

STIMA DOPPS DELL'IMPATTO DELLE LINEE GUIDA SULLA SOPRAVVIVENZA IN EMODIALISI IN ITALIA

G. Pontoriero¹, F. Locatelli¹, V.E. Andreucci², J.L. Bragg-Gresham³, M.A. Eichleay³, R.L. Pisoni³, F.K. Port³

¹ Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale A. Manzoni, Lecco

² Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università Federico II, Napoli - Italia

³ Arbor Research Collaborative for Health, Ann Arbor, MI - USA

DOPPS estimate of guidelines impact on survival in hemodialysis in Italy

Knowing the relative risk (RR) of mortality associated with being outside the guideline targets and the percentage of patients in this situation, it is possible to estimate the number of patient life years that could be gained from adhering to guideline recommendations.

We used a prevalent cross-sectional sample of 576 Italian patients from the Dialysis Outcomes and Practices Patterns Study (DOPPS) phase II (2002-2004) to determine the percentage of patients who failed to meet the Italian Society of Nephrology's targets for dialysis dose (spKt/V ≥ 1.3), anemia management (hemoglobin ≥ 11 g/dL), and mineral metabolism (serum calcium and phosphorus: ≤ 2.6 and ≤ 1.8 mmol/L, respectively), and the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) targets for nutritional status (serum albumin ≥ 4 g/dL) and vascular access (facility catheter use $\leq 10\%$). We used a larger random sample of DOPPS patients to establish the adjusted RRs of mortality associated with the 6 examined targets.

The percentage of patients outside the targets and the adjusted RRs were 34% and 1.12 for dialysis dose, 37.7% and 1.20 for anemia management, 40.8% and 1.14 for phosphorus, 14.4% and 1.22 for calcium, 62.5% and 1.46 for albumin, and 40.1% and 1.20 for facility catheter use. The adjusted sum of life years potentially gained by complete adherence to all 6 guidelines was 25,156 over a period of 5 years (2006-2010); a more conservative estimate, modeling life years potentially gained by bringing half of all patients outside targets within them, was 13,382.

In conclusion, this analysis suggests opportunities to improve hemodialysis patient care in Italy. The magnitude of potential savings in life years should encourage greater adherence to guidelines and practices that are significantly associated with better survival. (*G Ital Nefrol* 2007; 24: 221-9)

KEY WORDS:

Chronic kidney failure, Guidelines, Hemodialysis, Mortality, Quality assurance

PAROLE CHIAVE:

Insufficienza renale cronica, Linee Guida, Emodialisi, Mortalità, Assicurazione di qualità

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Giuseppe Pontoriero
S.C. Nefrologia e Dialisi
Ospedale Alessandro Manzoni
Via dell'Eremo, 9/11
23900 Lecco
e-mail: g.pontoriero@ospedale.lecco.it

INTRODUZIONE

Dalla fine degli anni '90, la Società Italiana di Nefrologia (SIN) si è impegnata in un percorso educativo atto a stabilire e divulgare una serie di Linee Guida riguardanti i diversi aspetti della pratica clinica nefrologica. Risultato di questa attività sono le sedici linee guida pubblicate nel corso degli ultimi 7 anni (1). Le Linee Guida SIN considerate in questo studio sono quelle riguardanti l'anemia in corso di insufficienza renale cronica (pubblicata nel dicembre 1999 e rivista nell'ottobre 2003), la dose dialitica (pubblicata nel

dicembre 1999) e l'osteodistrofia renale (pubblicata nell'aprile 2000 e rivista nell'ottobre 2003). Al momento della stesura di questo articolo si prevedeva la pubblicazione di una versione aggiornata delle Linee Guida per anemia ed osteodistrofia entro la fine del 2006. Le Linee Guida esistenti per lo stato nutrizionale riguardano solamente i pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento conservativo; attualmente la SIN non ha Linee Guida per il confezionamento ed il monitoraggio dell'accesso vascolare per emodialisi.

Le Linee Guida SIN (2) stabiliscono che la "reale"

dose di dialisi è espressa dal Kt/V all'equilibrio (calcolato con il modello cinetico dell'urea) (3) e specificano un livello minimo accettabile di 1.05. L'uso del *single pool* Kt/V (spKt/V) (4), è molto utile dal punto di vista pratico ma il livello minimo accettabile in questo caso deve essere aumentato ad 1.3 perché esso sovrastima la dose di dialisi effettivamente somministrata. Come indicato da altre Linee Guida (5, 6), la SIN raccomanda di mantenere i livelli ematici di emoglobina (Hb) sopra 11 g/dL ma di non eccedere costantemente 12 g/dL. Mantenersi in questo *range* di Hb è particolarmente importante per i pazienti con patologia cardiovascolare sintomatica o con accesso vascolare protesico, data l'assenza di benefici, nei *trial* clinici controllati, per i pazienti randomizzati ad un livello più alto di Hb, se si esclude il miglioramento della qualità di vita (7). Le Linee Guida della SIN raccomandano livelli di calcemia di 2.3-2.6 mmol/L (9.2-10.4 mg/dL) e di fosforemia di 1.1-1.8 mmol/L (3.5-5.6 mg/dL). Come sopra detto, le Linee Guida sull'osteodistrofia sono in corso di revisione e si presume che nella nuova versione i livelli di calcemia raccomandati saranno simili a quelli delle Linee Guida della *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) della *National Kidney Foundation* (8).

