sopravvivenza migliora del 50%
- Per ogni litro di diuresi persa la sopravvivenza peggiora del 50%.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Un nuovo paradigma: altri fattori di adeguatezza e l'ipotesi del controllo del volume extra-cellulare

Possiamo ora tentare di definire sulla base degli studi fin qui descritti quale dovrebbe essere il comportamento del Nefrologo nella valutazione dell'adeguatezza dialitica del paziente in DP. In una prima fase, la funzione renale residua contribuisce a mantenere un Kt/V adeguato e un buon controllo del bilancio idro-salino. La durata di questa fase può essere molto variabile. Dipende dal tempo di inizio della terapia sostitutiva (è più lunga nei pazienti che iniziano il trattamento con filtrati relativamente elevati) e da eventuali problemi intercorrenti (per esempio necessità di uso di farmaci nefrotossici per la peritonite o altri motivi). Successivamente, quando la funzione renale progressivamente si riduce si assiste al decremento del Kt/V e, sulla base dello studio ADEMEX, il Nefrologo deve monitorare periodicamente la depurazione dialitica e renale intervenendo

sulla prescrizione in modo da non fare scendere il Kt/V totale al di sotto di 1.8. La fase della perdita di funzione renale è molto critica perché si osserva, in media, dopo 2 anni e diversi studi di registri, con gli opportuni aggiustamenti statistici, hanno mostrato che mentre nei primi 2 anni la sopravvivenza dei pazienti in dialisi peritoneale è equivalente, o addirittura migliore, rispetto a quella dei pazienti in emodialisi successivamente tende a peggiorare (13-15). In questa fase, non potendoci aspettare effetti positivi con l'incremento del Kt/V al di sopra del valore soglia di 1.8, bisogna spostare l'attenzione su fattori diversi dalla depurazione delle piccole molecole. Considerando che anche in dialisi peritoneale la mortalità è in larga parte legata agli eventi cardio-vascolari (16, 17), la riduzione del rischio vascolare sta emergendo come un nuovo *target* di adeguatezza. In particolare un fattore chiave, legato anche alla metodica dialitica, è la necessità di tenere sotto controllo il bilancio idro-salino e l'espansione del volume extracellulare che, come è noto, è un importante determinante del rischio cardio-vascolare nel paziente con malattia renale cronica.

Il controllo del volume extra-cellulare: l'evidenza

Che, assicurato il Kt/V soglia di 1.8, il controllo dei volumi possa essere uno dei fattori più importanti di adeguatezza è ancora un'ipotesi che si basa su studi che sono di seguito presentati in rapporto al disegno della ricerca.

Studi cross-sectional

È merito del gruppo cooperativo italiano di studio della dialisi peritoneale l'aver portato l'attenzione dei Nefrologi sul problema del controllo della pressione arteriosa in CAPD (18). Tradizionalmente la CAPD era stata considerata già dalla prima descrizione (4) una tecnica che essendo continua avrebbe garantito un controllo stabile dei liquidi extracellulari e di conseguenza della pressione arteriosa. Lo studio mostrava invece come quasi il 90% dei pazienti in CAPD in Italia nel 1999 fosse iperteso (18).

Una survey cross-sectional del nostro gruppo ha evidenziato come in pazienti in trattamento da lungo tempo con la CAPD, e quindi con funzione renale residua trascurabile, due indici indiretti di controllo del volume extracellulare, il volume dell'atrio sinistro e i livelli plasmatici dell'ormone natriuretico atriale, fossero sensibilmente più elevati rispetto a quelli osservati nei pazienti in ED (19). Successivamente un gruppo Olandese ha fatto ricorso alla misura diretta del volume extracellulare (diluizione del bromuro di sodio) ed ha mostrato come nei pazienti in DP il volume extracellulare fosse inversamente correlato alla funzione renale residua e, quindi, sensibilmente più elevato nei pazienti con minima funzione renale residua (20).

