

**Valutazione HTA di  
percorsi clinico assistenziali:  
dialisi peritoneale vs emodialisi**

**Rapporto scientifico**

Responsabile Scientifico del Progetto  
Prof. Giuseppe Arbia

## Disclosure

Questo lavoro è stato reso possibile da Baxter. La pubblicazione dei risultati non è condizionata dall'approvazione dello sponsor. Pertanto, i risultati riportati rappresentano il punto di vista degli autori e non necessariamente quello dello sponsor.

## Abbreviazioni

ABC	<i>Activity Based Costing</i>
ACS	Sindrome coronarica acuta
ACVE	Eventi cardiovascolari avversi
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
ALT GPT	Alanina aminotransferasi
APD	Dialisi peritoneale automatizzata
AST GOT	Aspartato Aminotransferasi
AV	Artero-venoso
BIA	Analisi di impatto sul budget
BVRT	Benton Visual Retention Test
CAPD	Dialisi peritoneale ambulatoriale continua
CCPD	Dialisi peritoneale a ciclo continuo
CEAC	Curva di accettabilità della costo - efficacia dei trattamenti ( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )
CHEQ	Choice Health Experience Questionnaire
CHF	Insufficienza cardiaca congestizia
CI	Intervallo di confidenza ( <i>Confidence Interval</i> )
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing &amp; Allied Health Literature</i>
CM	Gestione Conservativa (o <i>Conservative Management</i> )
CND	Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici
CRC per ESRD	Centro di Ricerca Clinica per l'ESRD
CUA	Analisi di costo utilità
CUR	Problema sanitario e uso attuale della tecnologia
CVA	Incidenti cerebrovascolari
CVC	Catetere Venoso Centrale
CVS	Disturbi del Sistema Cardiovascolare
DM	Diabete Mellito
DM	Dispositivo Medico
DSA- <i>One-way</i>	Analisi di sensibilità deterministica univariata
DSE	Incoraggiamento del personale di dialisi
DSI	Dialysis Symptom Index
eGFR	estimated Glomerula Filtration Rate
ECO	Costi ed efficacia economica
EFF	Efficacia clinica
EKD	Effetti della malattia renale sulla vita quotidiana
EQ-5D	EuroQoL-5-dimension
ESRD	Malattia renale allo stadio terminale ( <i>End Stage Renal Disease</i> )
EuroQoL-5D	EuroQoL-5 dimensional
EuroQoL-5D-3L	EuroQoL-5 dimensional 3 level

FANS	Farmaci antinfiammatori non steroidei
FC	Funzionamento cognitivo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FE	Modello effetti fissi
Gamma GT	Gamma Glutamil Transpeptidasi
GFR	Tasso di filtrazione glomerulare
GH	Percezione di salute generale
GHQ-28	<i>General Health Questionnaire</i>
HD	Emodialisi
HIRA	<i>Health Insurance Review &amp; Assessment</i>
HHD	Emodialisi a domicilio
HR	Rapporto di rischio (o <i>Hazard ratio</i> )
HRQoL	Qualità di vita dei pazienti in relazione alla loro salute ( <i>Health related quality of life</i> )
IC	Insufficienza Cardiaca
ICECAP-O	Investigating Choice Experiments Capability Measure-Older people
ICER	Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia ( <i>Incremental Effectiveness Ratio</i> )
IIRS	Illness Intrusiveness Rating Scale
IRC	Insufficienza Renale Cronica
ISS	Istituto Superiore di Sanità
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
KDQOL	<i>Kidney Disease Quality of Life Instrument</i>
KDQoL-SF	<i>Kidney Disease Quality of Life</i>
KDQoL-36	<i>Kidney Disease Quality of Life with 36 items</i>
KSN	Registro della Società Coreana di Nefrologia
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza
MD	Differenza media
MH	Salute mentale
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MOOSE	Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology
MRC	Malattia Renale Cronica
NIPD	Dialisi peritoneale intermittente notturna
NOS	Newcastle-Ottawa scale
OR	Rapporto di probabilità (o <i>Odds ratio</i> )
ORG	Aspetti organizzativi
OS	Sopravvivenza Globale
PCR	Proteina C Reattiva
PF	Funzionamento fisico
PD	Dialisi peritoneale
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PNC	Piano nazionale della Cronicità
POS-S renal	Palliative care Outcome Scale-symptom
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PSA-Multi way	Analisi di sensibilità probabilistica multivariata
PTH	Paratormone
QALY	<i>Quality Adjusted Life Year</i>

QoL	Qualità della vita
QUORUM	Quality of Reporting of Meta-analyses
RA	Anemia renale
RAAS	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone
RAC	Rapporto Albumina-Creatinina
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RCT	Studi clinici controllati randomizzati ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RE	Modello effetti casuali
RIDT	Registro Italiano di Dialisi e Trapianto
RM	Risonanza magnetica
RP	Salute fisica
RR	Rischio relativo
RRF	Funzione renale residua
RRT	Terapia Renale Sostitutiva
RSA	Residenza Sanitaria Assistenziale
RTSQ	Renal Treatment Satisfaction Questionnaire
SAF	Sicurezza
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SMD	Differenza media standardizzata
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TEC	Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia
TAC	Tomografia assiale computerizzata
TX	Trapianto renale
UF	Ultrafiltrazione
USMD	Differenza media non standardizzata
USRDS	United States Renal Data System
VAS	Scala Visiva Analogica
VES	Velocità di sedimentazione delle emazie
VFG	Velocità stimata di Filtrazione Glomerulare
VT	Vitalità
WHOQOL-BREF	<i>World Health Organization Quality of Life</i>
WMD	Differenza di Media Ponderata

## Sommario

<b>Key Points</b> .....	12
<b>Executive summary</b> .....	13
Descrizione del problema clinico e gestione corrente della patologia (CUR) .....	13
Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC).....	14
Sicurezza ed efficacia (SAF-EFF).....	14
Costi ed efficacia economica (ECO).....	15
Aspetti organizzativi (ORG) .....	16
<b>Materiali e Metodi</b> .....	17
Revisione sistematica della letteratura .....	17
Criteri di inclusione/esclusione.....	18
Risultati della strategia di ricerca.....	18
<b>Descrizione del problema clinico e gestione corrente della patologia</b> .....	20
Condizione target e cause della patologia.....	20
Rischi e Sintomatologia.....	21
Caratteristiche della popolazione target.....	22
Prevalenza e mortalità .....	22
La Malattia Renale Cronica in Europa .....	23
La Malattia Renale Cronica in Italia .....	24
Diagnosi, Trattamento e Terapia.....	29
Diagnosi .....	29
Trattamento e terapia.....	29
<b>Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia</b> .....	31
La dialisi peritoneale (PD).....	31
Le principali modalità di dialisi peritoneale.....	33
Dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) .....	33
Dialisi peritoneale automatizzata (APD).....	34
Il trattamento di dialisi peritoneale nel contesto italiano.....	35
Soluzione per la dialisi peritoneale .....	38
Stato regolatorio della tecnologia APD e delle soluzioni per dialisi peritoneale .....	38
Le alternative tecnologiche: l'emodialisi (HD) .....	39
Accesso vascolare .....	41
<b>Sicurezza ed efficacia</b> .....	44
Outcomes .....	44
Studi principali.....	44
Sicurezza.....	85
Eventi avversi segnalati.....	85
<b>Costi ed efficacia economica</b> .....	88

<b>Introduzione</b> .....	<b>88</b>
<b>Metodi</b> .....	<b>88</b>
Model design .....	88
Data input .....	89
Input di costo .....	97
Parametri di efficacia .....	103
Analisi di sensibilità .....	104
<b>Risultati</b> .....	<b>104</b>
Risultati I scenario – Prospettiva SSN e macro-voce di spesa .....	104
Risultati II scenario – Prospettiva sociale e macro-voce di spesa .....	107
Risultati III scenario – Prospettiva SSN e <i>Activity Based Costing</i> (ABC) .....	110
Risultati IV scenario – Prospettiva sociale e <i>Activity Based Costing</i> (ABC) .....	112
<b>Aspetti organizzativi</b> .....	<b>116</b>
<b>Piano nazionale della cronicità: una nuova gestione delle malattie croniche</b> .....	<b>116</b>
<b>La Malattia Renale Cronica nel Piano della Cronicità</b> .....	<b>117</b>
<b>Recepimento Piano Nazionale della Cronicità a livello Regionale</b> .....	<b>118</b>
<b>Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per i pazienti affetti da Malattia Renale Cronica (MRC)</b> .....	<b>118</b>
<b>Il percorso del paziente allo stadio IV/V</b> .....	<b>119</b>
<b>Budget Impact Model</b> .....	<b>122</b>
Model design .....	122
Popolazione .....	123
Data input .....	123
Input di costo .....	124
Analisi di sensibilità .....	124
Risultati .....	124
<b>Bibliografia</b> .....	<b>133</b>
<b>Sitografia</b> .....	<b>138</b>
<b>Appendice 1 Issue Core Model EUnetHTA</b> .....	<b>140</b>
<b>Appendice 2 Componenti della tecnologia APD e CAPD di Baxter</b> .....	<b>142</b>
<b>Appendice 3 Soluzione per la dialisi peritoneale di Baxter</b> .....	<b>144</b>

## Indice delle figure

Figura 1 PRISMA model. Diagramma esemplificativo della fase di revisione di letteratura .....	19
Figura 2 Prognosi delle MRC secondo i parametri VFR e albuminuria (KDIGO, 2012).....	20
Figura 3 Dati preliminari dello studio CARHES sulla prevalenza della MRC in Italia (N1=1.786 uomini e N2=1.773 donne) (De Nicola L., Minutolo R. et al., 2011).....	25
Figura 4 Numero di pazienti incidenti e prevalenti nel 2019 (Neri L. et al., 2022) .....	27
Figura 5 Incidenza e prevalenza della DP nel 2019 in tutti i Centri (1° trattamento) in valori assoluti e nei Centri con dati disponibili anche per la HD in valori percentuali (7° censimento del GPDP-SIN 2019).....	28
Figura 6 Rientro in dialisi da trapianto. Percentuali di pazienti che hanno ripreso la dialisi in DP ed in HD negli anni dei Censimenti (7° censimento del GPDP-SIN 2019).....	28
Figura 7 Percentuale sul totale degli ingressi in DP di pazienti provenienti dalla HD e dal TX in tutti i Centri censiti (198 per il 2019) (7° censimento del GPDP-SIN 2019) .....	28
Figura 8 Dialisi peritoneale ( <a href="https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/peritoneal-dialysis">https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/peritoneal-dialysis</a> ).....	31
Figura 9 Fisiologia della dialisi peritoneale (Teitelbaum, 2021).....	32
Figura 10 Modalità di esecuzione di uno scambio CAPD ( <a href="https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/peritoneal-dialysis">https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/peritoneal-dialysis</a> ).....	34
Figura 11 Modalità di esecuzione di uno scambio APD notturno tramite il cycler ( <a href="https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/peritoneal-dialysis">https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/peritoneal-dialysis</a> ).....	34
Figura 12 Modalità di esecuzione del trattamento di emodialisi ( <a href="https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis">https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis</a> ).....	39
Figura 13 Rielaborazione del Markov Model a 4-stadi di Moradpour et al. (2020) .....	88
Figura 14 Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way) – Grafico a tornado (I scenario – Prospettiva SSN & Macro-voce di spesa).....	105
Figura 15 Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA – Multi way) – Piano di Costo-efficacia (I scenario – Prospettiva SSN & Macro-voce di spesa).....	106
Figura 16 Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA – Multi way) – Cost-Effectiveness Acceptability Curve – CEAC (I scenario – Prospettiva SSN & Macro-voce di spesa).....	107
Figura 17 Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way) – Grafico a tornado (II scenario – Prospettiva sociale & Macro-voce di spesa) .....	108
Figura 18 Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA – Multi way) – Piano di Costo-efficacia (II scenario – Prospettiva sociale & Macro-voce di spesa).....	109
Figura 19 Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA – Multi way) – Cost-Effectiveness Acceptability Curve – CEAC (II scenario – Prospettiva sociale & Macro-voce di spesa).....	109
Figura 20 Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way) – Grafico a tornado (III scenario – Prospettiva SSN & ABC) .....	111
Figura 21 Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA – Multi way) – Piano di Costo-efficacia (III scenario – Prospettiva SSN & ABC).....	112
Figura 22 Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA – Multi way) – Cost-Effectiveness Acceptability Curve – CEAC (III scenario – Prospettiva SSN & ABC).....	112
Figura 23 Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way) – Grafico a tornado (IV scenario – Prospettiva sociale & ABC).....	114
Figura 24 Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA – Multi way) – Piano di Costo-efficacia (IV scenario – Prospettiva sociale & ABC) .....	115
Figura 25 Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA – Multi way) – Cost-Effectiveness Acceptability Curve – CEAC (IV scenario – Prospettiva sociale & ABC) .....	115
Figura 26 Macro-processo della gestione di una patologia cronica .....	116
Figura 27 Malattia Renale Cronica e Insufficienza Renale (PNC in Accordo Stato/Regioni e Province Autonome il 15 settembre 2016).....	117
Figura 28 Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) ideale.....	122

Figura 29 <i>Patient funnel</i> dei pazienti affetti da malattia renale cronica e trattati con terapie renali sostitutive .....	123
Figura 30 Risultati dell'analisi di impatto sul budget – Grafico a barre (I scenario – SSN & Macro-voce di spesa) .....	125
Figura 31 Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – <i>One way</i> ) – Grafico a tornado (I scenario – SSN & Macro-voce di spesa) .....	126
Figura 32 Risultati dell'analisi di impatto sul budget – Grafico a barre (II scenario – Prospettiva sociale & Macro-voce di spesa) .....	127
Figura 33 Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – <i>One way</i> ) – Grafico a tornado (II scenario – Prospettiva sociale & Macro-voce di spesa) .....	128
Figura 34 Risultati dell'analisi di impatto sul budget – Grafico a barre (III scenario – SSN & ABC).....	129
Figura 35 Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – <i>One way</i> ) – Grafico a tornado (III scenario – SSN & ABC).....	130
Figura 36 Risultati dell'analisi di impatto sul budget – Grafico a barre (IV scenario – Prospettiva sociale & ABC).....	131
Figura 37 Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – <i>One way</i> ) – Grafico a tornado (IV scenario – Prospettiva sociale & ABC).....	132



## Indice delle tabelle

Tabella 1 PICO model .....	17
Tabella 2 Stringhe di ricerca e filtri utilizzati .....	18
Tabella 3 Dati relativi alla prevalenza e alla mortalità in Europa delle MRC (Boris B. et al, 2020) .....	23
Tabella 4 Dati di incidenza, prevalenza e mortalità suddivisi per le Regioni Italiane nel 2019 (Registro Italiano di Dialisi e Trapianto, 2021) .....	26
Tabella 5 Distribuzione di primo trattamento nei pazienti incidenti per Regioni Italiane nel 2019 (Registro Italiano di Dialisi e Trapianto, 2021) .....	27
Tabella 6 Impedimenti percepiti alla dialisi peritoneale e potenziali soluzioni (Nostra elaborazione da Teitelbaum, 2021).....	33
Tabella 7 Tipologia di dialisi peritoneale automatizzata (Teitelbaum, 2021).....	35
Tabella 8 Principali caratteristiche dei sistemi che permettono lo svolgimento di PD in modalità APD ( <a href="https://www.baxteritalia.it/it/healthcare-professionals/renal-care/homechoice-claria-sharesource-renal-care">https://www.baxteritalia.it/it/healthcare-professionals/renal-care/homechoice-claria-sharesource-renal-care</a> , <a href="https://www.freseniusmedicalcare.it/it/professionis">https://www.freseniusmedicalcare.it/it/professionis</a> .....	36
Tabella 9 Sintesi delle principali caratteristiche della tecnologia di dialisi peritoneale Baxter Healthcare Corporation e Fresenius Medical Care per APD: HomeChoice Claria cycler, Piattaforma di connettività su Web Sharesource, Set Homechoice e SleepSafe System.....	38
Tabella 10 Confronto tra dialisi effettuata in un centro di dialisi ed emodialisi domiciliare (HDD) ( <a href="https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis">https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis</a> ) .....	40
Tabella 11 Confronto tra le modalità di accesso vascolare ( <a href="https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis">https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis</a> , <a href="https://www.kidney.org/sites/default/files/11-50-0216_va.pdf">https://www.kidney.org/sites/default/files/11-50-0216_va.pdf</a> ; <a href="https://www.area-c54.it/public/il%20catetere%20venoso">https://www.area-c54.it/public/il%20catetere%20venoso</a> ) .....	42
Tabella 12 Tabella di sintesi degli studi clinici .....	73
Tabella 13 Tipologia di eventi avversi verificatisi durante l'utilizzo del dispositivo Homechoice Claria prodotto dall'azienda Baxter Healthcare Corporation e segnalati a FDA ( <a href="https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm">https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm</a> ).....	86
Tabella 14 Probabilità di transizione modello di Markov a 4-stadi (Moradpour et al 2020).....	89
Tabella 15 Risorse dirette - Input di somministrazione - Percentuale di utilizzo e frequenza annuale delle diverse tipologie di accesso vascolare .....	91
Tabella 16 Risorse dirette sanitarie - Input di somministrazione - Frequenza annuale dei diversi materiali utilizzati per la somministrazione del trattamento di HD .....	91
Tabella 17 Risorse dirette sanitarie - Input di somministrazione - Figure professionali coinvolte nella somministrazione del trattamento di HD.....	91
Tabella 18 Risorse dirette sanitarie - Input di monitoraggio - Frequenza annuale esami di monitoraggio dei pazienti sottoposti ad HD .....	92
Tabella 19 Risorse dirette sanitarie - Input gestione degli eventi avversi - Frequenza annuale principali eventi avversi derivanti dall'utilizzo del trattamento di HD.....	93
Tabella 20 Risorse dirette sanitarie - Input di somministrazione - Frequenza annuale creazione accesso intraperitoneale per trattamento di PD .....	94
Tabella 21 Risorse dirette sanitarie - Input di somministrazione - Frequenza annuale materiali utilizzati per la somministrazione del trattamento di CAPD.....	94
Tabella 22 Risorse dirette sanitarie - Input di somministrazione - Frequenza annuale materiale utilizzato per la somministrazione della APD .....	94
Tabella 23 Risorse dirette sanitarie - Input di monitoraggio - Frequenza annuale esami di monitoraggio dei pazienti sottoposti a PD.....	95
Tabella 24 Risorse dirette sanitarie - Input gestione degli eventi avversi - Frequenza annuale principali eventi avversi derivanti dall'utilizzo del trattamento di PD .....	96
Tabella 25 Costo unitario risorse dirette sanitarie - Input di somministrazione - HD e PD .....	97
Tabella 26 Costo unitario risorse dirette sanitarie - Input di somministrazione - Accessi vascolari per la somministrazione del trattamento di HD.....	97