In Italia non esistono attualmente dati che permettano di valutare in modo diretto l'applicazione clinica delle Linee Guida ed il loro impatto sugli *outcome* clinici. Ciononostante, diversi dati sembrano indicare che la pubblicazione delle Linee Guida SIN abbiano avuto un impatto positivo sulla pratica clinica. Dati dello studio *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) indicano che la concentrazione sierica di Hb della coorte Italiana è aumentata da 10.8 g/dL, nel 2000, a 11.3 g/dL, nel 2003 (9, 10). Per quanto riguarda la dose di dialisi, lo stato nutrizionale ed il controllo dei livelli di fosforemia, i risultati dei pazienti Italiani sono simili o migliori di quelli di altri paesi partecipanti al DOPPS (11-13). Infine, è importante sottolineare che *target* e *standard* delle Linee Guida SIN sono diventati la base per lo sviluppo di vari processi di *audit* e *benchmarking*, sia a livello locale che regionale (14-16).

L'analisi dei dati DOPPS è stata di grande importanza e supporto alla messa a punto delle Linee Guida della dialisi attraverso la documentazione di una significativa associazione tra rischio di mortalità ed alcuni fattori come l'insufficiente dose dialitica (17), l'ipercalcemia (18), l'iperfosforemia (18), l'ipoalbuminemia (19, 20), l'insufficiente correzione dell'anemia (9) e l'uso di cateteri venosi centrali come accesso vascolare (21-23).

Diversi studi osservazionali hanno dimostrato una

netta associazione tra morbidità e mortalità dei pazienti in emodialisi e diversi aspetti del trattamento dialitico, come la dose di dialisi somministrata (24), la permeabilità della membrana dialitica (25), i bassi livelli di Hb (9, 26), le anomalie del metabolismo minerale (18, 27), lo stato nutrizionale (19) e la gestione dell'accesso vascolare (22). Sfortunatamente gli studi randomizzati controllati condotti in ambito nefrologico sono pochi (28) e non sempre confermano i risultati degli studi osservazionali (29, 30). Infine, gli unici dati su aderenza alle Linee Guida e rischio di mortalità attualmente disponibili in Italia sono quelli dello studio DOPPS.

In questo studio abbiamo utilizzato dati di un campione trasversale di pazienti prevalenti della seconda fase del DOPPS (2002-2004) per calcolare la percentuale di pazienti che non raggiungevano i *target* raccomandati dalle Linee Guida per sei aree di pratica clinica dialitica. L'*hazard ratio* per la mortalità è stato calcolato usando il modello di sopravvivenza di Cox, corretto per le caratteristiche specifiche del campione in studio. Basandoci sull'*hazard ratio* per la mortalità, la percentuale di pazienti che non raggiungeva i *target* considerati e la popolazione totale di pazienti in emodialisi in Italia, abbiamo poi calcolato il numero di anni vita che si potrebbero guadagnare, se ogni paziente che attualmente non raggiunge un determinato *target* fosse in grado di raggiungerlo. Questa analisi si basa sulla premessa che mancato raggiungimento dei *target* e mortalità siano in un rapporto di causa-effetto. Siccome è probabile che il raggiungimento di un determinato *target* sia in parte correlato al raggiungimento di altri *target*, abbiamo anche calcolato il numero di anni vita che si potrebbero guadagnare se tutti i *target* venissero raggiunti contemporaneamente. I parametri considerati in questo studio sono la dose di dialisi, l'anemia, la fosforemia, la calcemia, l'albuminemia e l'uso di cateteri venosi centrali, come accesso vascolare.

METODI

Questo lavoro fa parte di una serie di pubblicazioni che hanno come base lo stesso tipo d'analisi dei dati DOPPS. Un analogo lavoro è stato elaborato e presentato, per gli Stati Uniti, da Port et al., nel 2004 (31). Per ognuna delle altre nazioni partecipanti allo studio DOPPS, gli analisti DOPPS ed i ricercatori nazionali hanno preparato un'analisi dei dati DOPPS e delle Linee Guida come di seguito riportato. Questi lavori sono stati sottoposti simultaneamente ai giornali nefrologici di ciascuna delle nazioni interessate.

CENTRI DIALISI DEL DOPPS

Questo studio analizza dati del DOPPS, uno studio internazionale prospettico di *coorte* che indaga la relazione esistente tra *outcome* e pratica clinica in emodialisi. I dati del DOPPS sono raccolti, ad intervalli di quattro mesi, in più di trecento centri dialisi selezionati in modo *random* in 12 paesi (32, 33). Durante la prima fase dello studio (DOPPS I) sono stati raccolti dati negli Stati Uniti (1996-2001), in Giappone (1999-2001) ed in Europa (Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito, 1998-2000). Nella seconda fase (DOPPS II, 2002-2004), alla *coorte* iniziale si sono aggiunti Australia, Belgio, Canada, Nuova Zelanda e Svezia. In questo studio abbiamo utilizzato dati raccolti durante il DOPPS II per valutare il conseguimento, in Italia, dei *target* stabiliti dalle Linee Guida. Per calcolare il rischio relativo (RR) di mortalità associato con il mancato raggiungimento dei *target* delle Linee Guida, abbiamo utilizzato i dati raccolti durante il DOPPS I ed il DOPPS II, in tutti i paesi partecipanti.

Il campione di centri dialisi partecipanti al DOPPS è stato scelto in modo randomizzato, per assicurarsi che ogni tipo di centro dialisi ed ogni area geografica italiana (o di altri paesi partecipanti) siano adeguatamente rappresentati. Per poter partecipare al DOPPS un centro dialisi deve avere un numero minimo di 24 pazienti in emodialisi cronica; questa condizione esclude solamente il 5% circa della popolazione di pazienti in emodialisi.