Studi longitudinali di osservazione

Due studi longitudinali di osservazione hanno portato ulteriore evidenza alla tesi del ruolo del controllo del

bilancio idrosalino. Una nuova analisi dello studio CANUSA ha mostrato come un indice molto semplice quale la diuresi sia un fattore predittivo importante di mortalità (21). In questo studio, per ogni incremento di 250 mL della diuresi delle 24 ore la mortalità era del 36% più bassa (rischio relativo modellato col Cox=0.64). Se, per esempio, applichiamo i risultati dello studio ad un ipotetico paziente che al momento di iniziare la CAPD aveva una diuresi nelle 24 ore di 1 L che progressivamente si è poi ridotta fino a 250 mL si può stimare che il rischio di mortalità è aumentato del 108% (36% ogni 250 mL di diuresi persa). Coerente con l'ipotesi è lo studio proveniente dalla Turchia che ha mostrato come anche la rimozione totale del sodio (dialitica + renale) fosse un potente fattore prognostico. In questo studio la sopravvivenza era sensibilmente migliore nei pazienti in cui la rimozione del sodio era più elevata (22).

Studi di intervento

Come è noto gli studi *cross-sectional* e quelli longitudinali di osservazione consentono di evidenziare interessanti associazioni tra le variabili studiate, ma sono gli studi di intervento che permettono di definire con certezza la natura (causale o non causale) delle associazioni. Per fare riferimento all'ipotesi del controllo dei volumi, solo uno studio che confrontasse la sopravvivenza di due gruppi di pazienti a diverso controllo del volume extra-cellulare permetterebbe di concludere che questo fattore è in grado di influenzare la sopravvivenza. Al momento della stesura di questa rassegna (luglio 2006) non sono disponibili studi che abbiamo affrontato l'argomento con un disegno simile. È stato comunque già provato in uno studio di intervento randomizzato e doppio cieco che il miglioramento dell'ultrafiltrazione che si può ottenere introducendo in terapia uno scambio di icodestrina, determina una riduzione significativa dei liquidi extracellulari valutata con la metodica BIA (23). Peraltro, lo studio ha dimostrato che è possibile mantenere il miglior controllo del volume extra-cellulare per periodi prolungati e soprattutto senza effetti negativi sulla funzione renale residua (23).

Dall'insieme dei dati si può concludere che c'è già evidenza, sebbene ancora non provata da uno studio di intervento, che il controllo del bilancio idro-salino e del volume extracellulare sia un fattore di adeguatezza della dialisi peritoneale. Questo punto di vista è già stato integrato nelle Linee Guida della Società Europea di Nefrologia che insieme al Kt/V soglia sotto il quale non scendere consigliano di ottenere una ultra-filtrazione dialitica di almeno 1 L nelle 24 ore nei pazienti anurici (10). Naturalmente il raggiungimento del *target* di ultra-filtrazione da solo non è una garanzia del controllo ottimale del bilancio idro-salino. Solo l'attenta valutazione clinica associata eventualmente a misure del volume extra-cellulare (per esempio con metodica BIA) può permettere di definire se il controllo del volume è ottimale. E d'altra parte, come è noto a tutti i Nefrologi che hanno esperien-

za sul campo di DP, gli sforzi per ottimizzare l'ultra-filtrazione vanno associati a quelli per regolare l'apporto di sodio dei pazienti. In altre parole, il riscontro frequente di segni di iper-idratazione tra i pazienti in DP non è esclusivamente legato alle caratteristiche della metodica dialitica, ma anche al modo con cui viene applicata la metodica stessa e all'attenzione che il Nefrologo presta oltre che agli aspetti tecnici anche all'educazione dietetica del paziente.

Test di verifica

5) Alcuni studi trasversali hanno dimostrato che:

- I pazienti in CAPD sono raramente ipertesi
- Il controllo della pressione arteriosa e del volume extracellulare è problematico nei pazienti in DP che perdono la funzione renale residua
- La CAPD essendo una metodica di depurazione continua è la metodica di depurazione dell'uremia che garantisce il miglior controllo del bilancio idro-salino.
- L'ipertrofia ventricolare sinistra è di riscontro eccezionale nei pazienti in DP
- Non c'è alcun rapporto tra volume extracellulare e funzione renale residua in DP.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Conclusioni