Tabella 27 Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Materiale utilizzato per la somministrazione del trattamento di HD.....	97
Tabella 28 Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Accesso intraperitoneale per la somministrazione del trattamento di PD.....	98
Tabella 29 Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Materiale utilizzato per la somministrazione del trattamento di CAPD .....	98
Tabella 30 Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Materiale utilizzato per la somministrazione del trattamento di APD .....	99
Tabella 31 Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Personale coinvolto nella somministrazione dei trattamenti di HD e PD .....	99
Tabella 32 Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Trapianto di rene .....	99
Tabella 33 Costo unitario risorse dirette sanitarie – Trattamento di fine vita.....	100
Tabella 34 Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di gestione degli eventi avversi - Gestione eventi avversi a seguito del trattamento di HD .....	100
Tabella 35 Costo unitario risorse dirette sanitarie - Input di gestione degli eventi avversi - Gestione eventi avversi a seguito del trattamento di PD.....	100
Tabella 36 Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di monitoraggio - Esami di monitoraggio dei pazienti affetti da MRC di stadio 4-5 e sottoposti a trattamento di HD e PD .....	100
Tabella 37 Costo unitario risorse dirette non sanitarie - Trasporto pazienti sottoposti ad HD.....	102
Tabella 38 Costo unitario risorse dirette non sanitarie - Rimborso pazienti sottoposti ad HD e PD .....	102
Tabella 39 Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione <i>caregiver</i> tra le classi lavorative.....	103
Tabella 40 Rielaborazione dati di efficacia dello studio di Moradpour et al. (2020) .....	103
Tabella 41 Tabella di sintesi dei risultati dell’Analisi di Costo-Utilità (I scenario – Prospettiva SSN & Macro-voce di spesa) .....	104
Tabella 42 Tabella di sintesi dei risultati dell’Analisi di Costo-Utilità (II scenario – Prospettiva sociale & Macro-voce di spesa) .....	107
Tabella 43 Tabella di sintesi dei risultati dell’Analisi di Costo-Utilità (III scenario - Prospettiva SSN & ABC) .....	110
Tabella 44 Tabella di sintesi dei risultati dell’Analisi di Costo-Utilità (IV scenario – Prospettiva sociale & ABC).....	113
Tabella 45 Delibere regionali per l’approvazione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per la malattia renale cronica in attuazione del piano nazionale della cronicità (Pharmadoc- White Paper 01/22 Ricerca normativa “La gestione della Malattia Renale Cronica e della dialisi peritoneale a livello regionale”).....	118
Tabella 46 Scenario AS IS - <i>Current Market mix</i> .....	122
Tabella 47 Scenario TO BE - <i>Revised Market mix</i> .....	123
Tabella 48 Tabella di sintesi dei risultati dell’analisi di impatto sul budget (I scenario – SSN & Macro-voce di spesa).....	125
Tabella 49 Tabella di sintesi dei risultati dell’analisi di impatto sul budget (II scenario – Prospettiva sociale & Macro-voce di spesa).....	126
Tabella 50 Tabella di sintesi dei risultati dell’analisi di impatto sul budget (III scenario – SSN & ABC)....	128
Tabella 51 Tabella di sintesi dei risultati dell’analisi di impatto sul budget (IV scenario – Prospettiva sociale & ABC).....	130
Tabella 52 Topics and issues del dominio CUR (Health Problem and Current Use of the Technology) ...	140
Tabella 53 Topics and issues del dominio TEC (Description and technical characteristics of technology) .....	140
Tabella 54 Componenti tecnologia di dialisi peritoneale APD e CAPD di Baxter (Baxter, 2021) .....	142
Tabella 55 Soluzioni per i trattamenti di APD e CAPD (Baxter, 2021) .....	145

## **Contributi**

### **Autori**

Giuseppe Arbia<sup>1</sup>, Marco Oradei<sup>2</sup>, Alessandra Fiore<sup>2</sup>, Debora Antonini<sup>2</sup>, Michele Basile<sup>2</sup>, Eugenio Di Brino<sup>2</sup>, Giulia Falasca<sup>2</sup>, Luca Giorgio<sup>2</sup>, Roberta Laurita<sup>2</sup>, Filippo Rumi<sup>2</sup>, Silvia D'Alonzo<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Direttore dell'Alta Scuola di Economia e Management dei Servizi Sanitari (ALTEMS) -Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.

<sup>2</sup>Alta Scuola di Economia e Management dei Servizi Sanitari (ALTEMS) - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.

<sup>3</sup>Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

### **Corresponding Author**

Debora Antonini

*debora.antonini@unicatt.it*

### **Advisory Board**

Giuliano Brunori, Direttore Area medica specialistica, Unità operativa nefrologia ed emodialisi – multizonale, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari – Provincia Autonoma di Trento.

Franco Citterio, Direttore Unità Operativa Complessa Trapianti di Rene, Dipartimento Scienze mediche e chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS.

Silvia D'Alonzo, Dirigente Unità Operativa Complessa Nefrologia, Dipartimento Scienze mediche e chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS.

## Obiettivo

Valutazione multidimensionale e multidisciplinare della dialisi peritoneale rispetto all'emodialisi per analizzare le implicazioni medico-cliniche, organizzative ed economiche attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto organizzativo.

## Key Points

- La Malattia Renale Cronica (MRC) è una patologia renale caratterizzata da un graduale deterioramento della funzione e della struttura del rene, con conseguente accumulo di scorie nel sangue e rischio di gravi problemi di salute. La MRC è gestita attraverso diagnosi precoce, interventi farmacologici e non farmacologici. La sua crescente prevalenza a livello globale sottolinea l'importanza della ricerca e della prevenzione.
- La dialisi peritoneale (PD) è un trattamento dialitico che sfrutta la cavità peritoneale per rimuovere scorie e liquidi in eccesso; le sue modalità principali, la “dialisi peritoneale ambulatoriale continua” (CAPD) e la “dialisi peritoneale automatizzata” (APD), offrono vantaggi come riduzione dello stress emodinamico e maggiore flessibilità. In Italia sono disponibili attualmente due sistemi APD, Homechoice Claria e SleepSafe System. La PD rappresenta un'alternativa all'emodialisi (HD), che richiede l'accesso vascolare e l'uso di un dializzatore.
- Lo studio ha confrontato i costi e l'efficacia economica della PD e dell'HD utilizzando un modello di Markov a 4-stadi. Dalla prospettiva sociale, secondo la metodologia dell'*Activity Based Costing* (ABC) la PD ha dimostrato un costo inferiore (€ 39.162,80) e maggiore efficacia (QALY 1,20) rispetto all'HD (€ 48.021,82 e QALY 0,94). Non è stato necessario calcolare l'ICER, poiché la PD è emersa come la strategia di trattamento di prima linea dominante. Le analisi di sensibilità hanno confermato la robustezza dei risultati: l'analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA-One-way) ha evidenziando tuttavia l'importanza dei livelli di utilità utilizzati nell'analisi; l'analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA-Multi way) ha evidenziato come, per valori prossimi al valore soglia considerato (€ 30.000,00/QALY), nel 78,70% delle 1000 simulazioni condotte la PD risulti essere un trattamento costo-efficace rispetto all'HD.
- L'analisi del percorso per i pazienti in stadio 4-5 della MRC evidenzia la necessità di potenziare ambulatori "low clearance", incoraggiare terapie dialitiche domiciliari, e fornire trasporto gratuito o rimborsabile per i pazienti in PD. L'analisi di impatto sul budget (BIA) afferma che l'incremento graduale dell'uso della PD rispetto all'HD comporterebbe un risparmio incrementale di risorse finanziarie nell'orizzonte temporale indagato. Tale risparmio raggiunge il suo picco nel quinto anno d'analisi, riportando un *saving* per paziente pari a € 554,18, ed un risparmio totale per paziente nei complessivi 5 anni di analisi pari a € 1.242,10. Nella DSA-One way i parametri che presentano la deviazione maggiore sono la percentuale di pazienti che utilizzano l'APD, il costo legato all'utilizzo dell'ambulanza per il trasporto dei pazienti dializzati, ed il costo del dispositivo *cycler*.

## Executive summary

### Descrizione del problema clinico e gestione corrente della patologia (CUR)

- La Malattia Renale Cronica (MRC) è una patologia renale caratterizzata da un graduale deterioramento della funzione e della struttura del rene, con conseguente accumulo di scorie nel sangue e rischio di gravi problemi di salute. Questa condizione è irreversibile e progredisce lentamente, portando all'Insufficienza Renale Cronica (IRC), che richiede terapie come il trapianto renale o la dialisi. La diagnosi della MRC si basa su due principali indicatori: la Velocità Stimata di Filtrazione Glomerulare (VFG o eGFR) e il livello di albuminuria. Questi parametri consentono di classificare la MRC in cinque stadi crescenti di gravità. La combinazione di VFG e albuminuria permette una valutazione più precisa del rischio di progressione della malattia. I fattori di rischio che aumentano la probabilità di sviluppare la MRC includono l'ipertensione, il diabete, le malattie cardiovascolari, i calcoli renali, l'ingrossamento della prostata, disturbi del sistema immunitario, predisposizione familiare e l'uso prolungato di farmaci nefrotossici. Nelle fasi iniziali, la MRC è spesso asintomatica, ma con il progredire della malattia possono comparire sintomi come stanchezza, perdita di peso, edema, difficoltà di concentrazione, e altri segnali di danno renale. La MRC aumenta notevolmente il rischio di malattie cardiovascolari, contribuendo a eventi come infarto miocardico e insufficienza cardiaca.
- A livello globale, la prevalenza della MRC è in aumento, in parte a causa dell'incremento dei casi di diabete mellito. Si stima che entro il 2030 la MRC diventerà la tredicesima causa principale di mortalità nel mondo. L'Europa presenta dati epidemiologici variabili, con la Germania che riporta il tasso di prevalenza più alto (90,47 per 100.000 abitanti) e Malta il più basso (0,45 per 100.000 abitanti). In Italia, i dati sono stati raccolti attraverso studi come GUBBIO e INCIPE, ma attualmente è in corso uno studio nazionale (CARHES) per valutare la diffusione della MRC nella popolazione italiana. I risultati preliminari su circa metà del campione previsto mostrano una prevalenza di MRC minore rispetto ad altre realtà europee ed extraeuropee.
- Per la gestione della MRC, si raccomanda una diagnosi precoce attraverso esami come la misurazione di creatinina, l'analisi delle urine e indagini strumentali. Il trattamento comprende interventi farmacologici, come farmaci antipertensivi e ipolipemizzanti, e terapie non farmacologiche, tra cui modifiche dietetiche. Il trapianto renale è considerato il trattamento ottimale per l'IRC, ma, in sua assenza, l'emodialisi (HD) e la dialisi peritoneale (PD) sono le opzioni terapeutiche da impiegare. La decisione sulla modalità di trattamento è basata sulla condizione specifica del paziente e la preferenza stessa del paziente. Identificare precocemente e gestire la MRC è di vitale importanza per prevenire complicanze gravi e migliorare la qualità di vita dei pazienti, mentre le sfide epidemiologiche e il carico crescente di questa malattia sottolineano l'importanza della ricerca e della prevenzione.

## Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC)

- La PD è uno dei principali trattamenti dialitici che consentono di rimuovere sostanze di scarto e liquidi in eccesso dal sangue. La PD prevede l'infusione di una soluzione sterile (dialisato) nella cavità peritoneale attraverso un catetere impiantato chirurgicamente, sfruttando la membrana peritoneale come superficie di scambio. Il dialisato crea un gradiente osmotico che spinge l'ultrafiltrazione dell'acqua dal sangue al dialisato. Questo processo rimuove scorie e fluidi in eccesso, che vengono successivamente drenati dal corpo attraverso un catetere in gomma silconica a lume singolo. I vantaggi della PD nella terapia di sostituzione renale includono una riduzione dello stress emodinamico, un miglior controllo delle aritmie rispetto all'emodialisi (HD) grazie alla sua natura continua, una migliore gestione dell'anemia, una maggiore conservazione della funzione renale residua, la possibilità di trattamenti domiciliari e minori restrizioni dietetiche. Tuttavia, esistono controindicazioni cliniche per la PD, tra cui la perdita della funzione peritoneale, aderenze che limitano il flusso del dialisato, difetti della parete addominale che ostacolano la dialisi efficace e una riduzione dell'area peritoneale dovuta a interventi chirurgici addominali ripetuti.
- Le due principali modalità di PD sono la Dialisi Peritoneale Ambulatoriale Continua (CAPD) e la Dialisi Peritoneale Automatizzata (APD). La CAPD utilizza la gravità per lo scambio del dialisato e coinvolge l'attacco e lo svuotamento manuale di sacche di dialisato più volte al giorno. Al contrario, la APD utilizza un ciclo automatico per eseguire gli scambi, consentendo trattamenti notturni di 8-12 ore e offrendo maggiore flessibilità ai pazienti.
- In Italia, sono disponibili due sistemi APD, Homechoice Claria (Baxter Healthcare) e SleepSafe System (Fresenius Medical Care). Il punto centrale del trattamento di PD è rappresentato dalla soluzione, la quale di fatto è presente in entrambe le principali modalità di (APD e CAPD). L'alternativa terapia della PD è l'HD, che fa passare il sangue del paziente attraverso un dializzatore per rimuovere scorie e sostanze in eccesso. L'HD può essere eseguita in ambiente clinico o a casa e richiede un accesso vascolare ottenuto mediante un intervento chirurgico.

## Sicurezza ed efficacia (SAF-EFF)

- Dall'analisi condotta sulle molteplici evidenze relative alla sicurezza ed efficacia della PD rispetto all'HD è emerso come la PD potrebbe comportare miglioramenti significativi nelle funzioni cognitive (FC) rispetto all'HD nei pazienti affetti da MRC, grazie alla riduzione del rischio di demenza.
- Dalle evidenze è altresì emerso come i pazienti sottoposti a PD presentano un rischio inferiore di sviluppare l'ictus emorragico rispetto ai pazienti sottoposti ad HD. Tuttavia, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi di trattamento in riferimento al rischio di insorgenza di ictus ischemico ed ictus complessivo.

- In riferimento agli eventi avversi cardiovascolari (ACVE) tra PD ed HD, nella discussione sulla scelta tra le due modalità di dialisi come terapia renale sostitutiva (RRT) di prima linea, non sono emerse differenze significative nei tassi di insorgenza tra le due modalità.
- Dall'analisi delle evidenze è altresì emerso come i pazienti sottoposti ad HD presentano un rischio di frattura all'anca superiore del 47% rispetto ai pazienti sottoposti a PD.
- Infine, sebbene siano state riscontrate nell'analisi delle evidenze alcune differenze nella qualità della vita (QoL) dei pazienti sottoposti a PD ed HD, le conclusioni generali non evidenziano variazioni significative tra le due modalità di dialisi.
- L'analisi più dettagliata della sicurezza del dispositivo "Homechoice Claria Apd System" ha esaminato la natura e la gravità degli eventi avversi derivanti dall'utilizzo del dispositivo nel contesto italiano. Tale valutazione ha evidenziato tre categorie principali di eventi avversi: il malfunzionamento del dispositivo, l'infortunio del paziente ed il decesso del paziente.