PAZIENTI UTILIZZATI PER L'ANALISI

Un campione *random* di oltre 20000 pazienti è stato selezionato da tutti i centri dialisi partecipanti al DOPPS nei dodici paesi sopra citati. I dati del DOPPS I e II sono stati inclusi nel calcolo del rischio relativo di mortalità associato con i fattori considerati in questo studio, in quanto non è atteso che esso cambi in modo significativo nel corso di pochi anni e la combinazione delle due serie di dati permette una stima più stabile basata su un più ampio campione di pazienti. Tutti i pazienti di età ≥ 18 anni in emodialisi cronica nei centri DOPPS erano eleggibili a partecipare allo studio. Fra questi è stato selezionato per ogni centro dialisi un campione *random* di 20-40 pazienti (in base al numero totale di pazienti in carico al centro). In questa *coorte* di pazienti sono stati raccolti dati riguardanti le caratteristiche demografiche, oltre 65 condizioni di comorbidità (all'ingresso nel DOPPS), indicatori socio-economici, utilizzo dell'accesso vascolare, caratteristiche del trattamento emodialitico, dose di dialisi somministrata ed esami di laboratorio, tra cui i parametri

correlati ad anemia e metabolismo minerale.

La percentuale di pazienti che non conseguivano i *target* considerati è stata calcolata sulla base della *coorte* di pazienti emodializzati prevalenti entrati nel DOPPS in Italia all'inizio della fase II ($n = 576$) e corretta per il numero di pazienti di ogni centro dialisi, per tenere conto degli squilibri nel campionamento dovuti alle diverse dimensioni dei centri.

La stima del numero di pazienti in emodialisi, in Italia nel 2006, è stata calcolata a partire dalla popolazione di pazienti in emodialisi riportata dal Registro Italiano di Dialisi e Trapianto (RIDT) nel *report* 2003 (34). A questa è stata applicata una crescita annua media del 2.9%, cioè la crescita annua media della popolazione emodialitica osservata in Italia tra il 1999 e il 2003 (34). Questa crescita di popolazione, tuttavia, non è stata inclusa nei modelli di calcolo degli anni vita guadagnati e questo, a nostro avviso, dà una stima conservativa degli effetti sulla sopravvivenza del conseguimento dei *target* delle Linee Guida.

SELEZIONE E DEFINIZIONE DEI TARGET

I sei indicatori di pratica dialitica valutati in questo studio sono stati scelti sulla base di tre caratteristiche: 1) possono essere modificati mediante cambiamenti della pratica clinica; 2) sono associati ad elevata mortalità; 3) per ognuno di essi un'alta percentuale della popolazione dialitica presenta valori al di fuori del *range* raccomandato. I sei indicatori erano considerati in *target* rispetto alle Linee Guida per i seguenti valori: dose di dialisi $\text{spKt/V} \geq 1.3$; anemia, $\text{Hb} \geq 11$ g/dL; albuminemia ≥ 4 g/dL; fosforemia 1.1-1.18 mmol/L (3.5-5.6 mg/dL); calcemia 2.3-2.6 mmol/L (9.2-10.4 mg/dL); uso di cateteri venosi centrali, $\leq 10\%$ dei pazienti del centro. I valori di riferimento considerati per Kt/V , Hb, fosforemia e calcemia rispecchiano le indicazioni delle attuali Linee Guida della SIN (1). I valori considerati per l'albuminemia e l'uso di cateteri venosi centrali rispecchiano, invece, le indicazioni delle Linee Guida K/DOQI (8).

STANDARDIZZAZIONE DELL'ALBUMINEMIA

La standardizzazione dell'albuminemia è stata realizzata in tre fasi. In primo luogo è stata assunta una popolazione "standard" di riferimento (popn) con albuminemia media di 4.25 g/dL ed un *range* di normalità di 3.5-5.0 g/dL. In secondo luogo, in ciascun centro dialisi, le concentrazioni di albumina di ogni paziente sono state normalizzate ed ordinate usando il *range* di riferimento riportato dal laboratorio del centro (35). Infine, questo *range* di riferimento di centro è

stato applicato al *range* di riferimento "standard" usando la seguente formula:

Valore di albuminemia standardizzata del paziente = Media della popn *standard* di riferimento + (Valore di albuminemia riportata per il paziente - Media della popn di riferimento del centro) x (Range della popn *standard* di riferimento/Range di riferimento del centro).

In cui:

- Range della popn *standard* di riferimento = 3.5 - 5.0.
- Media della popn *standard* di riferimento = $(3.5 + 5.0)/2 = 4.25$.
- Media della popn di riferimento del centro = (estremo inferiore + estremo superiore del *range* di riferimento del centro)/2.

I valori standardizzati di albuminemia sono stati utilizzati in alcune delle analisi statistiche per indagare la sensibilità dei risultati rispetto alla standardizzazione di laboratorio.

ANALISI STATISTICA

Il rischio relativo di mortalità dei pazienti che non rientravano nei *target* delle Linee Guida sopra descritte è stato calcolato con modelli di Cox usando dati raccolti durante il DOPPS I ed il DOPPS II. I modelli sono stati stratificati sulla base del paese e della fase dello studio. L'associazione con il rischio di mortalità è stato calcolato separatamente per i seguenti parametri: spKt/V <1.3 vs. ≥1.3; fosforemia >1.8 mmol/L (>5.6 mg/dL) vs 1.1-1.8 mmol/L (3.5-5.6 mg/dL), corretto per fosforemia <1.1 mmol/L (3.5 mg/dL); calcemia >2.6 mmol/L (>10.4 mg/dL) vs 2.3-2.6 mmol/L (9.2-10.4 mg/dL), corretto per calcemia <2.3 mmol/L (9.2 mg/dL); albuminemia <4 g/dL vs ≥4 g/dL; emoglobina <11 g/dL vs ≥11 g/dL; prevalenza dell'uso di cateteri venosi centrali >10% vs ≤10%. I valori di calcemia sono stati corretti per la concentrazione sierica di albumina. Nei modelli che valutano l'associazione tra calcio e fosforo e mortalità, il rischio relativo rappresenta il rischio di mortalità per pazienti con valori al di sopra del *range* rispetto a quelli con valori nei limiti del *range* specificato dalle Linee Guida, corretto per i pazienti con valori al di sotto del *range* di riferimento. Per tenere conto delle possibili correlazioni tra diverse pratiche cliniche nell'ambito dello stesso centro dialisi, abbiamo costruito un modello di sopravvivenza di Cox in cui tutti e sei i parametri sono stati considerati simultaneamente. Tutti i modelli sono stati corretti per età, sesso, razza, durata di insufficienza renale terminale, paese e 14 fattori indice di comorbidità: coronaropatia, insufficienza cardiaca congestizia, altre patologie cardiache, vasculopatia periferica, ipertensione arteriosa, patologia cerebrovascolare, diabete mellito, pneumo-