Negli ultimi anni e soprattutto dopo la pubblicazione dello studio ADEMEX la possibilità di monitorare un solo indicatore (Kt/V) per definire l'adeguatezza della DP si è dimostrata, almeno in parte, infondata. Insieme al livello di depurazione delle piccole molecole, bisogna considerare altri fattori. In un certo senso da una concezione meccanicistica si sta tornando ad una concezione olistica (cioè globale) di adeguatezza. Ma mentre l'idea globale di adeguatezza degli esordi della terapia dialitica era piuttosto generica (adeguata è la dialisi che toglie i sintomi uremici e fa star bene il paziente), la concezione globale di adeguatezza che si sta delineando si può già basare sulla valutazione di indicatori che si associano ad eventi "hard" come la mortalità e/o gli eventi cardio-vascolari.

Uno dei fattori più importanti sembra essere il controllo della pressione arteriosa e del volume dei liquidi extracellulari raggiungibile ottimizzando l'ultra-filtrazione e educando il paziente alla *dieta* a basso contenuto di sale. Inoltre, il trattamento adeguato deve considerare anche i target di emoglobina e di fosforemia e deve ridurre eventuali altri fattori di rischio come per esempio il fumo. Si tratta, infatti, di fattori che in dialisi si associano fortemente alla mortalità e morbilità. Resta da

dimostrare che il raggiungimento contemporaneo di più *target* possa migliorare i risultati.

Riassunto

La prescrizione della dialisi peritoneale si è basata su criteri empirici fino alla fine degli anni '90. Dopo questa fase, lo studio di osservazione CANUSA e successivamente, quello di intervento, ADEMEX hanno contribuito a definire i livelli di adeguatezza sulla base del modello dell'urea. La rassegna analizza i limiti della definizione di adeguatezza basata esclusivamente sul modello dell'urea e la necessità di nuovi indici di adeguatezza. In particolare,

viene presentata l'evidenza a favore dell'ipotesi che il controllo dei volumi extracellulari e dei fattori di rischio cardio-vascolare possa già da ora considerarsi un *target* di adeguatezza.

Indirizzo degli Autori:

Dr. G. Enia
U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Renale e CNR-IBIM
Istituto di Biomedicina
Azienda Ospedaliera
89125 Reggio Calabria
e-mail: eniag@libero.it

Bibliografia

- Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 1981; 305: 1176-81.
- Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR, for Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (2): 198-207.
- Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1307-20.
- Popovich RP, Moncrieff JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski ZJ, Pyle WK. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Ann Intern Med* 1978; 88: 449-56.
- Nolph KD, Popovich RP, Moncrieff JW. Theoretical and practical implications of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1978; 21: 117-22.
- Buonocristiani U, Bianchi P, Cozzari M, et al. A new safe, simple connection system for CAPD. *Nephrol Urol Androl* 1980; 1: 50-3.
- Maiorca R, Cantaluppi A, Cancarini GC, et al. Prospective controlled trial of a Y connector and disinfectant to prevent peritonitis in CAPD. *Lancet* 1983; ii: 642-4.
- National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative: clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl.): S1-240.
- Maiorca R, Brunori G, Zubani R, et al. Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2295-305.
- Dombros N, Dratwa M, Feriani M, et al. EBP Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 7 Adequacy of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl. 9): ix24-7.
- Churchill DN. The ADEMEX study: make haste slowly. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1415-8.
- Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, et al. NECOSAD Study Group. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD-2). *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1293-302.
- Fenton SSA, Schaubel DE, Desmeules M, et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 334-42.
- Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Survival and development of cardiovascular disease by modality of treatment in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2411-7.
- Jaar BJ, Coresh J, Plantinga LC, et al. Comparing the risk of death with peritoneal dialysis and hemodialysis in national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 174-83.
- U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2005. <http://www.usrds.org/adr.htm>
- Registro Italiano di Dialisi e Trapianto (RIDT). Report 2004. Società Italiana di Nefrologia. <http://www.sin-ridt.org/sin-ridt.org.htm>
- Cocchi R, Degli Esposti E, Fabbri A, et al. Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: result of an Italian multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1536-40.
- Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1459-64.
- Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, et al. Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 797-803.
- Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN, CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2158-62.
- Ates K, Nergizoglu G, Keven K, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 767-76.
- Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, et al. Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2338-44.