### Costi ed efficacia economica (ECO)

- Per l'analisi dei costi e dell'efficacia economica dei percorsi clinico assistenziali di PD rispetto HD è stata sviluppata un'Analisi di Costo-Utilità (CUA), sulla base di un modello di Markov a 4 stadi (HD, PD, TX e morte) precedentemente sviluppato da Moradpour et al. nel 2020.
- Il modello presenta: una "length of cycle" pari ad un anno; una coorte ipotetica di pazienti, rispettivamente pari a 1000; un orizzonte *life-time*. L'analisi prevede due diverse prospettive di analisi: la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e la prospettiva sociale.
- Al fine di valutare la robustezza dei risultati ottenuti, è stata eseguita un'analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA-One-way) ed un'analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA-Multi way).
- Dall'analisi dei risultati, nella prospettiva sociale e secondo la metodologia dell'*Activity Based Costing* (ABC), è emerso come la PD presenti un costo totale per paziente inferiore rispetto all'HD, in quanto rispettivamente pari a € 39.162,80 e € 48.021,82. Dal punto di vista dell'efficacia, espressa in termini di *Quality Adjusted Life Year* (QALY), la PD è risultata essere l'intervento di prima linea più efficace rispetto all'HD, presentando valori di QALYs per paziente rispettivamente pari a 1,20 e 0,94. In conclusione, essendo la PD meno costosa e più efficace rispetto all'HD, non si è reso necessario la costruzione del Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (ICER), in quanto la PD è risultata essere la strategia di trattamento di prima linea per la MRC di stadio 4-5 dominante rispetto all'HD.
- Risultati ottenuti dall'analisi del caso base sono stati confermati dall'analisi DSA-One-way, la quale ha evidenziato come i tre parametri che hanno un maggiore impatto sui risultati sono i livelli di utilità associati a ciascun stato di salute considerato all'interno del modello, e dell'analisi PSA-Multi way, la quale mostra come, per valori prossimi al valore soglia considerato (€ 30.000,00/QALY), nel 78,70% delle simulazioni la PD risulti essere un trattamento costo-efficace rispetto all'HD.

## Aspetti organizzativi (ORG)

- Tra gli obiettivi specifici del piano per la gestione della malattia renale cronica si segnalano in particolare i seguenti due punti: la creazione di un percorso per la malattia renale cronica che consenta di personalizzare la terapia dialitica mantenendo il paziente al proprio domicilio; la sperimentazione di modelli di dialisi domiciliare sia peritoneale che di emodialisi utilizzando strumenti di teledialisi assistita.
- Dall'analisi del percorso del paziente affetto da MCR di stadio 4-5 sono emersi i seguenti aspetti da potenziare: incoraggiare la diffusione e lo sviluppo di ambulatori "low clearance" per la presa in carico ed il *follow-up* dei pazienti in stadio IV-V, anche con la finalità di una tempistica più adeguata di avvio al trapianto o alla terapia renale sostitutiva; incoraggiare le terapie dialitiche domiciliari, anche per i pazienti ricoverati in Residenza Sanitaria Assistenziale (RSA); offrire anche ai pazienti sottoposti a PD, come per i pazienti in HD, la possibilità di trasporto gratuito o rimborsabile da/per il centro di dialisi.
- Al fine di determinare il potenziale onere per il SSN italiano e per l'intera società, derivante da un graduale maggior utilizzo nella pratica clinica della PD rispetto l'HD nei pazienti affetti da MRC di stadio 4-5, è stata svolta un'analisi di impatto sul budget (BIA).
- La BIA prevede, su un orizzonte temporale pari a cinque anni, la comparazione di due scenari: lo scenario corrente (AS IS), ovvero l'attuale pratica clinica, e lo scenario *revised* (TO BE), nel quale si assume un *uptake* incrementale del 5% nell'utilizzo della PD in ciascun anno di analisi, con una conseguente proporzionale diminuzione nell'utilizzo della HD. Il modello una popolazione prevalente ed incidente di pazienti affetti da MRC di stadio 4-5 rispettivamente pari a 65.996 e 9.445. L'identificazione e la valorizzazione delle risorse presenti nell'analisi sono state svolte coerentemente con quanto svolto nella CUA.
- I risultati del modello, nella prospettiva sociale e con l'approccio dell'ABC, mostrano che l'introduzione incrementale nella pratica clinica della PD, e la corrispondente proporzionale diminuzione nell'utilizzo dell'HD, è associata ad un risparmio di risorse finanziarie incrementale nel corso degli anni. Tale risparmio raggiunge, nell'orizzonte temporale considerato, il suo picco nel quinto anno d'analisi riportando un *saving* per paziente pari a € 554,18, comportando un risparmio totale per paziente nei complessivi 5 anni di analisi pari a € 1.242,10. Nella DSA-One way i parametri che presentano la deviazione maggiore sono la percentuale di pazienti che utilizzano l'APD, il costo legato all'utilizzo dell'ambulanza per il trasporto dei pazienti dializzati, ed il costo del dispositivo *cycluser*; al contrario i parametri che riportano un minore impatto sono il costo derivante dal rimborso del trattamento dialitico APD, il costo legato alla gestione dell'emorragia dell'accesso vascolare, e la percentuale di pazienti trasportati da *caregiver* automunito.



## Materiali e Metodi

### Revisione sistematica della letteratura

La *research question* è stata esplicitata usando il PICO model che include la popolazione oggetto dello studio (P), l'intervento valutato (I), il comparatore (C), e gli outcome di interesse (O).

Tabella 1 PICO model

<b>Popolazione</b>	Pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica allo stadio 5
<b>Intervento</b>	Dialisi peritoneale automatizzata (APD) Dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD)
<b>Comparatore</b>	Emodialisi (HD)
<b>Outcome</b>	Qualità della vita (QoL) del paziente e del caregiver Mortalità Eventi Avversi (tutte le cause) Eventi avversi clinici durante e dopo la dialisi (ad es. eventi cardiovascolari) Ospedalizzazioni (ipercalcemia, overload volumetrico, complicazioni uremiche) Infezioni Eventi avversi tecnici Trapianto di rene Aderenza al tipo dialisi (switch dal trattamento di dialisi peritoneale all'emodialisi)

Per la revisione della letteratura è stato consultato il database Pubmed in data 19 aprile 2022. Nella Tabella 2 si riporta la stringa utilizzata per la ricerca. Oltre alla ricerca su Pubmed è stata svolta una ricerca manuale per raccogliere ulteriori evidenze. Infine, alcune informazioni concernenti gli aspetti tecnici della tecnologia sono stati forniti dall'azienda produttrice.

Per quanto concerne i filtri della ricerca, sono stati considerati: la disponibilità di letteratura in lingua inglese e/o italiana, linee guida, meta-analisi, studi clinici controllati randomizzati (RCT), review, revisioni sistematiche, un limite temporale pari a 20 anni. La ricerca è stata completata attraverso tecniche di *snow-ball analysis* con lo scopo di ampliare il numero di studi e raccogliere ulteriori evidenze.

I risultati della revisione sono stati discussi sia narrativamente che in forma tabellare. Le evidenze sono state organizzate secondo le linee di indirizzo definite nel Core Model® 3.0 di EuNetHTA, riportandole nei seguenti domini:

- ❖ Problema sanitario e uso attuale della tecnologia (CUR);
- ❖ Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC);
- ❖ Sicurezza (SAF);
- ❖ Efficacia Clinica (EFF);
- ❖ Costi e ed efficacia economica (ECO);
- ❖ Aspetti organizzativi (ORG).

**Tabella 2** Stringhe di ricerca e filtri utilizzati

Database	Stringa di ricerca	Filtri
Pubmed	((("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR "chronic renal insufficienc*"[All Fields] OR "CRI"[All Fields] OR "chronic kidney insufficienc*"[All Fields] OR "CKI"[All Fields] OR "chronic kidney diseas*"[All Fields] OR "CKD"[All Fields] OR "chronic renal diseas*"[All Fields] OR "CRD"[All Fields]) AND ("Peritoneal Dialysis"[MeSH Terms] OR "peritoneal dialys*"[All Fields] OR ("pharmacology"[MeSH Subheading] OR "pharmacology"[All Fields] OR "pd"[All Fields])) AND ("Renal Dialysis"[MeSH Terms] OR "renal dialys*"[All Fields] OR "RD"[All Fields] OR "hemodialys*"[All Fields] OR "haemodialys*"[All Fields] OR ("hosp dev"[Journal] OR "hd"[All Fields]) OR "extracorporeal dialys*"[All Fields]))	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Guideline</li> <li>- Meta-analysis</li> <li>- Practice guideline</li> <li>- Randomized controlled trial</li> <li>- Review</li> <li>- Systematic review</li> <li>- Published in the last 20 years</li> <li>- English</li> <li>- Italian</li> </ul>

### Criteria di inclusione/esclusione

Gli studi indagati all'interno della revisione della letteratura sono stati considerati eleggibili a meno che non incontrassero uno o più dei seguenti criteri di esclusione:

- Nessuna rilevanza con la tecnologia oggetto della valutazione;
- Nessuna rilevanza con la condizione oggetto della valutazione;
- Tipologia di studio non rilevante (editoriale, case report);
- Informazioni non sufficienti su nessuno degli aspetti in esame.

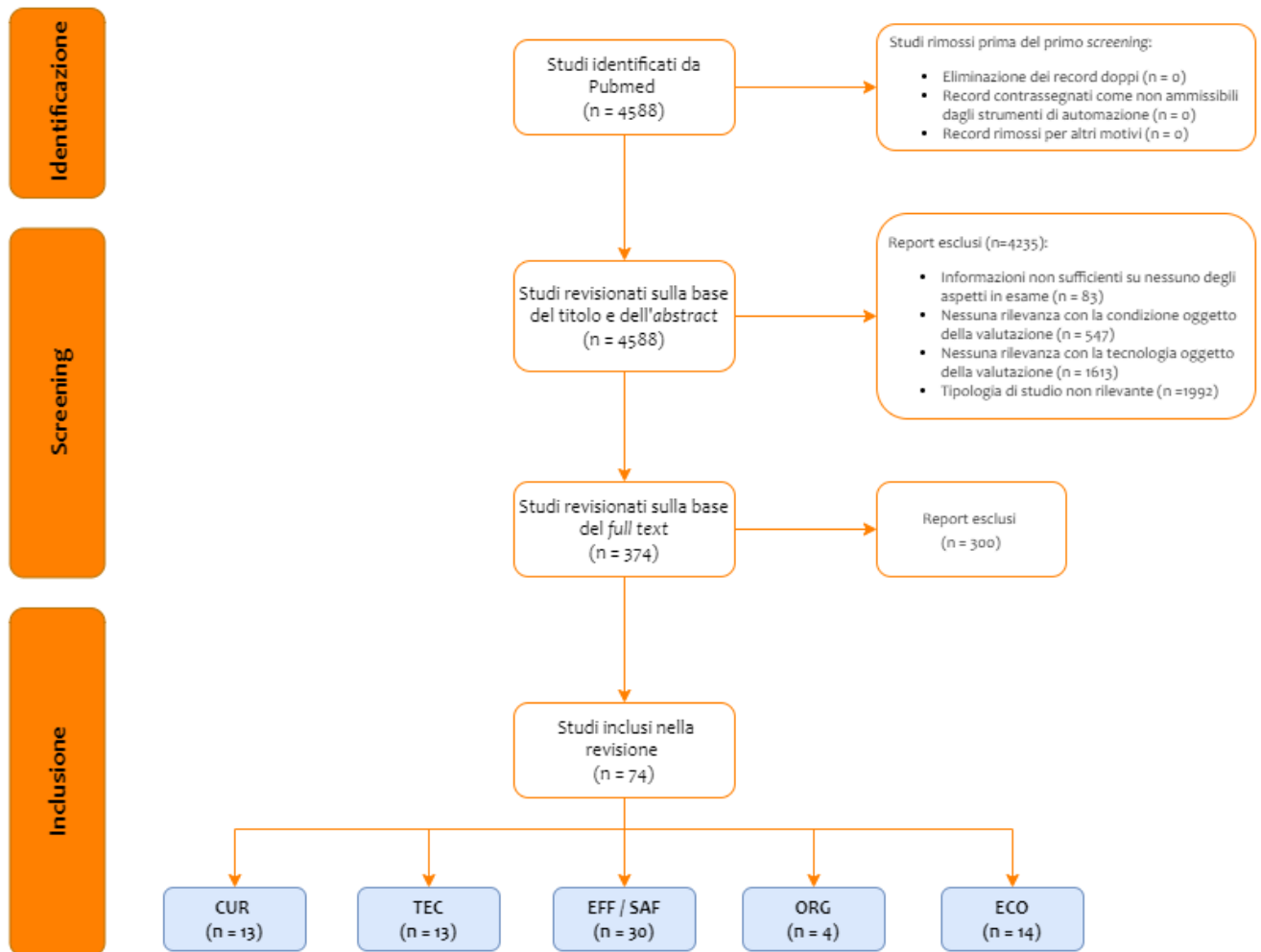
### Risultati della strategia di ricerca

Gli studi sono stati classificati utilizzando un foglio di calcolo Excel® contenente, per ogni studio, un codice identificativo per indicare da quale database provenisse, se fosse un duplicato, il primo autore, l'anno di pubblicazione, il titolo, la *reference* ed il link all'*abstract*. Sono state riportate, altresì, nome del primo revisore, le ragioni dell'esclusione e note utili ai fini della ricerca.

Al primo *screening*, condotto da tre ricercatori *junior* (AP, GF, DA) basato essenzialmente sul titolo e sull'*abstract*, è seguita una seconda valutazione dei *full text* condotta da tre ricercatori *junior* (AP, GF, DA) in doppio cieco. I conflitti sono stati risolti da un ricercatore *senior* (AF).

La strategia di ricerca ha prodotto complessivamente 4588 risultati. Dalla prima valutazione sono stati esclusi 4235 record, fondamentalmente per i seguenti motivi: informazioni non sufficienti su nessuno degli aspetti in esame (83), nessuna rilevanza con la condizione oggetto della valutazione (547), nessuna rilevanza con la tecnologia oggetto della valutazione (1613), tipologia di studio non rilevante (1992). In definitiva, sono stati inclusi dopo il primo *screening* un totale di 374 studi, i quali sono stati suddivisi nei domini CUR (117), TEC (41), ORG (73), SAF/EFF (116) ed ECO (27); alcuni studi sono stati inclusi in più di un dominio. Parallelamente è stata condotta una ricerca manuale delle principali linee guida, utile per un ulteriore inquadramento dell'argomento oggetto di analisi, mentre 19 lavori sono stati condivisi dall'azienda. In definitiva, dopo il secondo *screening*, sono stati inclusi in base ai criteri di inclusione predefiniti, un totale di 74 studi, i quali sono stati suddivisi nei domini CUR (13), TEC (13), ORG (4), SAF/EFF (30) ed ECO (14).

Figura 1 PRISMA model. Diagramma esemplificativo della fase di revisione di letteratura



## Descrizione del problema clinico e gestione corrente della patologia

### Condizione target e cause della patologia

La malattia renale cronica (MRC) è una patologia causata dal cambiamento della funzione e/o della struttura del rene. Caratteristica peculiare di tale patologia è la sua lenta e progressiva evoluzione e la sua irreversibilità (Li P.K. e Ma T.K., 2017).

Quando i reni non funzionano correttamente le sostanze di scarto tendono ad accumularsi nel sangue, provocando uno stato di intossicazione e di squilibrio che possono causare importanti problemi di salute. Se la diagnosi avviene nelle fasi iniziali, le cure possono rallentare e anche prevenire il peggioramento della malattia. Quando l'MRC ha raggiunto il suo stadio più avanzato, ovvero l'insufficienza renale cronica (IRC), è necessario intervenire con il trapianto di rene o, nell'impossibilità o nell'attesa di quest'ultimo, con la dialisi (Istituto Superiore di Sanità, 2021).

In accordo alle linee guida del gruppo di orientamento internazionale Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) la diagnosi della MRC viene effettuata se il paziente manifesta una funzione renale alterata per più di 3 mesi ed è classificata in 5 stadi di crescente gravità (Figura 2) (Documento indirizzo MRC Ministero Salute, 2020).

**Figura 2** Prognosi delle MRC secondo i parametri VFR e albuminuria (KDIGO, 2012)

**Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category**

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk;

La classificazione della MRC si basa sulla combinazione di due parametri distinti: la velocità stimata di filtrazione glomerulare (VFG; in inglese, *estimated glomerula filtration rate* - eGFR) ed il livello di albuminuria. Più nel dettaglio, con una VFG inferiore a 60 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup> per più di 3 mesi i pazienti presentano una funzionalità renale compromessa; al diminuire delle misurazioni di VFG aumenta la gravità del danno renale. I pazienti con esordio precoce della malattia (stadio

1-2) hanno livelli normali o lievi di VFG (da 60 a  $\geq 90$  mL/min per  $1,73 \text{ m}^2$ ). I pazienti con stadio 3a-3b hanno livelli di VFG diminuiti da lievi a moderati (rispettivamente 45-59 mL/min per  $1,73 \text{ m}^2$ ). Livelli fortemente diminuiti di VFG (15-29 a  $\leq 15$  mL/min per  $1,73 \text{ m}^2$ , rispettivamente), sono indicativi di stadi avanzati della malattia ed IRC (stadio 4-5) (Evans M. et al., 2021).

La classificazione comprende anche tre livelli di albuminuria. I pazienti con un rapporto albumina-creatinina (RAC) tra 3 e 30 mg/mmol sono classificati come aventi microalbuminuria, con rischio moderato di esiti avversi. Diversamente, quelli con RAC superiore a 30 mg/mmol sono classificati come aventi macroalbuminuria e sono gravemente a rischio di sviluppare eventi avversi. L'inclusione del grado di albuminuria nella classificazione MRC è giustificata come un modo per stimare il rischio di progressione della disfunzione renale (Evans M. et al., 2021).

Il motivo per cui sono presi in considerazione i due indicatori VFG e albuminuria è che la loro variazione comporta eventi avversi diversi, ma la combinazione di entrambi aumenta ulteriormente la pericolosità della patologia (Evans M. et al., 2021).

## Rischi e Sintomatologia

La MRC è una malattia complessa e caratterizzata da comorbidità, che possono contribuire all'accelerazione della progressione della malattia e al rischio di morbidità cardiovascolare (Evans M. et al., 2021).