patie, storia di neoplasie (presente o pregressa, escluse le patologie neoplastiche della cute), sanguinamento gastro-enterico durante i dodici mesi prima dell'ingresso nello studio, patologia neurologica o psichiatrica, HIV/AIDS e patologie ricorrenti della cute (incluse le gangrene). Il spKt/V è stato calcolato usando la formula di Daugirdas (4). Il periodo di osservazione era troncato (*censored*) al primo dei seguenti eventi: abbandono del centro da parte del paziente, fine di ogni fase dello studio (DOPPS I o DOPPS II), ultima data nota del *follow-up*. Per tenere conto degli effetti di "clustering" di centro tutti i modelli contenevano un "sandwich estimator" (36). Tutte le analisi statistiche sono state condotte usando il programma SAS, versione 9.1 (SAS Institute, North Carolina, Stati Uniti).

CALCOLO DEGLI ANNI-PAZIENTE POTENZIALMENTE GUADAGNATI

Abbiamo calcolato gli anni-paziente attribuibili ad ognuno dei sei modelli di pratica clinica considerate ed i risultati di queste analisi sono espressi come anni-paziente che si potrebbero potenzialmente guadagnare. Per calcolare il guadagno atteso in anni-paziente, abbiamo confrontato la curva di sopravvivenza attesa, a cinque anni, della popolazione emodialitica Italiana, basata sull'effettiva mortalità attuale, con la proiezione a cinque anni della curva di sopravvivenza della popolazione dialitica Italiana che si otterrebbe se tutti i pazienti raggiungessero i *target* per le sei Linee Guida considerate. In entrambe le curve di sopravvivenza abbiamo considerato, come approssimazione, un tasso di mortalità costante. Questa assunzione si basa sui risultati di precedenti analisi del DOPPS, che indicano che è possibile approssimare il tasso di mortalità della popolazione di pazienti in emodialisi ad un tasso di mortalità esponenziale e costante. Considerato che cambiamenti nella pratica clinica dialitica non hanno un grande effetto sulla sopravvivenza post-trapianto, abbiamo limitato il calcolo degli anni-paziente solo al periodo in emodialisi ed abbiamo considerato una perdita annua dello 0.022% per trasferimento dei pazienti ad un'altra modalità di trattamento (trapianto e dialisi peritoneale). Questo tasso di perdita di pazienti in emodialisi è stato calcolato da dati del DOPPS II, raccolti tra il 2002 ed il 2004. L'equazione usata per calcolare gli anni-paziente attribuibili (possibile guadagno in anni-paziente) si basa sulla metodologia dell'area sotto la curva di sopravvivenza, come di seguito riportato:

$$PY = [(N_0/L) \times FD] + [(N_1/L) \times (t - (FD/L))]$$

In cui: PY = proiezione della somma totale di anni-paziente durante i cinque anni del periodo di studio

($t = 5$ anni); $FD = (1 - e^{-Lt})$ = percentuale di pazienti in emodialisi al tempo t ; L = tasso annuale di perdita di pazienti dalla popolazione Italiana di pazienti in emodialisi dovuta a morte, trapianto o cambiamento della modalità dialitica (dialisi peritoneale). Abbiamo stimato $L = 0.172$, se non c'è variazione rispetto all'attuale percentuale di pazienti che sono fuori dai *target* delle sei Linee Guida considerate; $L = 0.110$ se tutti i pazienti che sono attualmente al di fuori dai sei *target* li raggiungessero. Inoltre, $N_0 = 40316$ = numero totale di pazienti prevalenti in emodialisi in Italia all'inizio dei cinque anni del periodo di studio e $N_1 = 6576$ = numero di pazienti incidenti che entrano in emodialisi ogni anno. A partire da questi dati è possibile calcolare che, se non ci fossero variazioni rispetto all'attuale tasso di perdita di pazienti per mortalità ed altre cause (trapianto e passaggio alla dialisi peritoneale), il totale di anni-paziente attesi, per il quinquennio 2006-2010, è 198327.

RISULTATI

ANNI VITA POTENZIALMENTE GUADAGNATI

La Tabella I presenta la percentuale di pazienti Italiani che non raggiungono i sei *target* raccomanda-

ti dalle Linee Guida ed il rischio relativo di mortalità associato con il mancato conseguimento dei *target*. Questi due parametri sono stati la base su cui sono state sviluppate tutte le stime riguardo gli anni vita potenzialmente guadagnati. La Tabella II presenta la previsione del numero di anni-paziente per i cinque anni dal 2006 al 2010 e la stima di anni vita che si potrebbero guadagnare mediante un migliore conseguimento dei sei *target* di pratica clinica, considerati separatamente o tutti insieme.

I risultati delle analisi condotte per ogni Linea Guida separatamente dimostrano che il maggior numero di anni-paziente guadagnati sono associati con l'aumento dell'albuminemia sopra 4 g/dL e la riduzione dell'uso di cateteri venosi centrali sotto il <10% dei pazienti nel centro dialisi. In Italia, se fossimo in grado di modificare la pratica clinica e portare tutti i pazienti con albumina inferiore a 4 g/dL al *target* raccomandato, si potrebbero guadagnare 13339 anni-paziente, che equivale ad un aumento del 6.7% nel numero totale di anni-paziente attesi tra il 2006 e il 2010. Allo stesso modo, se tutti i centri dialisi riuscissero a ridurre l'uso di cateteri venosi centrali sotto il 10% dei pazienti, si potrebbero guadagnare 4292 anni-paziente ed aumentare il numero di anni vita del 2.2%.

Siccome il *range* di normalità ed il tipo di metodica usata per misurare l'albumina variano in diversi labo-

TABELLA I - RISCHIO RELATIVO DI MORTALITÀ CORRETTO ASSOCIATO CON LE SEI MODALITÀ DI PRATICA CLINICA (DATI DALLA COORTE INTERNAZIONALE, DOPPS I E DOPPS II) E PERCENTUALE DI PAZIENTI ITALIANI CHE NON RAGGIUNGONO I TARGET RACCOMANDATI DALLE LINEE GUIDA (DATI DALLA SOLA COORTE ITALIANA DEL DOPPS II)

Modalità di pratica clinica	Rischio relativo di mortalità ¹		Pazienti Italiani fuori target ²
	RR	P	
Dose di dialisi*			
spKt/V <1.3	1.12	0.003	34.0%
Correzione dell'anemia*			
Hb <11 g/dL	1.20	<0.0001	37.7%
Metabolismo calcio-fosforo*			
Fosforo >1.8 mmol/L (>5.6 mg/dL)	1.14	<0.0001	40.8%
Calcio >2.6 mmol/L (>10.4 mg/dL)	1.22	<0.0001	14.4%
Stato nutrizionale**			
Albumina <4 g/dL	1.46	<0.0001	62.5%
Accesso vascolare**			
Uso di cateteri venosi centrali per centro dialisi > 10%	1.20	<0.0001	40.1%

¹ Rischio relativo (RR) di mortalità calcolato dal DOPPS I (7 paesi) e DOPPS II (12 paesi). Modelli stratificati sulla base di paese e fase dello studio; corretti per età, sesso, razza, durata di insufficienza renale terminale e 14 condizioni indice di comorbidità.

² Per le analisi riguardanti calcio e fosforo, il RR e la percentuale di pazienti che non raggiungono il *target* fanno riferimento solo ai pazienti con valori al di sopra del *target* di riferimento.

*Linea Guida della SIN

**Linea Guida K/DOQI

TABELLA II - POTENZIALI ANNI VITA GUADAGNATI PER I PAZIENTI ITALIANI IN EMODIALISI MEDIANTE MIGLIORAMENTO DEL RAGGIUNGIMENTO DEI TARGET INDICATI DALLE LINEE GUIDA, DURANTE UN PERIODO DI CINQUE ANNI (2006-2010)

Variabile	Valore attuale	1 Kt/V ≥1.3	2 Hb ≥11 g/dL	3 Fosforo 1.1-1.8 mmol/L	4 Calcio 2.3-2.6 mmol/L	5 Albumina ≥4 g/dL	6 Uso di cateteri ≤10%	Somma complessiva da 1 a 6 ¹
Tasso di mortalità annuale per anno-paziente	0.149	0.143	0.139	0.141	0.145	0.116	0.138	0.089
Tasso di perdita annuale per altre cause ²	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022	0.022
Tasso di perdita totale	0.172	0.166	0.161	0.163	0.167	0.138	0.160	0.111
Anni-paziente (totale)	198327	200576	202377	201437	200007	211666	202619	223483
Anni-paziente guadagnati se 100% dei pazienti raggiungessero i target (% degli anni totali) ⁵	-	2249 (1.1%)	4050 (2.0%)	3110 (1.6%)	1680 (0.8%)	13339 (6.7%)	4292 (2.2%)	25156 ^{3,4}
Anni-paziente guadagnati se 50% dei pazienti raggiungessero i target (% degli anni totali) ⁵	-	1120 (0.6%)	2010 (1.0%)	1546 (0.8%)	838 (0.4%)	6508 (3.1%)	2129 (1.1%)	13382 ³

I modelli da 1 a 6 correggono per età, sesso, razza, anni di dialisi e 14 fattori indici di comorbilità ma non per i target delle altre Linee Guida. Gli anni-paziente sono stati calcolati sulla base di 40316 pazienti prevalenti in emodialisi in Italia nel 2006 (dato estrapolato dal report RIDT 2003) e 6576 nuovi pazienti aggiunti per ogni anno, per 5 anni.

¹ Il modello complessivo corregge per le variabili sopra elencate ed i fattori delle colonne da 1 a 6. Nota: meno del 1% dei pazienti partecipanti raggiungevano tutte e sei i target delle Linee Guida.

² Altre cause: trapianto, inizio della dialisi peritoneale.

³ La somma totale è minore della somma delle colonne da 1 a 6 perché tiene conto di altri fattori correlati.

⁴ Il possibile guadagno in anni-paziente di 25156 è il risultato della differenza tra 223483 e 198327).

⁵ Si assume che la relazione tra RR di mortalità ed ogni parametro sia di tipo causale.

ratori, i valori di albumina riportati dai singoli laboratori sono stati standardizzati usando un range di riferimento comune. Utilizzando questi valori standardizzati il numero di anni-paziente che si potrebbero guadagnare in Italia, raggiungendo il target per l'albumina, è di 13339 mentre sarebbe di 12407 utilizzando valori d'albumina non standardizzati.