I fattori che aumentano il rischio di sviluppare la MRC sono (Istituto Superiore di Sanità, 2021):

- Pressione arteriosa alta (ipertensione);
- Diabete;
- Malattie cardiovascolari;
- Calcoli renali (o calcolosi renale);
- Ingrossamento della prostata (o iperplasia prostatica benigna);
- Disturbi del sistema immunitario (ad esempio, lupus e sclerodermia);
- Familiari con malattie renali (familiarità);
- Uso prolungato di farmaci potenzialmente tossici per i reni (nefrotossici), come litio o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Nelle fasi iniziali della MRC, generalmente, non compaiono sintomi evidenti, in quanto l'organismo è in grado di compensare la perdita di funzionamento del rene. Di fatto, in questa prima fase, solo un esame del sangue o delle urine può mettere in evidenza un possibile problema renale. Al contrario, con il progredire della malattia, il carico clinico della MRC aumenta e possono verificarsi complicanze più o meno severe, con un conseguente avanzamento verso gli stadi 4-5 (Evans et al., 2021).

Le manifestazioni dei disturbi includono (Istituto Superiore di Sanità, 2021):

- Stanchezza;
- Difficoltà di concentrazione;
- Perdita di peso e minor appetito;
- Disturbi del sonno;
- Contratture e crampi muscolari;
- Gonfiore a livello di caviglie, piedi o mani, a causa della ritenzione idrica (edema);

- Affanno, se i liquidi si accumulano nei polmoni (edema polmonare);
- Pelle secca e prurito;
- Necessità di urinare più spesso, soprattutto la notte;
- Presenza di sangue nelle urine;
- Malessere generale e mal di testa;
- Disfunzione erettile nell'uomo.

Negli stadi 4-5, un ulteriore deterioramento della funzione renale provoca ipertrofia tubolare e glomerulare, sclerosi e fibrosi, portando ad una significativa riduzione di VFG, estrema albuminuria ed insufficienza renale. Con il progredire della malattia, il rischio di malattie cardiovascolari aumenta notevolmente; infatti, il 50% dei pazienti con MRC in stadio 4-5 presentano malattie cardiovascolari. L'effetto renale diretto sulle malattie cardiovascolari è dovuto alla risposta infiammatoria generalizzata, al rimodellamento cardiaco, al restringimento delle arterie e alla calcificazione vascolare, che contribuiscono all'accelerazione dell'invecchiamento vascolare e dei processi aterosclerotici, portando ad infarto miocardico, ictus ed insufficienza cardiaca (IC). Le malattie cardiovascolari aggravano ulteriormente la progressione MRC, comportando ricovero in ospedale e morte (Evans et al., 2021).

Quando la funzione renale è significativamente compromessa si parla di malattia renale allo stadio terminale (*End Stage Renal Disease* – ESRD). Al verificarsi di questa grave condizione, i pazienti possono essere trattati solo con trapianto o dialisi (Evans et al., 2021).

## Caratteristiche della popolazione target

### Prevalenza e mortalità

L'onere globale della malattia renale cronica è aumentato notevolmente negli ultimi anni, in parte attribuito all'aumento di casi globali di Diabete Mellito (DM). È stato stimato che entro il 2030, la MRC diventerà la 13esima principale causa di morte globale (Li P. K. and Ma T. K., 2017). Lo studio condotto da Boris B. et al (2020) ha indagato gli aspetti epidemiologici relativi all'anno 2017 delle MRC a livello globale (GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020): in particolare, nel 2017 sono 1,2 milioni (Confidence Interval, CI: 1,2-1,3) le persone decedute a causa della MRC. Il tasso globale di mortalità, indipendentemente dall'età, è aumentato del 41,5% (CI: 35,2-46,5) nel periodo 1990-2017. Inoltre, nel 2017 si contavano 697,5 milioni (CI: 649,2-752) di casi con MRC indipendentemente dallo stadio della patologia, pari ad una prevalenza globale di 9,1% (CI: 8,5-9,8). In particolare, la prevalenza della popolazione con MRC negli stadi 1-2 è pari al 5% (CI: 4,5-5,5), nello stadio 3 è pari al 3,9% (CI: 3,5-4,3), nello stadio 4 è pari allo 0,16% (CI: 0,13-0,19), infine per lo stadio 5 è pari allo 0,07% (CI: 0,06-0,08). Infine, i pazienti sottoposti a dialisi sono pari allo 0,041% (CI: 0,037-0,044), mentre quelli sottoposti al trapianto di rene sono pari allo 0,011% (CI: 0,01-0,012).

Un'ulteriore suddivisione vede la popolazione suddivisa in fasce di età: la prevalenza standardizzata per età della popolazione con MRC è pari a 1,29 (CI: 1,28-1,3) volte maggiore nelle donne (9,5% [8,8- 10,2]) rispetto agli uomini (7,3% [6,8-7,9]). L'incidenza globale standardizzata per età del trattamento di dialisi e trapianto di rene è pari a 1,47 (CI: 1,46-1,48) tra gli uomini (13,7

[12,6-14,9] per 100.000 abitanti) rispetto alle donne (8,6 [7,9-9,3] per 100.000 abitanti). Il tasso globale di mortalità per MRC standardizzato per età è di 1,39 (1,3-1,45) volte maggiore tra gli uomini (18,9 [17,9-9,5] per 100.000 abitanti) rispetto a quello delle donne (13,6 [13,3-14] per 100.000 abitanti).

## La Malattia Renale Cronica in Europa

Nello studio condotto da Boris B. et al (2020) sono indicati gli aspetti epidemiologici relativi all'anno 2017 delle MRC al livello europeo (GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020). Nella Tabella seguente sono riportati i dati relativi alla prevalenza e alla mortalità dei pazienti affetti da MRC nei paesi europei. Dall'analisi dei dati è possibile evidenziare che il paese europeo con il più alto tasso di prevalenza per le MRC è la Germania (90,47 per 100.000 abitanti), mentre Malta è il paese europeo con il più basso tasso di prevalenza (0,45 per 100.000 abitanti).

**Tabella 3** Dati relativi alla prevalenza e alla mortalità in Europa delle MRC (Boris B. et al, 2020)

Paese	Prevalenza (n)	Prevalenza (per 100.000 abitanti)	Mortalità (n)
Albania	272.017	2,72	363
Andorra	6.496	0,06	6
Austria	857.140	8,57	2.754
Belgio	1.101.945	11,02	2.097
Bielorussia	1.558.671	15,59	485
Bosnia ed Herzegovina	427.229	4,27	604
Bulgaria	981.339	9,81	1.447
Cipro	107.744	1,08	256
Croazia	562.778	5,63	829
Danimarca	552.944	5,53	968
Estonia	258.859	2,59	268
Finlandia	563.542	5,64	569
Francia	6.077.964	60,78	9.279
Germania	9.046.875	90,47	26.754
Grecia	1.097.180	10,97	3.582
Irlanda	394.543	3,95	579
Islanda	25.097	0,25	27
Israele	654.367	6,54	2.242
<b>Italia</b>	<b>6.163.048</b>	<b>61,63</b>	<b>14.292</b>
Lettonia	386.621	3,87	259
Lituania	533.970	5,34	253
Lussemburgo	52.621	0,53	85
Macedonia del Nord	253.249	2,53	309
Malta	45.196	0,45	94
Moldavia	587.124	5,87	207
Montenegro	71.678	0,72	127
Norvegia	463.455	4,63	590
Paesi Bassi	1.714.351	17,14	2.683

<b>Polonia</b>	4.335.349	43,35	3.442
<b>Portogallo</b>	1.168.749	11,69	3.109
<b>Regno Unito</b>	5.636.676	56,37	6.766
<b>Repubblica Ceca</b>	1.378.623	13,79	1.257
<b>Romania</b>	2.313.736	23,14	3.043
<b>Russia</b>	26.981.655	269,82	11.361
<b>Serbia</b>	1.142.513	11,43	2.386
<b>Slovacchia</b>	623.048	6,23	713
<b>Slovenia</b>	266.527	2,67	213
<b>Spagna</b>	4.233.637	42,34	10.605
<b>Svezia</b>	1.128.448	11,28	1.461
<b>Svizzera</b>	841.113	8,41	1.558
<b>Ukraine</b>	7.843.270	78,43	2.900
<b>Ungheria</b>	1.323.316	13,23	1.553
<b>Europa</b>	<b>94.034.703</b>	<b>940,35</b>	<b>122.375</b>

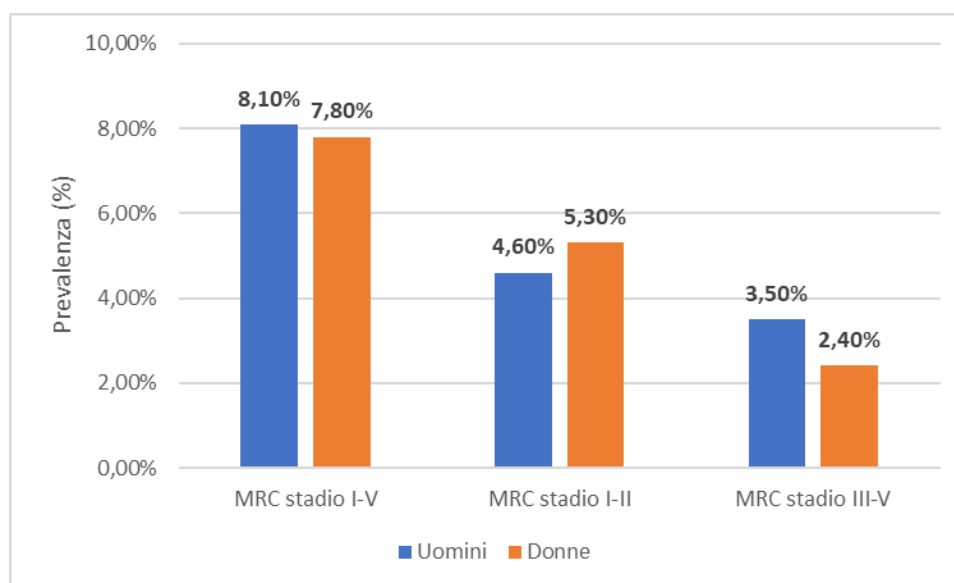
### La Malattia Renale Cronica in Italia

In Italia, gli studi epidemiologici riguardanti le MRC nella popolazione generale sono lo studio GUBBIO e lo studio INCIPE, entrambi eseguiti in aree limitate del Paese (De Nicola L., Minutolo R. et al, 2011). Lo studio GUBBIO, il quale è stato condotto su 4.574 soggetti di età 18-95 anni e residenti nel Paese umbro negli anni 1988-1992, ha evidenziato una prevalenza di MRC stadio 3-5 del 5.7% degli uomini e del 6.2% delle donne. Tale studio presenta dei significativi limiti: l'area in cui è stato effettuato il campionamento (Gubbio) ha caratteristiche rurali rispetto alla realtà nazionale. Lo studio INCIPE è stato condotto su 3.629 pazienti di età  $\geq 40$  anni e selezionati in modo random a partire dalle liste di 62 Medici di Medicina Generale della Regione Veneto. La prevalenza di MRC (stadio 1-4) è pari a 12,7%.

L'epidemiologia della MRC a livello nazionale è in corso di valutazione mediante lo studio lo studio CARHES (Cardiovascular risk in Renal patients of the Health Examination Survey) realizzato dalla Società Italiana di Nefrologia. Scopo dello studio è quello di valutare la diffusione della MRC e delle complicanze ad essa correlate in un campione rappresentativo della popolazione italiana di età compresa tra i 35 e i 79 anni (n= 9.020 persone). I risultati preliminari su circa metà del campione previsto mostrano una prevalenza di MRC minore rispetto ad altre realtà europee ed extraeuropee. Con il completamento dello studio sarà possibile verificare la stima della MRC e approfondire la descrizione delle caratteristiche dei soggetti con MRC (De Nicola L., Minutolo R. et al., 2011).



**Figura 3** Dati preliminari dello studio CARHES sulla prevalenza della MRC in Italia (N1=1.786 uomini e N2=1.773 donne) (De Nicola L., Minutolo R. et al., 2011)



In Figura 3 è riportata la stadiazione della MRC, da cui si evince una maggiore prevalenza negli stadi I e II rispetto agli stadi III-V (63% e 37%, rispettivamente, dei soggetti con MRC). In questa fase preliminare di analisi non sono state riscontrate differenze significative nella prevalenza di MRC tra le tre macro-aree geografiche (Nord: 7,3% e 7,8%, Centro: 7,7% e 8,4%, Sud e Isole: 9,2% e 7,4% rispettivamente negli uomini e nelle donne).

Nelle tabelle seguenti sono riportati i dati del Registro Italiano di Dialisi e Trapianto (RIDT) pubblicato nel 2021 e relativi all'anno 2019. In tale registro sono indicati dati epidemiologici relativi alle MRC ed una distinzione tra le due modalità di dialisi: emodialisi (HD) vs dialisi peritoneale (PD) in Italia. Tuttavia, occorre precisare che i dati di incidenza e prevalenza riportati fanno riferimento all'intera popolazione affetta da malattie croniche renali in Italia, senza considerare la tipologia di trattamento (es. Trapianto di rene, dialisi peritoneale, emodialisi) a cui sono sottoposti. Più nel dettaglio, come riportato dalla Tabella 4, nel 2017 le Marche sono state la regione italiana con il più alto tasso di incidenza, pari a 28,8 per 100.000 abitanti; al contrario, l'Alto-Adige è stata la regione con il più basso livello di incidenza, riportando un valore pari a 11,3 per 100.000 abitanti. Dalla tabella si evince inoltre che la regione italiana con il più alto dato di prevalenza è il Friuli-Venezia Giulia, presentando un numero di casi per il 2017 pari a 1.096; al contrario, coerentemente con i dati di incidenza, la regione con il più basso livello di prevalenza è rappresentata dall'Alto-Adige, riportando un numero di casi pari a 593. Infine, riportando un numero di morti per MRC pari a 12,6, le Marche rappresentano la regione con il più alto livello di mortalità; l'Alto-Adige, con un dato di mortalità pari a 7,7, è la regione con il più basso livello di mortalità per MRC. Il RIDT riporta inoltre, per le varie regioni italiane, la percentuale di utilizzo dei possibili trattamenti per le MRC di stadio 4-5, ovvero l'HD, la PD ed il trapianto di rene. Nello specifico, come riportato dalla Tabella 5, si evince nell'intero contesto italiano un alto livello di omogeneità rispetto le percentuali di utilizzo, riportando una complessiva più alta percentuale di utilizzo dell'HD rispetto alla PD ed al trapianto renale (rispettivamente pari a 84,3%, 14,3% e

1,4%). Infine, occorre, a completezza dell'analisi, esplicitare una carenza di dati del RIDT per alcune regioni italiane.

**Tabella 4** Dati di incidenza, prevalenza e mortalità suddivisi per le Regioni Italiane nel 2019 (Registro Italiano di Dialisi e Trapianto, 2021)

Regione	Incidenza (pmp)	Prevalenza (pmp)	Mortalità per RRT (pmp)
Alto Adige	113	593	7,7
Abruzzo	-	-	-
Basilicata	-	-	-
Calabria	131	759	10,4
Campania	-	-	-
Emilia-Romagna	150	703	10,7
Friuli-Venezia Giulia	175	1016	11,9
Lazio	163	852	-
Liguria	168	967	10
Lombardia	163	914	-
Marche	288	769	12,6
Molise	-	-	-
Piemonte	169	708	11,7
Puglia	133	897	8,7
Sardegna	-	-	-
Sicilia	189	900	-
Toscana	-	-	-
Trentino	128	484	9,9
Umbria	-	-	-
Valle d'Aosta	-	-	-
Veneto	124	579	11,1
<b>Italia</b>	<b>162</b>	<b>811</b>	<b>10,8</b>

Pmp: per milione di popolazione  
RRT: terapia renale sostitutiva

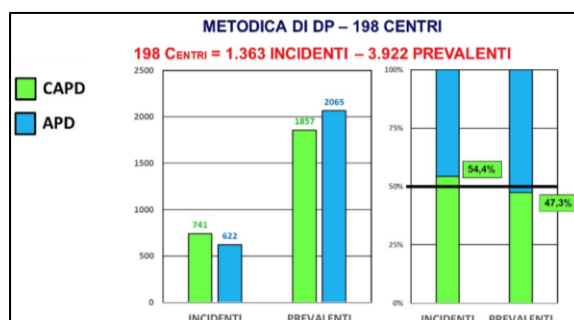
**Tabella 5** Distribuzione di primo trattamento nei pazienti incidenti per Regioni Italiane nel 2019 (Registro Italiano di Dialisi e Trapianto, 2021)

Regione	Emodialisi (HD) (%)	Dialisi peritoneale (PD) (%)	Trapianto renale (TX) (%)
Alto Adige	92,2	7,8	-
Abruzzo	-	-	-
Basilicata	-	-	-
Calabria	95,6	4,0	0,4
Campania	-	-	-
Emilia-Romagna	82,7	15,8	1,5
Friuli-Venezia Giulia	79,6	18,5	1,9
Lazio	88,6	11,4	-
Liguria	93,4	6,3	0,4
Lombardia	81,6	16,6	1,8
Marche	80,5	18,6	0,9
Molise	-	-	-
Piemonte	78,3	17,9	3,9
Puglia	88,5	8,6	2,9
Sardegna	-	-	-
Sicilia	93,0	7,0	-
Toscana	-	-	-
Trentino	68,6	31,4	-
Umbria	-	-	-
Valle d'Aosta	-	-	-
Veneto	74,1	24,7	1,2
<b>Italia</b>	<b>84,3</b>	<b>14,3</b>	<b>1,4</b>

Il 7° censimento del GPDP-SIN 2019 di (Neri et al., 2022) ha permesso altresì di indagare gli aspetti epidemiologici della patologia attraverso l'analisi di real world data. Nel dettaglio, l'indagine epidemiologica è stata condotta dal Gruppo di Progetto della Dialisi Peritoneale della Società Italiana di Nefrologia relativamente all'anno 2019. Il progetto ha visto il coinvolgimento di 237 centri, di cui hanno dato riscontro 197 (83,5%).