Anche se si tratta di un obiettivo irrealistico, se tutti i pazienti Italiani attualmente al di fuori dei target raccomandati conseguissero contemporaneamente tutti e sei i target, si potrebbero guadagnare 25156 anni vita, durante i prossimi cinque anni, a patto che l'associazione tra raggiungimento delle Linee Guida e mortalità fosse di tipo strettamente causale. Questo evento comporterebbe un aumento del 12.7% nel numero di anni vita attesi per i pazienti emodializzati tra il 2006 e il 2010. Una diminuzione così drammatica della mortalità è tuttavia altamente improbabile, dato che attualmente meno dell'1% dei pazienti in emodialisi in Italia raggiunge tutti e sei i target raccomandati dalle Linee Guida. Sono molto pochi (2.3%) anche i pazienti che raggiungono cinque o sei target. La grande maggioranza dei pazienti (80%) raggiun-

gono dai due ai quattro target ed il 17.7% di essi ne raggiunge uno o nessuno.

Per valutare il potenziale effetto di una strategia più realistica, abbiamo calcolato gli anni vita guadagnati se solo il 50% dei pazienti che sono attualmente al di fuori dei target raccomandati li raggiungessero. Un simile miglioramento porterebbe ad un potenziale guadagno di 13382 anni vita. Gli stessi risultati possono essere interpretati in una chiave diversa: se l'associazione tra mancato conseguimento dei target e mortalità, fosse solo parzialmente causale (per esempio il 50%) ed il 100% dei pazienti raggiungessero i target, il numero di anni vita guadagnati sarebbe lo stesso (13382).

È importante sottolineare che, quando il numero di potenziali anni vita guadagnati è calcolato con un modello di regressione che considera tutti e sei i target conseguiti contemporaneamente, il risultato (25156) è più basso del 12% rispetto alla somma del numero di potenziali anni vita guadagnati calcolato con un modello che prenda in considerazione ogni target singolarmente (28720). Questa differenza di risultato tra le due modalità di calcolo indica che esiste un certo

livello di collinearità tra i modelli di pratica clinica dialitica e la loro associazione con il rischio di mortalità. I maggiori determinanti della quantità di potenziali anni vita guadagnati sono la percentuale di pazienti che non raggiungono il *target* per quella determinata Linea Guida ed il livello di rischio di mortalità associato con il mancato ottenimento dei *target*.

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio presentano la percentuale di pazienti Italiani in trattamento emodialitico che nel 2002 non raggiungevano i *target* raccomandati dalle Linee Guida ed il livello di rischio di mortalità associato per questi pazienti, sulla base dell'analisi di tutti i pazienti DOPPS.

Un limite di questa analisi è il presupposto di una relazione di causalità o semi-causalità. Tuttavia, noi sappiamo che, anche quando corretto per un ampio numero di fattori di comorbidità, uno studio osservazionale non può, per definizione, provare che esista una relazione di tipo causale (37). Diversi studi clinici condotti in dialisi hanno mostrato che livelli di ematocrito e Kt/V al di sotto dei valori raccomandati e alte percentuali di cateteri venosi centrali avevano un rischio di mortalità simile a livello di singolo paziente e di centro dialisi nel suo insieme (espresso come tasso di mortalità standardizzata) (38, 39). Inoltre, Wolfe et al. (40) hanno dimostrato che, dopo avere corretto per le caratteristiche della popolazione in esame, il 38% della variabilità in mortalità dei pazienti in emodialisi negli Stati Uniti è attribuibile alla modalità di pratica clinica.

Un'associazione di tipo causale può essere dimostrata solo in studi randomizzati controllati, in cui si presume che la randomizzazione rende uguali tutte le caratteristiche basali dei gruppi in studio. Tuttavia, questo tipo di studi a volte non è fattibile per ragioni etiche: per esempio, non sarebbe etico studiare gli effetti di elevate concentrazioni sieriche di fosforo randomizzando alcuni pazienti in emodialisi in un gruppo con scarso controllo della fosforemia. È auspicabile che studi futuri cerchino di valutare l'associazione tra cambiamenti nella pratica clinica ed *outcome*. Per esempio, si potrebbero confrontare i risultati dei centri dialisi in cui un processo di miglioramento porti la maggioranza dei pazienti a raggiungere i *target* delle Linee Guida con quelli dei centri in cui la percentuale di pazienti fuori *target* resti costantemente alta.

Nello studio pubblicato da Wolfe et al. (41), una più chiara evidenza di relazione causale tra Kt/V ed anemia e mortalità emerge solo dall'analisi, a livello di centro, del cambiamento nella percentuale di pazienti in *target* durante un periodo di tre anni. Nei centri dialisi dove la percentuale di pazienti in *target* per Kt/V e

livelli di emoglobina aumentava maggiormente, si osservava anche un progressivo miglioramento del tasso di mortalità standardizzato. Viceversa, non si osservava nessun miglioramento per quanto riguarda la mortalità nei centri in cui la percentuale di pazienti in *target* aumentava poco o per nulla.

Un altro limite dei calcoli di questo studio è che attualmente non esiste nessuna prova definitiva di una relazione di causalità con i parametri considerati; anche se i dati DOPPS consentono di correggere per un ampio numero di fattori di comorbidità, nel tentativo di mantenere fisse altre possibili variabili che possono influenzare l'associazione tra mancato raggiungimento dei *target* e mortalità. Consci di questo limite abbiamo effettuato una stima più conservativa che implica una relazione solo parzialmente causale o una correzione solo parziale della percentuale dei pazienti fuori *target*.

Anche il numero assoluto di anni-paziente dei prossimi cinque anni può essere oggetto di controversia, perché estrapolato dal *trend* osservato negli ultimi dieci anni. Pertanto, il numero di anni-paziente atteso deve essere considerato come una stima.