Complessivamente i pazienti in trattamento in dialisi peritoneale al 31/12/2019 sono risultati essere pari a 3.922, di cui 1.857 in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) e 2.065 in dialisi peritoneale automatizzata (APD) (Figura 4).

**Figura 4** Numero di pazienti incidenti e prevalenti nel 2019 (Neri L. et al., 2022)



Considerando solo i 186 Centri che hanno fornito dati completi per il trattamento di HD, i pazienti che hanno iniziato la PD sono stati 1.272 (più nel dettaglio 689 in CAPD e 583 in APD), mentre 4.582 pazienti hanno iniziato un trattamento di HD. Dall'analisi degli stessi centri è stato altresì possibile definire come al 31/12/2019 i pazienti in trattamento in PD ed in HD sono stati rispettivamente pari a 3.613 (di cui 1.685 in CAPD e 1.928 in APD) e 18.671 (Figura 5).

**Figura 5** Incidenza e prevalenza della DP nel 2019 in tutti i Centri (1° trattamento) in valori assoluti nei Centri con dati disponibili anche per la HD in valori percentuali (7° censimento del GDPD-SIN 2019)

198 CENTRI - PAZIENTI CENSITI			
PAZIENTI	DP	HD	
INCIDENTI	1.363	4.623 (188 Centri)	
PREVALENTI	3.922	18.812 (189 Centri)	

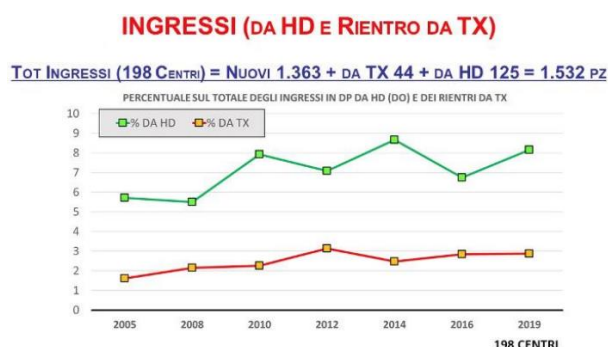
CENTRI			
198 CENSITI CON DATI DP			
- 110 CENSIMENTO 2.0			
- 88 CENSIMENTO «TRADIZIONALE»			
193 CENTRI PRESENTI ANCHE NEL 2016			
186 CENTRI CON DATI HD 2019			
177 CENTRI CON DATI HD 2019 / 2016			

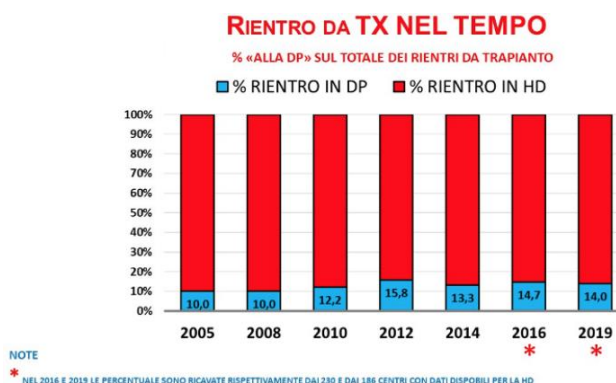
186 CENTRI DP CON DATI COMPLETI PER HD			
PAZIENTI	DP	HD	%
INCIDENTI	1.272	4.582	21,7
PREVALENTI	3.613	18.671	16,2

All'interno del report è stato altresì indagato nel dettaglio la percentuale di pazienti soggetti ad uno "switch" di trattamento. Nel dettaglio, è stato riportato che sono entrati in PD 125 pazienti (8,2% degli ingressi) provenienti dalla HD e 44 pazienti (2,9% degli ingressi) provenienti dal trapianto, per un totale di 1.532 pazienti (Figura 6). Considerando tutti i pazienti rientrati dal trapianto in dialisi, la percentuale di quelli che rientrano in PD rimane significativamente inferiore e stabile al 14,0%.

**Figura 7** Percentuale sul totale degli ingressi in DP di pazienti provenienti dalla HD e dal TX in tutti i Centri censiti (198 per il 2019) (7° censimento del GDPD-SIN 2019)



**Figura 6** Rientro in dialisi da trapianto. Percentuali di pazienti che hanno ripreso la dialisi in DP ed in HD negli anni dei Censimenti (7° censimento del GDPD-SIN 2019)



## Diagnosi, Trattamento e Terapia

### Diagnosi

Controlli periodici regolari della funzionalità renale andrebbero sempre eseguiti se sono presenti uno, o più, fattori che aumentano il rischio di sviluppare la malattia. Come indicato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), i primi esami da eseguire per diagnosticare l'insufficienza renale consistono in:

- Misurazione del dosaggio della creatinina nel sangue (creatininemia): da tale esame si deriva la VFG;
- Esame delle urine: tale esame permette di verificare la presenza di sangue (ematuria) o di proteine (proteinuria o albuminuria se la proteina misurata è, in particolare, l'albumina) nelle urine;
- Dosaggio dell'urea (azotemia) e dell'acido urico (uricemia) nel sangue: l'analisi di tali parametri è utile in quanto i loro livelli tendono ad aumentare in caso di ridotto funzionamento dei reni.

Per valutare la struttura e le dimensioni dei reni e delle vie urinarie, il medico potrebbe ritenere utili anche delle indagini strumentali tra cui (Istituto Superiore di Sanità, 2021):

- Ecografia;
- Tomografia assiale computerizzata (TAC);
- Risonanza magnetica (RM);
- Biopsia renale.

### Trattamento e terapia

Ad oggi non esiste una terapia per guarire dall'IRC. Una corretta terapia, tuttavia, può rallentare o anche impedire il peggioramento limitando i disagi per il paziente (Istituto Superiore di Sanità, 2021).

L' MRC, essendo una malattia complessa, il trattamento richiede un approccio multidisciplinare che utilizza sia trattamenti non farmacologici, come ad esempio i trattamenti nutrizionali riportati nel lavoro di Cupisti A., & Trapianti, 2018., sia interventi farmacologici, come farmaci antipertensivi e ipoglicemizzanti. Le complicanze associate alla MRC possono contribuire anche all'accelerazione della progressione della malattia e al rischio di morbilità cardiovascolare. Di fatto, per quest'ultima la KDIGO raccomanda la gestione attiva dei lipidi e il controllo della pressione sanguigna. Nei primi stadi MRC 1 e 2, farmaci utilizzati per l'ipercolesterolemia come le statine sono raccomandati per tutti i pazienti sopra i 50 anni, mentre nello stadio 3 e negli stadi avanzati della malattia, consigliano una combinazione di statine con il farmaco ezetimibe. La gestione dell'ipertensione include una pressione arteriosa target inferiore a 140/90 mmHg per i pazienti con MRC e ipertensione inferiore a 130/80 mmHg per i pazienti con MRC e albuminuria, insieme alle terapie di abbassamento della pressione sanguigna e agli agenti bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) (Evans et al., 2021).

Le linee guida di KDIGO raccomandano che i pazienti con MRC siano riferiti ad un nefrologo quando l'VFG scende al di sotto dei 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (stadio 4) e/o l'urina aumenta al di sopra di 300 mg per 24 ore (stadio 3a). Il rinvio al nefrologo è importante al fine di valutare e pianificare tempestivamente un'adeguata terapia sostitutiva renale e/o un eventuale trapianto.

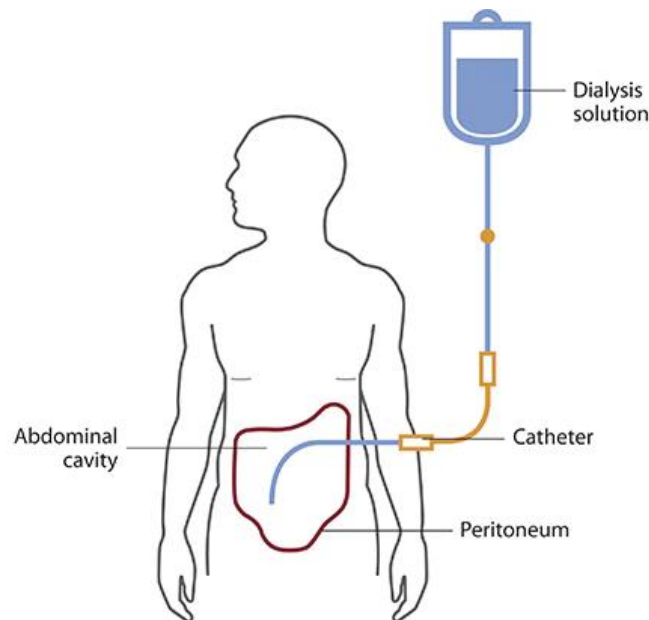
Ad oggi, nella pratica corrente, il trapianto di rene è considerato la terapia ottimale per l'ESRD. Tuttavia, in assenza della possibilità di eseguire il trapianto, la pratica clinica prevede l'utilizzo di terapie alternative, tra cui l'HD e la PD. La decisione di cominciare la dialisi è basata sulla presenza di sintomi, tra cui encefalopatia, pericardite e pleurite dovuta da uremia severa. L'inizio della dialisi dovrebbe essere individualizzato e considerato quando i pazienti hanno segni o sintomi uremici (per esempio, nausea, vomito, scarso appetito, gusto metallico, strofinare pericardico o versamento, astenia, o stato mentale alterato), anomalie elettrolitiche (iperkaliemia o acidosi metabolica), o sovraccarico di volume (ad esempio, polmonare o edema degli arti inferiori) refrattario alla terapia. Ad ogni modo, i pazienti partecipano attivamente alla scelta della modalità di trattamento (Chen, T. K., Knicely, D. H., & Grams, M. E., 2019).

## Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia

### La dialisi peritoneale (PD)

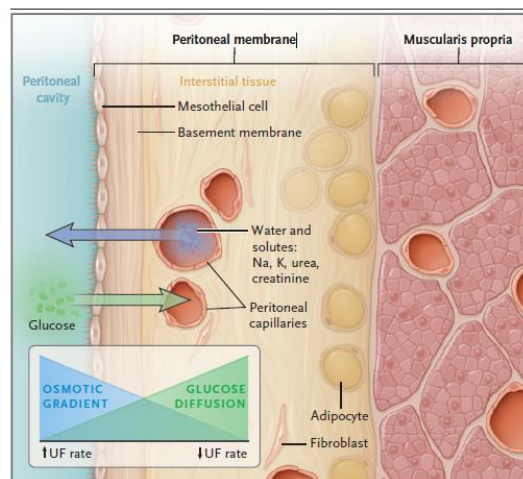
La dialisi peritoneale (PD) è uno dei principali trattamenti dialitici che consentono di rimuovere sostanze di scarto e liquidi in eccesso dal sangue. In particolare, la PD è una terapia sostitutiva renale basata sull'infusione di una soluzione sterile (dialisato) nella cavità peritoneale attraverso un catetere precedentemente impiantato chirurgicamente, e prevede la rimozione di soluti e acqua utilizzando la membrana peritoneale come superficie di scambio: tale membrana prende il nome di peritoneo. Essendo in contatto con i capillari del peritoneo, la soluzione consente il trasporto dei soluti per diffusione e la perdita di acqua per ultrafiltrazione osmotica, essendo quest'ultima iperosmolare rispetto al plasma grazie all'aggiunta di agenti osmotici (più comunemente glucosio) (Andreoli e Totoli, 2020).

**Figura 8** Dialisi peritoneale (<https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/peritoneal-dialysis>)



Di fatto, quando il sangue presente all'interno dei capillari peritoneali entra in contatto con il dialisato, i soluti presenti al suo interno diffondono all'interno del liquido di dialisi. Il gradiente osmotico creato dal glucosio presente nel dialisato determina l'ultrafiltrazione (UF) dell'acqua dal sangue al dialisato. Nel tempo, il glucosio diffonde dal dialisato ai capillari peritoneali, portando alla dissipazione del gradiente osmotico e rallentando la velocità di ultrafiltrazione (Figura 9) (Teitelbaum, 2021). Attraverso tale processo di scambio è possibile sottrarre scorie e liquidi in eccesso dal sangue, i quali, passando nella soluzione di dialisi, saranno successivamente rimossi dal corpo tramite l'utilizzo di un catetere in gomma silconica a singolo lume precedentemente impiantato all'interno della cavità addominale.

Figura 9 Fisiologia della dialisi peritoneale (Teitelbaum, 2021)



Nell'ambito della terapia sostitutiva renale, è possibile individuare i seguenti vantaggi per il trattamento di PD (Wańkowicz, 2009):

- Assenza di stress emodinamico;
- Migliore trattamento delle aritmie rispetto alla HD (grazie alla natura continua della dialisi);
- Possibilità di controllare l'anemia;
- Conservazione della funzione renale residua più a lungo rispetto all'HD;
- Possibilità di effettuare il trattamento nel setting assistenziale domiciliare;
- Minori requisiti dietetici rispetto all'HD.

In letteratura, l'utilizzo del trattamento di PD presenta alcune controindicazioni cliniche, quali (Andreoli e Totoli, 2020):

- Perdita della funzione peritoneale;
- Aderenze che limitano il flusso di dializzato;
- Difetti della parete addominale che impediscono una dialisi efficace o che aumentano il rischio di infezioni (p. es., un'ernia inguinale o diaframmatica irreparabile, una vescica ectopica);
- Ripetuti interventi chirurgici a livello addominale che hanno determinato una riduzione della superficie del peritoneo.

A tali controindicazioni si affiancano degli impedimenti legati alla storia clinica del paziente riportati in tabella 6, assieme alle relative potenziali soluzioni:



**Tabella 6** Impedimenti percepiti alla dialisi peritoneale e potenziali soluzioni (Nostra elaborazione da Teitelbaum, 2021)

Impedimenti all'esecuzione del trattamento di PD	Potenziale soluzione
Obesità patologica	Uso di un catetere presternale
Malattia renale policistica	Utilizzo di scambi frequenti a basso volume (ad esempio attraverso l'APD)
Presenza di una stomia	Uso di un sistema di cateteri esteso (ad esempio un catetere presternale per posizionare il sito di uscita lontano dalla stomia)
Grave compromissione cognitiva o fisica del paziente	Esecuzione della dialisi peritoneale con l'aiuto di un caregiver
Presenza di un ambiente non sufficientemente pulito in cui poter eseguire gli scambi	Necessità di condizioni igieniche personali e dell'ambiente adeguate

## Le principali modalità di dialisi peritoneale

Le principali modalità con cui poter eseguire il trattamento di PD sono:

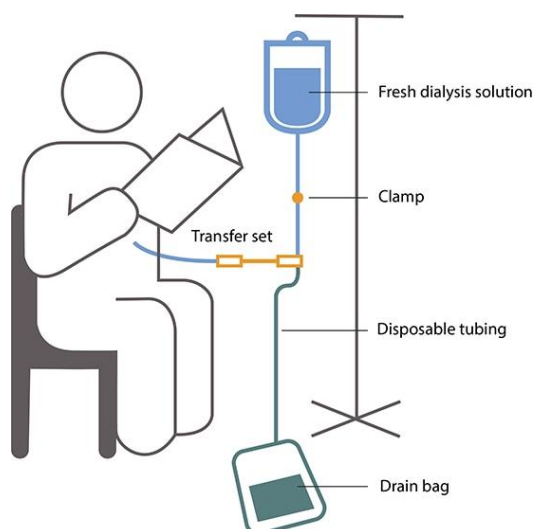
- La dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD);
- La dialisi peritoneale automatizzata (APD).

Per entrambe le metodiche il trattamento di base è lo stesso, tuttavia variano il numero degli scambi a cui il paziente viene sottoposto e le modalità con cui essi possono avvenire (manualmente oppure attraverso un dispositivo automatico) (<https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/peritoneal-dialysis>).

### Dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD)

La CAPD è una delle due principali modalità di trattamento di PD, la cui peculiarità risiede nell'utilizzo della gravità per permettere lo scambio tra la vecchia soluzione di dialisi e la nuova soluzione. Più nel dettaglio, la CAPD prevede l'utilizzo di una nuova sacca di soluzione di dialisi agganciata ad un'asta per flebo che, usando la gravità, permette alla soluzione di raggiungere l'addome del paziente attraverso il catetere peritoneale. Al tempo stesso, per poter drenare la soluzione utilizzata nella cavità peritoneale, una sacca di drenaggio deve essere posizionata sul pavimento. Dopo il completamento del ciclo, il sistema viene scollegato dal catetere peritoneale ed il paziente può muoversi liberamente. Il processo di CAPD avviene da 1 a 4 volte al giorno e ogni scambio ha una durata di circa 20 minuti (<https://mykidneyjourney.baxter.ch/it/esplora-le-opzioni-terapeutiche>).