L'analisi di anni vita potenzialmente guadagnati potrebbe essere meglio rifinita usando multipli intervalli di laboratorio ed il rischio associato anziché i singoli livelli soglia derivati principalmente dall'approccio delle Linee Guida. Va notato, inoltre, che il livello soglia utilizzato influenza, ovviamente, la stima degli anni vita che si potrebbero guadagnare. Per esempio, le Linee Guida K/DOQI raccomandano una concentrazione sierica di albumina ≥ 4 g/dL ma molti pazienti sono al di sotto di questo *target*. Se usassimo un *target* di >3.5 g/dL, il rischio relativo che ne risulterebbe sarebbe un poco più elevato ma applicato ad un numero minore di pazienti fuori *target* e l'effetto sugli anni vita guadagnati sarebbe minore. Lo stesso principio vale per il limite raccomandato di pazienti con cateteri venosi centrali che è stato fissato al 10%. L'ampio range al di sopra del 10% è associato con un crescente range di rischio di mortalità. Sulla base di queste considerazioni, sono state programmate future ricerche con i dati derivati dal DOPPS per consentire analisi più dettagliate.

Nel caso specifico dell'analisi dei cateteri venosi centrali, è importante sottolineare che spesso questi cateteri sono usati come accesso vascolare permanente in pazienti con una scarsa aspettativa di vita. Poiché non è possibile correggere l'analisi per tutti i potenziali fattori di rischio, l'associazione tra uso di catetere ed un peggiore *outcome* in media per tutti i pazienti di un centro dialisi fornisce un più persuasivo argomento a favore della riduzione dell'uso dei cateteri come accesso vascolare.

Un importante punto di forza di questo studio è che permette di paragonare l'effetto di diversi fatto-

ri di pratica clinica modificabili sugli anni vita che si possono potenzialmente guadagnare con una maggiore aderenza ai *target* raccomandati dalle Linee Guida. I fattori che dimostrano un maggiore scostamento dal *range* raccomandato e quelli associati con un maggior rischio relativo di mortalità, sono quelli che offrono, potenzialmente, una maggiore opportunità di salvare vite. Se si considerano i due fattori associati con il maggior numero di anni vita potenzialmente guadagnati, albumina e uso di cateteri, è evidente che è molto difficile portare la concentrazione sierica di albumina al di sopra di 4 g/dL. Infatti, in questo studio l'albumina sierica è usata come un *marker* dello stato nutrizionale, ma bassi valori di albuminemia sono anche un indice di stato infiammatorio cronico che è piuttosto frequente nei pazienti in emodialisi. Questa è una delle ragioni per cui è molto difficile raggiungere il *target* per l'albumina migliorando solamente lo stato nutrizionale del paziente. D'altro canto, diminuire l'uso di cateteri venosi centrali sembra un *goal* più facilmente realizzabile. Da queste considerazioni è chiaro che la scelta del tipo di accesso vascolare è di importanza critica ma anche gli altri fattori considerati sono sostanzialmente associati con un potenziale miglioramento della sopravvivenza dei pazienti emodializzati.

I risultati di questo studio suggeriscono opportunità per migliorare il trattamento dei pazienti in emodialisi in Italia. Abbiamo esaminato gli anni vita potenzialmente guadagnabili mediante il raggiungimento dei *target* raccomandati per sei modalità di pratica clinica modificabili. Il conseguimento del *target* per l'albumina potrebbe salvare 6508 (e fino a 13339) anni vita. Il conseguimento del *target* per l'accesso vascolare potrebbe salvare 2129 (e fino a 4292) anni vita, entro l'anno 2010. Sebbene questo studio sia basato su una serie di presupposti teorici, i suoi risultati possono essere un utile stimolo a perseverare nel continuo processo di miglioramento della pratica clinica attraverso il conseguimento dei *target* delle Linee Guida che sono supportate anche dai dati di studi internazionali come il DOPPS.

RIASSUNTO

Conoscendo il rischio relativo (RR) di mortalità associato al mancato conseguimento dei target stabiliti dalle attuali linee guida e la percentuale di pazienti che ne

sono fuori, è possibile stimare il numero di anni vita che si potrebbero guadagnare se si raggiungessero i target raccomandati.

Usando un campione di 576 pazienti prevalenti della seconda fase (2002-2004) del Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), abbiamo calcolato la percentuale di pazienti che non raggiungevano i target stabiliti dalle linee guida della Società Italiana di Nefrologia per dose di dialisi (single pool Kt/V $\geq 1,3$), correzione dell'anemia (emoglobina ≥ 11 g/dL) e metabolismo minerale (calcemia e fosforemia rispettivamente $\leq 2,6$ e $\leq 1,8$ mmol/L) ed i target della Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives (K/DOQI) per stato nutrizionale (albuminemia ≥ 4 g/dL) ed accesso vascolare (uso di cateteri venosi centrali $\leq 10\%$ dei pazienti del centro dialisi). Il RR di mortalità corretto associato con ognuno dei sei target considerati è stato calcolato usando come popolazione di riferimento un più ampio campione random di pazienti DOPPS.

La percentuale di pazienti al di fuori del target raccomandato ed il corrispondente RR erano 34% e 1,12 per la dose di dialisi, 37,7% e 1,20 per la correzione dell'anemia, 40,8% e 1,14 per la fosforemia, 14,4% e 1,22 per la calcemia, 62,5% e 1,46 per l'albuminemia e 40,1% e 1,20 per l'uso di cateteri venosi centrali.

Abbiamo calcolato che, se tutti e sei i target fossero raggiunti contemporaneamente, si potrebbero guadagnare 25.156 anni vita in un periodo di cinque anni (2006 - 2010). Con una stima più conservativa, si potrebbero guadagnare 13.382 anni vita, se solo la metà dei pazienti che attualmente non conseguono i target raccomandati li conseguissero.

Questi risultati suggeriscono che c'è la possibilità di migliorare la pratica clinica emodialitica in Italia. L'importante effetto sugli anni vita che si potrebbero guadagnare deve incoraggiare ad una maggior aderenza alle raccomandazioni delle linee guida ed all'applicazione di pratiche cliniche associate con una migliore sopravvivenza.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori ringraziano sentitamente i Direttori medici e i coordinatori dello studio che hanno reso possibile il successo del DOPPS in Italia. Infine, ringraziamo Marisa Pegoraro per la continua assistenza garantita ai centri dialisi partecipanti al DOPPS.