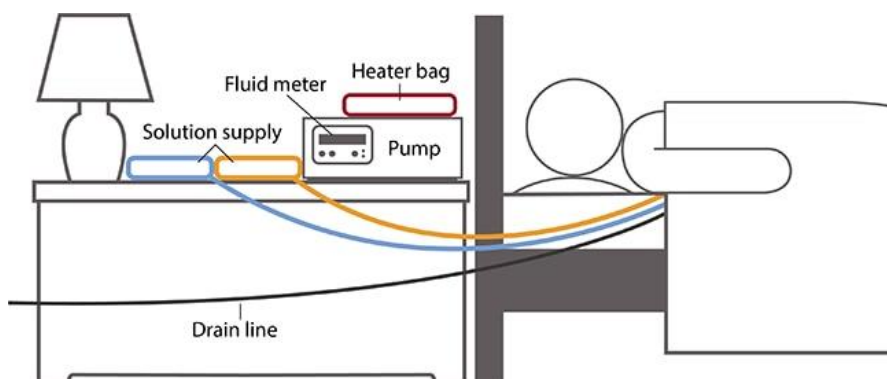
**Figura 10** Modalità di esecuzione di uno scambio CAPD (<https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/peritoneal-dialysis>)



### Dialisi peritoneale automatizzata (APD)

Al contrario della CAPD, la APD permette di eseguire gli scambi di dialisi attraverso un dispositivo automatico, che prende il nome di *cycler*. (<https://mykidneyjourney.baxter.ch/it/esplora-le-opzioni-terapeutiche>). Prima di ogni trattamento, il *cycler* APD viene dotato di un set che lo collega a 10-15 litri di soluzione di dialisi pulita. Successivamente il set del *cycler* viene collegato al catetere. Il *cycler*, durante il processo di scambio, ha il compito di controllare il movimento della soluzione di dialisi nell'addome del paziente, di drenare la soluzione di dialisi utilizzata dal corpo e di sostituirla con una nuova soluzione ad intervalli regolari. Il trattamento APD prevede generalmente scambi notturni (della durata variabile tra le 8 e le 12 ore), consentendo al paziente di poter continuare a svolgere le normali attività durante il giorno.

**Figura 11** Modalità di esecuzione di uno scambio APD notturno tramite il *cycler* (<https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/peritoneal-dialysis>)



L'ADP può essere suddivisa in ulteriori sottocategorie, la cui descrizione è riportata nella tabella sottostante (Tabella 7).

**Tabella 7** Tipologia di dialisi peritoneale automatizzata (Teitelbaum, 2021)

Tipologia	Descrizione
Dialisi peritoneale automatizzata (APD)	Utilizzo del cyclor per eseguire un certo numero di scambi per un periodo di diverse ore
Dialisi peritoneale intermittente notturna (NIPD)	APD eseguita esclusivamente di notte, durante il giorno il liquido nella cavità peritoneale non è presente (indicata per pazienti con una sostanziale funzione renale residua)
Dialisi peritoneale a ciclo continuo (CCPD)	APD notturna in aggiunta ad una instillazione finale di fluido nella cavità peritoneale, che vi rimane durante il giorno; eseguita con o senza un ulteriore scambio di fluido nel corso della giornata (indicata per i pazienti con una deteriorata funzione renale residua)

## Il trattamento di dialisi peritoneale nel contesto italiano

Nel contesto italiano, i dispositivi che permettono lo svolgimento del trattamento di PD in modalità APD sono i seguenti sistemi:

- Homechoice Claria (Baxter Healthcare);
- SleepSafe System (Fresenius Medical Care).

Nella Tabella 8 di seguito sono riportati maggiori dettagli circa le principali caratteristiche dei sistemi sopra definiti.

**Tabella 8** Principali caratteristiche dei sistemi che permettono lo svolgimento di PD in modalità APD (<https://www.baxteritalia.it/it/healthcare-professionals/renal-care/homechoice-claria-sharesource-renal-care>, <https://www.freseniusmedicalcare.it/it/professionis>)

Nome del prodotto (Produttore)	Caratteristiche principali
<p><b>HomeChoice Claria</b> (Baxter Healthcare Corporation)</p>	<p>Il sistema di dialisi peritoneale automatizzata (APD) HomeChoice Claria fornisce il controllo automatico degli scambi di soluzioni di dialisi nel trattamento di dialisi peritoneale dei pazienti nefropatici sia pediatrici sia adulti ed è costituita dai seguenti componenti principali (<a href="https://www.baxteritalia.it/it/healthcare-professionals/renal-care/homechoice-claria-sharesource-renal-care">https://www.baxteritalia.it/it/healthcare-professionals/renal-care/homechoice-claria-sharesource-renal-care</a>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclor Homechoice Claria;</li> <li>• Set Homechoice;</li> <li>• Piattaforma di connettività su Web Sharesource.</li> </ul> <p>Il cyclor esegue la dialisi peritoneale dirigendo il flusso di soluzione tra le sacche di soluzione, la cassetta del set Homechoice, la cavità peritoneale e l'opzione di scarico scelta. Il dispositivo utilizza, per la gestione degli scambi del fluido di dialisi, un sistema di tipo volumetrico. Tale tecnologia è in grado di simulare la gravità, ed è basata su due piccole camere ed un sistema di valvole integrate nella cassetta del Set Homechoice. Il sistema a cassetta muove la soluzione mediante l'applicazione di pressione pneumatica controllata elettronicamente. I parametri del trattamento, quali volume di soluzione che verrà infusa ed il periodo di tempo per cui la soluzione rimarrà nella cavità peritoneale, sono programmati sul cyclor che esegue il trattamento automaticamente. Inoltre, attraverso la connessione del cyclor con la rete (fornita da un modem cellulare) e tramite la piattaforma di connettività su Web Sharesource, è possibile creare un diretto collegamento tra il sistema Homechoice Claria e il centro di dialisi. Ciò permette ai nefrologi, ai clinici e agli infermieri del centro di dialisi di poter visualizzare e/o modificare da remoto le informazioni di trattamento inviate dal sistema Homechoice Claria, ottimizzando di conseguenza, grazie ad una ridotta interazione manuale da parte del paziente e ad una raccolta e sistematizzazione dei dati clinici del dializzato automaticamente dal sistema, l'efficienza dell'assistenza sanitaria (ad esempio, gli operatori sanitari possono visualizzare in tempo reale l'andamento della terapia dialitica prescritta al paziente, effettuare delle modifiche alla stessa e monitorare l'aderenza terapeutica dei pazienti in trattamento dialitico peritoneale domiciliare, senza che questi ultimi debbano recarsi in clinica).</p> <p>Il set monouso Homechoice è costituito da una cassetta di plastica, una serie di linee di collegamento delle sacche contenenti soluzione di dialisi peritoneale, una linea paziente e una linea di scarico. Le linee sono posizionate su un organizzatore, predisposto per essere agganciato alla macchina, con una sequenza logica ed identificate tramite il codice colore delle clamp. Esistono tre differenti versioni del set monouso Homechoice:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Set standard dotato di 4 linee di rifornimento;</li> <li>• Set standard dotato di 8 linee di rifornimento;</li> <li>• Set pediatrico dotato di 4 linee di rifornimento.</li> </ul> <p>La procedura di connessione deve essere eseguita in maniera asettica. L'apertura e la chiusura delle valvole serve a tracciare il percorso che il fluido deve seguire, le due camere permettono al sistema di misurare i volumi spostati, mentre l'applicazione di una pressione negativa/positiva è alla base della movimentazione del fluido. Nell'Appendice 2 sono riportati, sotto forma di elenco, i sistemi di collegamento che mettono in comunicazione la sacca di soluzione di dialisi peritoneale ed il paziente.</p>

**SleepSafe System**  
(Fresenius Medical Care)

Il sistema è costituito principalmente dal *cycler* SleepSafe harmony ed è utilizzato nell'ambito del trattamento di APD sia ospedaliero sia domiciliare. Il *cycler* consente di combinare in sequenza tempi di sosta brevi e piccoli volumi di infusione con tempi di sosta lunghi e alti volumi di infusione e varie concentrazioni di glucosio, ottimizzando l'ultrafiltrazione (UF) e la clearance durante la seduta dialitica APD.

La connessione automatica delle sacche di soluzione dialitica permette di ridurre al minimo il rischio di contaminazione da contatto; l'unica operazione che il paziente deve eseguire è quella della connessione del catetere prima di iniziare il trattamento. Le sacche di soluzione per dialisi sono identificate dal sistema grazie a un lettore laser interno che legge il codice a barre posto sul connettore della sacca di soluzione. Il riconoscimento automatico delle sacche elimina la possibilità di errore del paziente e garantisce che le sacche prescritte siano effettivamente utilizzate.



## Soluzione per la dialisi peritoneale

Il punto centrale del trattamento di PD è rappresentato dalla soluzione, la quale di fatto è presente in entrambe le principali modalità di trattamento (APD e CAPD). È possibile trovare un breve elenco di soluzioni utilizzate per il trattamento di PD e prodotte dall'azienda Baxter Healthcare nell'Appendice 3.

## Stato regolatorio della tecnologia APD e delle soluzioni per dialisi peritoneale

**Tabella 9** Sintesi delle principali caratteristiche della tecnologia di dialisi peritoneale Baxter Healthcare Corporation e Fresenius Medical Care per APD: HomeChoice Claria cyclers, Piattaforma di connettività su Web Sharesource, Set Homechoice e SleepSafe System

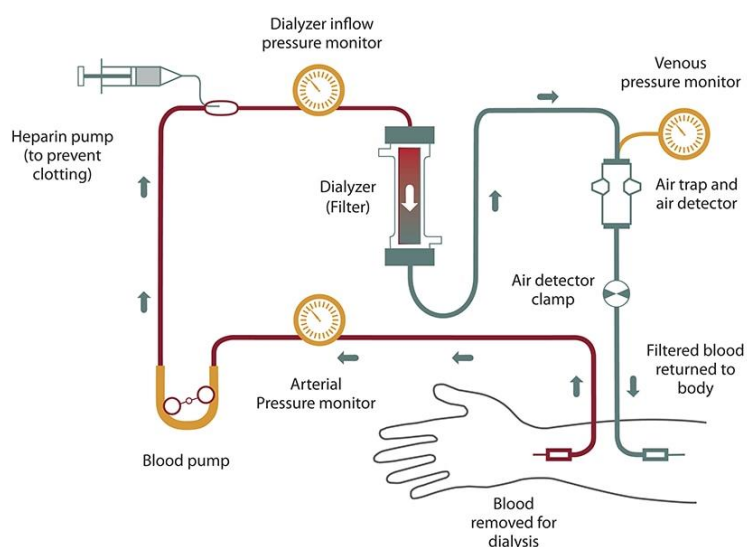
Tecnologia	HomeChoice Claria cyclers per APD (cod. 5C6M40)	Piattaforma di connettività su Web Sharesource (cod. 5CGM01)	Set Homechoice (cod. R5C4478 - R5C4479 - R5C8303)	SleepSafe System
<b>Azienda produttrice</b>	Baxter Healthcare Corporation	Baxter Healthcare Corporation	Baxter Healthcare Corporation	Fresenius Medical Care
<b>Classificazione CND</b>	Z12090101 APPARECCHIATURE PER DIALISI PERITONEALE	Z12099082 STRUMENTAZIONE VARIA PER NEFROLOGIA ED EMODIALISI - COMPONENTI ACCESSORI SOFTWARE	F020280 LINEE PER DIALISI PERITONEALE - ACCESSORI	Z12090101 - APPARECCHIATURE PER DIALISI PERITONEALE
<b>Classe di rischio</b>	Classe IIb	Classe IIb	Classe IIa	Classe IIb
<b>Marchio CE</b>	Si	Si	Si	Si
<b>Approvazione FDA 510(k) Premarket Notification</b>	K201867 Homechoice Claria Apd System, Sharesource Connectivity Platform For Use With The Homechoice Claria Apd System	K201867 Homechoice Claria Apd System, Sharesource Connectivity Platform For Use With The Homechoice Claria Apd System	K201867 Homechoice Claria Apd System, Sharesource Connectivity Platform For Use With The Homechoice Claria Apd System	Non disponibile
<b>Fase del ciclo di vita della tecnologia</b>	Post-market	Post-market	Post-market	Post-market



## Le alternative tecnologiche: l'emodialisi (HD)

Il trattamento di HD comporta il passaggio del sangue del paziente attraverso un sistema chiamato dializzatore o "rene artificiale". In particolare, il dispositivo per HD contiene una membrana semipermeabile (o filtro) che suddivide lo spazio interno in più compartimenti: uno contiene il liquido per la dialisi, l'altro il sangue inviato alla macchina da un catetere (<https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis>). Affinché il sangue del paziente fluisca all'interno del dializzatore, è quindi necessaria la presenza di un accesso vascolare. Durante il trattamento la macchina per la dialisi pompa il sangue attraverso il filtro. Più nel dettaglio, l'HD prevede che il sangue entri da un'estremità del filtro e venga forzato a passare in fibre cave molto sottili, mentre dall'altro lato è presente la soluzione di dialisi che passa nella direzione opposta all'esterno delle fibre (<https://www.kidney.org/atoz/content/hemodialysis#how-does-hemodialysis-work>). In questo modo i prodotti di scarto del sangue possono essere trasferiti nella soluzione di dialisi, mentre il sangue filtrato resta nelle fibre cave e può ritornare verso il corpo del paziente. La soluzione di dialisi contiene acqua e sostanze chimiche che permettono di rimuovere in modo sicuro le scorie, il sale in eccesso e i liquidi dal sangue. Durante il processo, la macchina per la dialisi controlla la pressione sanguigna e la velocità con cui il sangue attraversa il filtro.

**Figura 12** Modalità di esecuzione del trattamento di emodialisi (<https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis>)



È possibile effettuare il trattamento di HD in un centro di dialisi oppure a casa; le differenze tra queste due alternative modalità di somministrazione del trattamento sono indicate all'interno della seguente tabella.



**Tabella 10** Confronto tra dialisi effettuata in un centro di dialisi ed emodialisi domiciliare (HDD) (<https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis>)

	<b>Centro di dialisi</b>	<b>Emodialisi domiciliare (HDD)</b>
<b>Programma</b>	3 trattamenti alla settimana per circa 4 ore ognuno	3-7 trattamenti a settimana Il programma di dialisi può essere scelto affinché si possa adattare allo stile di vita del paziente: <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>emodialisi domiciliare standard</i> (3 volte/week o ogni 2 giorni per 3-5 ore);</li><li>- <i>emodialisi giornaliera breve</i> (5-7 giorni/week per 2-4 ore);</li><li>- <i>emodialisi domiciliare notturna</i> (3-6 volte/week mentre il paziente dorme).</li></ul>
<b>Spostamenti</b>	È possibile svolgere il trattamento in un centro di dialisi	Maggiore libertà di spostamento grazie all'indipendenza dal Centro di dialisi
<b>Macchina/forniture</b>	L'ospedale fornisce sia la macchina sia le forniture	Vengono forniti a casa sia la macchina sia le forniture previste per 2-4 settimane. Potrebbero essere necessari piccoli cambiamenti nella casa del paziente per poter collegare la macchina all'elettricità e all'acqua
<b>Formazione</b>	Il personale ospedaliero darà informazioni al paziente circa i trattamenti, la dieta, i liquidi, le medicine, gli esami di laboratorio, ecc.	Necessaria la presenza di un caregiver. Il corso di formazione deve essere frequentato sia dal paziente sia dal caregiver per poter effettuare l'emodialisi a domicilio. Ad esempio, il paziente e/o il caregiver dovranno essere in grado di impostare, far funzionare e pulire la macchina; inserire gli aghi nell'accesso vascolare; seguire i trattamenti, registrare i dettagli del trattamento per la clinica e inviare i moduli; smaltire i materiali usati in modo sicuro e ordinare le forniture
<b>Dieta e liquidi</b>	Limiti rigorosi sull'assunzione di liquidi, fosforo, sodio e potassio	Meno limiti sui liquidi o sulla dieta, in base alla quantità di emodialisi e agli esami di laboratorio





## Accesso vascolare

Al fine di creare un accesso vascolare che permetta al paziente di essere collegato al dializzatore e poter eseguire il trattamento di HD, è necessario che egli sia sottoposto ad un intervento chirurgico (<https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis>).

Nella tabella di seguito (tabella 11) è riportata la comparazione, attraverso la definizione di una breve descrizione, dei vantaggi e degli svantaggi, delle principali modalità di accesso vascolare utilizzate nella pratica clinica per l'HD.