Lo studio DOPPS è finanziato da un grant di Amgen Inc. e Kirin.

BIBLIOGRAFIA

1. Società Italiana di Nefrologia. Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia. Disponibile su: <http://www.sin-italy.org/sinphony/lineeguida/linee.htm> (accesso 19 ottobre 2006).
2. Alloatt S, Basile L, Bosticardo GM, et al. Linee Guida sulla quantificazione della dose dialitica. Disponibile su: <http://www.sin-italy.org/lineeguida/5.pdf> (accesso 19 ottobre 2006).
3. Sargent JA, Gotch FA. Mathematic modeling of dialysis therapy. *Kidney Int* 1976; 18 (Suppl.): S2-10.
4. 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.
5. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1 Suppl. 1): S182-238.
6. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl. 2): ii1-47.
7. Triolo G, Italian Society of Nephrology. Guidelines for the treatment of anemia in chronic renal failure. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (Suppl. 24): S61-82.
8. National Kidney Foundation. NKF K/DOQI guidelines. Disponibile su: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm (accesso 19 ottobre 2006)
9. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anemia in hemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121-32.
10. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 94-111.
11. Locatelli F. The need for better control of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl. 5): v15-9.
12. Hecking E, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, et al. Hemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 100-7.
13. Pontoriero G, Santoro D, Messina A, et al. Lo studio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study): risultati della coorte Italiana. *G Ital Nefrol* 2005; 22: 494-502.
14. Mereu MC, Bolasco PG, Pinna A, et al. The treatment of osteodystrophy in dialyzed uremic patients: results of the first Sardinian audit. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (4): 362-70.
15. Nordio M, Marchini P, Conz P, D'angelo A, Panzetta GO, Rovati C. Audit sull'osteodistrofia in dialisi in Veneto e Trentino-Alto Adige: risultati ed identificazione dei fattori di non adesione agli standard (abstract). Società Italiana di Nefrologia, National Meeting 2005. *G Ital Nefrol* 2005; 22 (Suppl. 32): S16.
16. Casino FG, Lopez T. L'audit clinico a livello regionale, target delle linee guida a bechmarks locali e regionali. *G Ital Nefrol* 2005; 22: 37-46.
17. Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, et al. High dialysis dose is associated with lower mortality among women but not among men. *Am J Kid Dis* 2004; 43 (6): 1014-23.
18. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005; 67: 1179-87.
19. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002; 62 (6): 2238-45.
20. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, McCullough KP, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2003; 64: 339-49.
21. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, Leavey SF, Port FK. Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1443-51.
22. Pisoni RL, Young EW, Combe C, et al. Higher catheter use within facilities is associated with increased mortality and hospitalization: results from the DOPPS. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: A299.
23. Combe Ch, Pisoni RL, Port FK, et al. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: données sur l'utilisation des cathéters veineux centraux en hémodialyse chronique. *Nephrologie* 2001; 22: 379-84.
24. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, Roys EC, Wolfe RA. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1061-6.
25. Locatelli F, Conte F, Marcelli D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments: the Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Kidney Int* 1999; 55: 286-93.
26. Locatelli, Conte F, Marcelli D. The impact of hematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity - The experience of the Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1642-4.
27. Block GA, Classen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-18.
28. Strippoli GF, Craig JC, Schena FP. The number, quality, and coverage of randomized controlled trials in nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 411-9.
29. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
30. Volkova N, Arab L. Evidence-based systematic literature review of hemoglobin/hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 24-36.
31. Port FK, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, et al. DOPPS estimates of patient life years attributable to modifiable hemodialysis practices in the United States. *Blood Purif* 2004; 22: 175-80.
32. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): an international hemodialysis study. *Kidney Int* 2000; 57 (Suppl. 74): S74-81.
33. Pisoni RL, Gillespie BW, Dickinson DM, Chen K, Kutner M, Wolfe RA. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: design, data elements, and methodology. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (Suppl. 2): S7-15.
34. Postorino M, Salomone M, Rosati A. Registro Italiano di Dialisi e Trapianto: Preliminary Report, 2003. Rome, Italy: Società Italiana di Nefrologia; 2004. <http://www.sin-ridt.org/sin-ridt/sin-ridt.org.htm> (accesso giugno 2005).
35. Lott JA, O'Donnell NJ, Grannis GF. Interlaboratory survey of Enzyme Analyses iii. Does College of American Pathologists' survey serum mimic clinical specimens? *Am J Clin Pathol* 1981; 76 (Suppl. 4): 554-66.
36. Klein JP, Moeschberger ML. *Survival Analysis Techniques for Censored and Truncated Data*. New York, NY: Springer, 1997; 417.
37. Port FK. Role of observational studies versus clinical trials in ESRD research. *Kidney Int* 2000; (Suppl. 74): S3-6.
38. Wolfe RA. The standardized mortality ratio revisited: improvements, innovations, and limitations. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 290-7.
39. Wolfe RA, Shearon TE, Ashby VB, Messina JM. Decreases in catheter use are associated with decreases in mortality for dialysis facilities during 2000-2003 (abstract). *American Society of Nephrology Renal Week* 2005; November 8-13, 2005; Philadelphia, Pa. SA-FC063. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: abstracts issue.
40. Wolfe RA, Ashby VA, Hulbert-Shearon TE, Roys EC, Port FK. Practice patterns explain variation in mortality among facilities. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: A350.
41. Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, Ashby VA, Mahadevan S, Port FK. Improvements in dialysis patient mortality are associated with improvements in urea reduction ratio and hematocrit, 1999 to 2002. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (1): 127-35.