**Tabella 11** Confronto tra le modalità di accesso vascolare (<https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis>, [https://www.kidney.org/sites/default/files/11-50-0216\\_va.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/11-50-0216_va.pdf); <https://www.area-c54.it/public/il%20catetere%20venoso>)

Accesso vascolare	Descrizione	Vantaggi	Svantaggi
<b>Fistola AV</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Il chirurgo collega un'arteria ad una vena (solitamente nel braccio del paziente)</li><li>- La vena diventa più larga e spessa rendendo più facile il posizionamento degli aghi per la dialisi e permettendo al sangue di uscire e rientrare nel corpo rapidamente</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Può garantire un accesso a lungo termine</li><li>- Non incline alle infezioni</li><li>- Elevato flusso sanguigno</li><li>- Minore probabilità di sviluppare coaguli di sangue</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Prima di poter essere utilizzato è necessaria la guarigione a seguito dell'intervento chirurgico</li><li>- Necessario l'inserimento di aghi per collegare il paziente alla macchina per la dialisi</li></ul>
<b>Protesi AV</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Protesi AV viene creato se il paziente ha problemi alle vene che gli impediscono di avere una fistola AV</li><li>- Per poter creare una protesi AV, il chirurgo usa un tubo artificiale per collegare un'arteria ad una vena</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Elevato flusso sanguigno</li><li>- È possibile utilizzare la protesi AV per la dialisi immediatamente dopo l'intervento</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Durata inferiore a quella di una fistola AV</li><li>- Possibilità di contrarre infezioni</li><li>- Probabilità elevata di avere problemi di coaguli di sangue: coaguli di sangue ripetuti possono bloccare il flusso di sangue attraverso l'innesto e rendere difficile o impossibile la dialisi</li><li>- Necessario l'inserimento di aghi per collegare il paziente alla macchina per la dialisi</li></ul>
<b>Catetere per un accesso temporaneo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Piccolo tubo morbido inserito in una vena del collo, del petto o della gamba vicino all'inguine, come accesso temporaneo</li><li>- Un nefrologo o un radiologo interventista posiziona il catetere venoso mentre il paziente è in ospedale o in ambulatorio</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Possibilità di utilizzo immediatamente dopo il posizionamento</li><li>- Non sono necessari aghi per il collegamento del paziente alla macchina per la dialisi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Accesso temporaneo</li><li>- Soggetto ad infezioni</li><li>- Basso flusso sanguigno</li><li>- Possibile formazione coaguli di sangue che bloccano il flusso di sangue attraverso il catetere</li><li>- Potrebbe causare il restringimento dei principali vasi sanguigni</li></ul>



<b>Catetere venoso centrale permanente</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sono costituiti da materiale sintetico biocompatibile (poliuretano o silicone), di lunghezza variabile, solitamente compresa tra i 15 cm e i 25 cm.</li><li>- Il tubicino è costituito da una parte distale, che è quella che viene inserita all'interno del vaso, e da una parte prossimale, che è quella che rimane esterna alla cute. La parte prossimale si biforca in due branche, che rappresentano le due vie di accesso.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Manutenzione quasi nulla</li><li>- Nessuna limitazione di attività (a parte attività comportanti eccessivo movimento rotatorio)</li><li>- Infusioni molto lente</li><li>- Minor rischio di infezioni</li><li>- Esteticamente accettabile</li></ul>	Posizionamento e rimozione più complessi <ul style="list-style-type: none"><li>- Accesso difficoltoso e traumatico</li><li>- Aghi speciali più costosi</li><li>- Rischio di stravasamento</li><li>- Necessità di rimozione in caso di infezione sottocutanea</li></ul>
--	--	--	--



## Sicurezza ed efficacia

### Outcomes

Al fine di poter trarre delle raccomandazioni circa l'efficacia e la sicurezza della PD rispetto l'HD, sono stati indagati i seguenti outcome:

- Livello di emoglobina;
- Livelli di creatinina sierica;
- Mortalità;
- Sicurezza;
- Sopravvivenza;
- Ospedalizzazioni;
- Eventi avversi;
- Efficacia clinica;
- Qualità della vita (QoL);
- Fallimento dalla tecnica;
- Cause principali di trasferimento della modalità di trattamento.

### Studi principali

Di seguito si riportano sintetizzati gli studi relativi alla sicurezza ed all'efficacia della PD e dell'HD identificati nella revisione di letteratura.

Wu et al. nel 2022 hanno condotto una metanalisi dei risultati di una revisione sistematica della letteratura in cui sono stati inclusi gli studi che comparano i trattamenti di dialisi peritoneale (PD) e emodialisi (HD) su pazienti con insufficienza renale cronica allo stadio 5 causata dal diabete. Sono stati inclusi quattro RCT per un totale di 108.413 pazienti. I pazienti sottoposti a PD presentano una riduzione significativa del livello di emoglobina [Differenza media (MD) = -0,13, intervallo di confidenza 95% (CI): da -0,21 a -0,04; P=0,003<0,05] e di albumina (MD = -0,10, IC 95%: da -0,16 a -0,04; P=0,002<0,05). rispetto a quelli sottoposti a HD. Inoltre, rispetto al gruppo di controllo, i pazienti sottoposti a PD presentano livelli più bassi dei livelli di creatinina sierica (MD = -0,30, IC 95%: da -0,77 a 0,16; P=0,20>0,05), e di azoto ureico (MD = 1,93, IC 95%: da -2,65 a 6,51; P=-0,41>0,05). Infine, il trattamento con PD ha aumentato significativamente la probabilità di tumori maligni nei pazienti con MRC allo stadio terminale [OR = 1,86, IC 95%: da 1,64 a 2,10; P<0.00001]. Gli autori concludono che c'è necessità di ulteriori studi per verificare la superiorità di una tecnica rispetto all'altre in termini di benefici per il paziente.

Xieyi et al (2021) hanno condotto una metanalisi per confrontare la fattibilità e la sicurezza di tre modalità di dialisi: (i) modalità *urgent-start* PD; (ii) PD programmata; e infine (iii) *urgent-start* HD, in pazienti con MRC. La revisione di letteratura è stata condotta sui database PubMed, EMBASE, Cochrane, <http://www.clinicaltrials.gov> e China National Knowledge Infrastructure, utilizzando



come limite temporale superiore Dicembre 2018. Sono inoltre stati consultati i siti web della Società Americana di Nefrologia, l'Associazione Renale Europea e la Società Internazionale di Nefrologia. Nella revisione sono stati inclusi 15 studi (1 RCT e 14 studi osservazionali) per una popolazione totale di 2.426 pazienti (1.423 pazienti appartenenti al gruppo *urgent-start* PD, 801 al gruppo PD programmato e 202 al gruppo *urgent-start* HD). La dimensione del campione dei singoli studi varia tra 27 e 657, il periodo di follow-up varia tra 4 settimane e 5 anni. Gli *outcome* definiti come *endpoint* primari sono la mortalità e la ri-ospedalizzazione, valutati tramite RR (Rischio Relativo) e HR (Rapporto di Rischio). Gli *outcome* secondari, se valutati tra la *urgent-start* PD e la PD programmata, sono costituiti dalla sopravvivenza legata alla PD, le complicazioni correlate al catetere PD, i giorni medi di degenza ospedaliera e i livelli di Kt/V, Ccr, emoglobina e albumina sierica; mentre gli *outcome* secondari valutati confrontando le modalità *urgent start* PD e *urgent-start* HD sono le complicanze infettive e non e i giorni medi di degenza in ospedale. Tutte le misure sono state espresse tramite RR o HR. Attraverso la metanalisi non-pesata, la *urgent-start* PD ha evidenziato una mortalità significativamente più alta rispetto alla PD pianificata (RR=1,74, 95% CI=1,09–2,79, p=0,02; I<sup>2</sup>=0%), al contrario la metanalisi pesata non ha mostrato una differenza significativa (HR=0,93, 95% CI=0,45-1,93, p=0,85; I<sup>2</sup>=0%). Relativamente alla ri-ospedalizzazione dei pazienti, non si verifica alcuna differenza tra i due gruppi (pazienti con *urgent-start* PD vs pazienti con PD pianificata = 7,30 vs 7,29 mesi/episodi, p=0,99). Non sono presenti differenze significative tra il gruppo di *urgent-start* PD e di PD programmata relativamente al tasso di sopravvivenza, tuttavia è presente un'incidenza significativamente più alta di *leakage* nel gruppo di *urgent-start* PD (RR=7,03, 95% CI=1,18-42,04, p=0,03; I<sup>2</sup>=0%). La degenza media ospedaliera per l'inserimento del catetere PD nel gruppo *urgent-start* è maggiore di quella del gruppo di PD programmata (11,8±10,2 giorni e 7,5±6,2 giorni rispettivamente, p<0,001). I livelli di Kt/V, emoglobina e albumina sierica non hanno mostrato alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. La batteriemia è significativamente minore nel gruppo *urgent-start* PD rispetto a quello *urgent-start* HD (RR=0.19, 95% CI=0.07–0.48, p<0,01; I<sup>2</sup>=0%). Riguardo le complicanze non infettive, tra i pazienti in trattamento PD si è verificato il mal posizionamento del catetere (3,1% dei casi) con conseguente ricorso ad un intervento chirurgico, mentre tra i pazienti in HD si sono verificate emorragie (3,7% dei casi), trombosi (7,3% dei casi) e rimozione del catetere (2,4% dei casi). Infine, non sono state evidenziate differenze tra i giorni di degenza media ospedaliera dei due gruppi (24,3±28,1 per PD vs 29,9±33 giorni per HD, p=0,16). Gli autori affermano che, sebbene le evidenze siano limitate, la PD può essere considerata un'alternativa valida rispetto all'HD per i pazienti con MRC che necessitano di una dialisi *urgent-start*, mentre non è possibile trarre una conclusione definitiva sul fatto che la *urgent-start* PD sia paragonabile alla PD pianificata poiché il numero di studi inclusi è esiguo e tra di essi sono presenti molti studi osservazionali.

Htay et al. (2021) hanno condotto una revisione sistematica per analizzare i benefici e i rischi della PD *urgent-start* rispetto all'HD avviata con un catetere venoso centrale (CVC) in pazienti adulti e pediatrici con MRC che richiedono una terapia sostitutiva a lungo termine. Gli studi considerati sono RCT e non-RCT, in particolare, la revisione di letteratura degli studi RCT è stata condotta sui database CENTRAL, MEDLINE ed EMBASE, utilizzando come limite temporale superiore il 25



Maggio 2020. Per gli studi non-RCT la revisione è stata condotta sui database MEDLINE e EMBASE, utilizzando come limite temporale superiore l'11 Febbraio 2020, sul portale di ricerca del Registro degli studi clinici (ICTRP) e su <http://www.clinicaltrials.gov>, utilizzando come limite temporale superiore il 14 Febbraio 2019. Sono stati identificati 7 studi osservazionali, di cui 3 studi di coorte prospettici e 4 studi di coorte retrospettivi. La popolazione inclusa è costituita da 991 pazienti. La durata del *follow-up* è maggiore di 1 mese, tuttavia essa non è stata specificata per tutti gli studi. Gli *outcome* primari valutati nello studio sono relativi a complicanze infettive e non-infettive legate al catetere che si verificano entro 30 giorni (complicanze precoci) e entro 90 giorni (complicanze tardive), ad esempio batteriemia, peritonite e infezione dell'*exit-site* o del tunnel nei pazienti con PD oppure emorragia dell'*exit-site*, malfunzionamento del catetere e riadattamento del catetere, rispettivamente. Sono stati inoltre considerati alcuni *outcome* secondari: la sopravvivenza alla procedura, la mortalità del paziente, l'ospedalizzazione e gli eventi avversi. Tutti i risultati sono stati espressi attraverso il RR con intervalli di confidenza (CI) al 95%, la differenza media (MD) o la differenza media standardizzata (SMD).

Dallo studio emerge che la PD *urgent-start* riduce l'incidenza di batteriemia legata alla presenza del catetere rispetto all'HD avviata attraverso un CVC (RR=0,13, 95% CI=0,04-0,41; I<sup>2</sup>=0%), ciò si traduce in 131 episodi di batteriemia in meno su 1000. Inoltre, la PD *urgent-start* ha effetti incerti circa il rischio di peritonite (RR=1,78, 95% CI=0,23-13,62; I<sup>2</sup>=0%), infezione dell'*exit-site*/tunnel (RR=3,99, 95% CI=1,2-12,05), emorragia dell'*exit-site* (RR=0,12, 95% CI=0,01-2,33), malfunzionamento del catetere (RR=0,26, 95% CI=0,07-0,91; I<sup>2</sup>=66%), riadattamento del catetere (RR=0,13; 95% CI=0,00-18,61; I<sup>2</sup>=92%), sopravvivenza alla tecnica (RR=1,18, 95% CI=0,87-1,61) e sopravvivenza del paziente (RR=0,68, 95% CI=0,44-1,07, I<sup>2</sup>=0%) rispetto all'HD avviata con il CVC. Infine, l'*outcome* relativo all'ospedalizzazione dei pazienti è stato valutato da 3 studi ed è emerso che: (i) la durata dell'ospedalizzazione risulta essere simile tra i due gruppi (mediana: 16,5 per la PD e 20 giorni per l'HD; P=0,16) e la PD *urgent-start* mostra una sopravvivenza senza ri-ospedalizzazione paragonabile al gruppo HD (21% contro 36% dopo un anno; P=0,12); (ii) la durata della ri-ospedalizzazione è simile tra i due gruppi (RR=1,18, 95% CI=0,89-1,55) e (iii) il tasso di ospedalizzazione adattato è più elevato nel gruppo HD rispetto al gruppo PD *urgent-start* (IRR adattato=1,43; 95% CI=1,11-1,85). Gli eventi avversi sono stati valutati soltanto in uno studio, dove non si è verificato alcun evento di trombosi nel gruppo di pazienti in PD, mentre si sono verificati 6 eventi di trombosi nel gruppo in HD (7,3%) e in nessuno dei due gruppi ci sono state perdite o rotture dell'organo.

Tutti gli *outcome*, ad eccezione della batteriemia, sono caratterizzati da un grado di evidenza molto basso, a causa sia del design dello studio (studi osservazionali) sia della bassa numerosità di eventi, comportando quindi imprecisione e risultati incoerenti.

Nello studio di Subramonian e Frey (2020) sono state riassunte le evidenze relative all'efficacia clinica legate alla gestione conservativa (Conservative Management o CM) nei pazienti con MRC in fase avanzata o terminale (stadio 4 o 5). La revisione di letteratura è stata condotta sui database MEDLINE, Cochrane, il Centro per le revisioni e la divulgazione dell'Università di York (CRD) e i siti web delle agenzie canadesi e delle principali agenzie internazionali di tecnologia sanitaria. La ricerca è stata limitata ai report in lingua inglese pubblicati tra il 01 gennaio 2015 e il



09 giugno 2020. Nel report sono state incluse 10 pubblicazioni, così suddivise: 3 revisioni sistematiche e 7 studi non randomizzati (4 studi osservazionali trasversali, 2 studi osservazionali prospettici e 1 studio retrospettivo di coorte). Gli studi inclusi nelle revisioni sistematiche sono stati condotti in Australia, Cina e USA; mentre gli studi clinici non randomizzati sono stati condotti in Australia, Giappone, Paesi Bassi, Spagna e Regno Unito. Nel report è stato inoltre incluso uno studio relativo alla valutazione economica effettuato in Indonesia. Ritenendo che i risultati ottenuti da tale studio non siano applicabili al contesto Europeo, in questo report non si riportano i risultati. La popolazione inclusa è costituita da pazienti adulti con MRC negli stadi 4 e 5, in numero variabile tra 16 e 8.341 all'interno delle revisioni sistematiche (età media variabile tra 56 e 84,1 anni) e tra 84 e 285 all'interno degli studi osservazionali (età media > 60 anni). Maggiori dettagli relativamente all'intervento e al comparatore utilizzati nei diversi studi sono indicati nella tabella seguente.



Tipologia degli studi inclusi nel report in cui si esplicita l'intervento e il comparatore considerato (Subramonian e Frey, 2020)

Autore	Paese	Tipologia di studio	Intervento	Comparatore
Ren et al, 2019	Cina	Revisione sistematica	Gestione conservativa (CM)	Qualsiasi tipologia di dialisi
Wongrakpanich et al., 2017	USA	Revisione sistematica	HD, PD, combinazione delle modalità HD e PD	Gestione conservativa (cure palliative o altre cure di supporto non dialitiche)
Foote et al., 2016	Australia	Revisione sistematica	Gestione di supporto o non dialitica	HD, PD, combinazione di HD e PD
García Testal et al., 2020	Spagna	Studio retrospettivo di coorte	HD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gestione conservativa con consulto medico e utilizzo dei farmaci secondo le necessità;</li> <li>- Trattamenti che includono trattamenti diuretici, chelanti ionici, trattamento dell'anemia secondaria;</li> <li>- Gestione sintomatica di nausea, prurito, agitazione, irrequietezza e altri sintomi;</li> <li>- Dieta</li> </ul>
Ducharlet et al., 2019	Australia	Follow-up longitudinale/coorte prospettica	Mantenimento in dialisi per un tempo > 3 mesi	Assistenza non dialitica (MRC allo stadio 4 o 5)
Iyasere et al., 2019	UK	Studio trasversale	Assistenza attiva non dialitica	Dialisi peritoneale assistita o emodialisi
Nakamoto et al., 2019	Giappone	Studio trasversale	Gestione conservativa (CM)	HD, PD
Shah et al., 2019	Australia	Studio trasversale osservazionale	Completa assistenza conservativa non dialitica	HD, HD domiciliare, PD
van Loon et al., 2019	Paesi Bassi	Studio di coorte prospettico	Dialisi	Gestione conservativa (CM)
Verberne et al., 2019	Paesi Bassi	Studio trasversale di pazienti in una coorte retrospettiva	Dialisi	Gestione conservativa (CM)

Gli outcome primari dello studio, i metodi utilizzati per la valutazione e i risultati sono indicati all'interno della tabella seguente. Il principale limite del report è l'assenza di studi prospettici di grandi dimensioni e ben progettati in grado di consentire di esaminare l'efficacia clinica della gestione conservativa nei pazienti con MRC in stadio avanzato. Infatti, la maggior parte degli studi inclusi sono di tipo trasversale, non prevedono *follow-up* e non forniscono alcuna prova del miglioramento della QoL e degli altri esiti nel corso del tempo.





Tabella di sintesi degli outcome valutati (Subramonian e Frey, 2020)

Outcome	Metodi utilizzati nella valutazione	Risultati
<b>Sopravvivenza</b>	Non specificato	<p>La sopravvivenza è stata indagata soltanto da alcuni studi inclusi nella revisione sistematica i quali dimostrano che è presente un vantaggio in termini di sopravvivenza nei gruppi di pazienti in dialisi, tuttavia tale vantaggio non è evidente in presenza di comorbidità elevate. Il tempo di sopravvivenza mediano nel gruppo CM varia tra 8 e 67 mesi, mentre nei gruppi in dialisi varia tra 6 e 30 mesi. Inoltre, i tassi di sopravvivenza ad un anno nei pazienti sottoposti a CM e in quelli in assistenza dialitica sono rispettivamente del 72,7% (95% CI: 64,2-81,2%) e dell'84,2% (95% CI: 73,5-94,8%).</p> <p>Le revisioni non raggiungono una conclusione nel confronto della sopravvivenza tra assistenza conservativa e assistenza dialitica nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale.</p>
<b>Mortalità</b>	Non specificato	<p>In una metanalisi di tre studi primari comparabili, il gruppo dialisi ha registrato una mortalità per tutte le cause significativamente inferiore rispetto al gruppo CM (HR=0,53; 95% CI: 0,30-0,91), tuttavia data l'elevata eterogeneità dei dati i risultati risultavano essere poco validi (<math>I^2=72%</math>). Tra gli studi osservazionali si attesta una minore mortalità per tutte le cause nei pazienti in dialisi rispetto a quelli sottoposti a CM; inoltre nei pazienti con età &gt;70 anni si osserva un aumento della mortalità per tutte le cause nel gruppo dialisi rispetto a quello in CM. I pazienti con età &gt;80 anni con malattia renale allo stadio terminale mostrano un tasso di mortalità aggiustato nel gruppo HD significativamente più basso rispetto al gruppo CM (HR=0,27, 95% CI: 0,108-0,686). Le cause di morte più comuni nei partecipanti allo studio sono state l'insufficienza renale con conseguente edema polmonare nel gruppo CM (17 decessi) e l'interruzione del trattamento nel gruppo HD (5 decessi), tuttavia non è stato specificato il motivo dell'interruzione del trattamento in questi pazienti. Infine, in un altro studio osservazionale è stato attestato un tasso di mortalità a 12 mesi significativamente più alto nel gruppo CM rispetto al gruppo dialisi. Il risultato resta significativo anche dopo averlo pesato per età, livello di comorbidità e livelli del tasso di filtrazione glomerulare (GFR).</p>
<b>Qualità della vita (QoL)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Kidney Disease Quality of Life (KDQoL-SF)</li><li>- Short Form-36 (SF-36)</li><li>- WHO QoL Brief Version</li><li>- EuroQoL-5 dimensional 3 level (EuroQoL-5D-3L)</li><li>- Short Form-12 (SF-12)</li><li>- Illness Intrusiveness Rating Scale (IIRS)</li></ul>	<p>Non sono state evidenziate differenze tra i pazienti anziani affetti da malattia renale allo stadio terminale sottoposti a dialisi e i pazienti in CM. I pazienti trattati con CM hanno una migliore QoL fisica misurata attraverso il WHO-QoL, tuttavia non si riscontrano differenze significative tra i gruppi rispetto ad altri domini della QoL o alla valutazione complessiva della QoL. Non sono state evidenziate differenze nella QoL (misurata con SF-36 e l'ICECAP-O) tra i pazienti in dialisi e quelli in CM, inoltre uno di questi studi ha anche riscontrato che i pazienti in CM avevano un carico maggiore e effetti peggiori della malattia renale (KDQoL-36) rispetto ai pazienti in dialisi (<math>P&lt;0,001</math>). Infine, è possibile evidenziare che i pazienti anziani in dialisi hanno una QoL migliore rispetto a quelli in CM (variazione media della baseline dell'indice EQ-5D: gruppo CM = 0,047 vs gruppo dialisi = 0,026; <math>P&lt;0,001</math>). Tuttavia, il follow-up a 12 mesi mostra che i pazienti in CM hanno punteggi significativamente più bassi in mobilità, cura di sé e dolore rispetto a quelli in dialisi.</p>



	<ul style="list-style-type: none"><li>- Kidney Disease Quality of Life with 36 items (KDQoL-36)</li><li>- Investigating Choice Experiments Capability Measure-Older people (ICECAP-O)</li></ul>	
<b>Carico sintomatologico e qualità del sonno</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Dialysis Symptom Index (DSI)</li><li>- Palliative care Outcome Scale-symptom renal (POS-S)</li></ul>	Non si riscontrano differenze nella prevalenza e nella gravità dei sintomi e nella qualità del sonno tra il gruppo di dialisi e di CM. Inoltre il carico di sintomi tra i gruppi in dialisi e quelli in CM, utilizzando il punteggio dei sintomi renali POS-S, non mostra differenze; nel caso in cui il punteggio sintomatologico sia stato pesato per età, sesso, comorbidità e fragilità, i pazienti in APD mostrano un punteggio inferiore rispetto alla CM. I sintomi gastrointestinali (come ad esempio diarrea, nausea e vomito) sono più diffusi nel gruppo in dialisi ( $P < 0,05$ ), ma le differenze non sono significative se si considerano solo i sintomi gravi.
<b>Utilizzo di assistenza sanitaria</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Numero di ospedalizzazioni</li><li>- Numero giorni di degenza</li><li>- Numero di visite ospedaliere ad altre specialità mediche</li><li>- Numero di esami di laboratorio effettuati</li></ul>	Il numero medio di ospedalizzazioni in un anno nei pazienti in dialisi e in quelli in CM varia tra 11 e 38 giorni e tra 13 e 25 giorni rispettivamente, mentre i giorni di degenza ospedaliera o giorni di degenza ospedaliera/assistenza domiciliare per mese di follow-up non varia tra i pazienti in HD e in CM. Tuttavia, il numero di visite mensili relative a differenti specialità mediche risulta superiore nel gruppo HD (gruppo HD= 0,75; gruppo CM= 0,61; $P=0,04$ ). La metà dei pazienti del gruppo dialisi ha avuto almeno un ricovero in 6 mesi, rispetto ad un quarto dei pazienti gestiti in modo conservativo ( $P < 0,01$ ). Il numero mediano di giorni di ricovero risulta simile tra i gruppi. I pazienti in dialisi sono stati sottoposti a un numero significativamente maggiore di radiografie ed esami di laboratorio al mese rispetto a quelli in CM.



Wang et al (2020) hanno condotto una metanalisi, includendo 8 studi di cui 1 studio prospettico e 7 retrospettivi, al fine di valutare gli esiti determinati dal trasferimento dal trattamento iniziale di HD alla PD confrontandoli con gli esiti dei pazienti sottoposti alla PD come terapia iniziale in pazienti con malattia renale in fase terminale su una popolazione di 18.046. La popolazione in esame è costituita da due gruppi: il primo è costituito da pazienti trasferiti in PD dopo una prima fase di emodialisi (HD-PD) (N=28-3.757) e il secondo gruppo costituito dai pazienti sottoposti a PD come primo trattamento dialitico (PD) (N=37-9.404). La popolazione considerata ha un'età media di 53,7 anni per il trattamento HD-PD e di 53,2 per il trattamento di PD (il 42,1% dei pazienti in HD-PD è di genere maschile, mentre per la PD è di genere maschile il 45,4% dei pazienti). La durata media del *follow-up* varia ampiamente tra gli studi inclusi ed è compreso tra 14 mesi e 12 anni. La revisione di letteratura è stata condotta sui database PubMed, Scopus, EMBASE, Biomed Central e Google Scholar, utilizzando come limite temporale superiore il 15 Febbraio 2020. L'endpoint primario dello studio è rappresentato dalla valutazione di sopravvivenza globale (OS), valutata tramite il rapporto di rischio (o *Hazard ratio*, HR). Gli endpoint secondari invece sono il fallimento della tecnica, la mortalità e la peritonite e sono stati valutati tramite l'HR e il rapporto di probabilità (o *Odds ratio*, OR), rispettivamente. Il gruppo PD ha mostrato una OS significativamente migliore (HR=1,69; 95% CI=1,24-2,31; I<sup>2</sup>=89%; P=0.0008) rispetto al gruppo HD-PD, mentre la probabilità di fallimento della tecnica e il tasso di mortalità sono significativamente più alti nel gruppo HD-PD (HR=1,36; 95% CI=1,19-1,54; I<sup>2</sup>=14%; P<0.00001 e OR=2,08; 95% CI=1,09-3,98; I<sup>2</sup>=73%; P=0.03, rispettivamente). Il tasso di peritonite, invece, non mostra una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (OR=0,97; 95% CI=0,47-2,01; I<sup>2</sup>=66%; P=0.95). Infine, sono stati individuati negli studi inclusi i principali motivi che hanno comportato il trasferimento dalla modalità HD alla PD: problema di accesso vascolare (6,6-64%), disturbi del sistema cardiovascolare (0,9-57,12%) e preferenza del paziente (10,7-63,8%). In uno studio non sono stati indicati i motivi del trasferimento.

Lu et al nel 2020 hanno condotto una metanalisi dei risultati su 14 RCT che sono stati inclusi in una revisione sistematica della letteratura in cui sono stati inclusi gli studi che comparano i trattamenti di PD ed HD su pazienti con insufficienza renale cronica allo stadio 5. I risultati dell'analisi hanno mostrato che non vi era alcuna differenza marcata nel 1 anno tasso di sopravvivenza tra i due gruppi (RR = 1:05; IC 95%: 1,00, 1,10; P > 0:05), ma il tasso di incidenza delle reazioni avverse nel gruppo di pazienti trattati con PD era significativamente inferiore a quello del gruppo di controllo (RR = 0:51; IC 95%: 0,37, 0,70; P < 0:05). In entrambi i gruppi è stato registrato una riduzione significativa dei livelli di creatinina sierica (PD, SMD = -2:91; IC 95%: -3,79, -2.04; P < 0:05; HD, SMD = -3:09; IC 95%: -4,01, -2,16; P < 0:05) e dei livelli di azoto ureico (PD, SMD = -2:54, IC 95%: -3,37, -1,72, P < 0:05; HD, SMD = -2:62, IC 95%: -3,47, -1,77, P < 0:05). Tuttavia, non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nei livelli post-trattamento di creatinina sierica e azoto ureico tra i due gruppi. Nel gruppo caso i livelli di emoglobina (SMD = 0:56, IC 95%: 0,07, 1,06; P < 0:05) e l'albumina sierica (SMD = 1:11, IC 95%: Secondo gli autori dal punto di vista della funzionalità renale, ma sembrerebbe che nei pazienti trattati con PD ci sia una riduzione dell'incidenza delle reazioni avverse con conseguente miglioramento della QoL dei pazienti.



Al fine di confrontare la QoL nel gruppo di pazienti in PD e in quello in HD Chuasuwan et al (2020) hanno condotto una revisione sistematica, includendo 21 studi per un totale di 29.000 pazienti (45,1% di uomini con un'età media di 48,1 anni), di cui 6.035 in PD e 22.967 in HD (2 studi prospettici e 19 studi trasversali). La ricerca della letteratura è stata condotta sui database MEDLINE tramite PubMed e SCOPUS, utilizzando come limite temporale superiore Aprile 2017. Gli autori hanno confrontato la qualità di vita dei pazienti in relazione alla loro salute (HRQoL) tramite i questionari SF-36 (36-Item Short Form Health Survey), EuroQoL-5-dimension (EQ-5D) e Kidney Disease Quality of Life Instrument (KDQOL), successivamente è stata calcolata la differenza media non standardizzata (USMD) della HRQoL. In particolare, 17 studi hanno valutato la HRQoL tramite SF-36 e 5 studi tramite la EQ-5D, mentre altri 5 studi tramite la KDQOL. Le USMD dei 17 studi che utilizzano il questionario SF-36 per la valutazione della HRQoL sono relative al funzionamento fisico, salute generale, limitazioni nei compiti dovute a problemi emotivi e benessere emotivo sono significativamente più alte nella PD rispetto alla HD, con USMD (95% CI) pari a 4,31 (0,74-7,89), 3,44 (0,34-6,54), 5,21 (1,12-9,30) e 2,70 (0,15-5,25), rispettivamente. Le USMD dei 5 studi che utilizzano il questionario EQ-5D (composto dall'insieme di un indice di sintesi (utilità) e da una scala visiva analogica (VAS) per poter esprimere il profilo di salute) relativamente alle dimensioni di mobilità, cura di sé, attività abituali, dolore/disagio e ansia/depressione dei trattamenti di PD e di HD sono altamente eterogenee se si considera l'indice di utilità ( $I^2=94,00\%$ ), differente è invece il punteggio VAS ( $I^2=0\%$ ). Le USMD dei 5 studi che utilizzano il KDQOL relativamente alle dimensioni di sintomi, effetti della malattia renale, onere della malattia renale, stato lavorativo, funzione cognitiva e qualità dell'interazione sociale dei trattamenti di PD e di HD variano tra moderatamente e altamente eterogenei ( $I^2=52,8-93,3\%$ ). I dati di questo studio provengono da studi osservazionali con un disegno per lo più trasversale. I risultati sono dati esclusivamente dalla media delle differenze in un dato momento temporale, per tale motivo alcuni autori suggeriscono di utilizzare un disegno sperimentale a misure ripetute per valutare le reali differenze nella qualità di vita tra i pazienti sottoposti ad una terapia renale sostitutiva.

L'ictus rappresenta una delle principali cause di mortalità cardiovascolare nei pazienti affetti da MRC. Attualmente in letteratura sono pochi gli studi che si occupano di comparare il rischio di ictus nei pazienti sottoposti a PD con il rischio di ictus nei pazienti sottoposti ad HD, e spesso i risultati mostrati sono in conflitto. Per tale ragione Zhan et al. (2019) hanno indagato, il attraverso una revisione sistematica di letteratura ed una metanalisi, gli effetti delle due modalità dialitiche nel rischio di ictus.

La ricerca degli studi rilevanti ha considerato tutti gli articoli pubblicati fino al 30 Giugno 2018. L'associazione tra modalità di dialisi ed il rischio di ictus è stata indagata attraverso la definizione dell'HR. L'eterogeneità degli studi è stata valutata utilizzando il test del Chi-quadro e la statistica  $I^2$ . Se  $I^2$  era  $>50\%$ , è stato utilizzato un modello a effetti casuali (RE); se  $<50\%$  è stato utilizzato un modello a effetti fissi (FE). Sono state inoltre condotte delle analisi di sottogruppo, al fine di esplorare le fonti di eterogeneità. Per valutare la robustezza dei risultati sono state eseguite delle analisi di sensibilità, eliminando i singoli studi uno alla volta. Per valutare la qualità dello studio ed il rischio di *bias*, è stata utilizzata la Newcastle-Ottawa scale (NOS), seppur con alcune



modifiche necessarie alle caratteristiche specifiche di questo studio. Il *bias* di pubblicazione è stato valutato utilizzando i *funnel plot*.

Dalla strategia di ricerca è stato identificato un totale di 444 articoli, di cui solamente 5 sono stati inclusi nella metanalisi. I risultati sono riportati nella tabella seguente. I 5 studi che hanno indagato il rischio di ictus ischemico sono caratterizzati da un alto livello di eterogeneità ( $I^2=83\%$ ); per tale ragione è stata condotta un'analisi di sottogruppo per regione. Tale stratificazione ha identificato come il rischio di ictus ischemico è significativo negli studi con pazienti non asiatici, riportando un HR pari a 1,19 (95% CI: 1,04-1,35). I *funnel plot* per l'ictus complessivo, l'ictus ischemico e l'ictus emorragico hanno tutti mostrato una leggera asimmetria, suggerendo un possibile *bias* di pubblicazione.

Lo studio presenta 3 principali limitazioni: non è stato possibile stabilire una relazione causa-effetto, in quanto i risultati dello studio si basavano su studi di coorte; il numero di studi inclusi era relativamente piccolo; l'eterogeneità tra gli studi che confrontavano il rischio di ictus ischemico era marcata.

In conclusione, questa metanalisi ha rilevato che i pazienti sottoposti a PD hanno il 22% in meno di rischio di sviluppare un ictus emorragico rispetto ai pazienti sottoposti ad HD. Tuttavia, i rischi di ictus ischemico e di ictus complessivo non differivano tra i due gruppi.

Tabella di sintesi dei risultati dello studio Zhan et al. (2019)

Outcome	N. studi	N. pazienti PD/HD	Risultati	
			HR	95% CI
Rischio di ictus emorragico	4	16.708/104.791	0,78	0,69-0,88
Rischio di ictus ischemico	5	102.876/1.116.369	1,04	0,90-1,20
Rischio di ictus	3	10.734/30.599	1,02	0,94-1,11

Il diabete, con il passare del tempo, è diventato la causa più comune di MRC. Tuttavia, ad oggi, il confronto dei tassi di sopravvivenza tra la PD e l'HD è ancora oggetto di discussione. Per tale ragione, Xue et al. (2019) hanno indagato, attraverso l'esecuzione di una metanalisi di studi di coorte, la mortalità dei pazienti sottoposti a PD ed i pazienti sottoposti ad HD affetti da diabete. La ricerca ha considerato tutti gli articoli pubblicati fino ad Aprile 2019. Il diabete è stato considerato sia come causa di MRC, sia come comorbidità. L'*outcome* di interesse per la presente analisi era il rischio di morte per tutte le cause dopo l'inizio della terapia dialitica. Non sono state applicate restrizioni alla durata del *follow-up*. Per la valutazione della qualità degli studi inclusi è stata utilizzata il NOS. Considerando i fattori di confondimento presenti negli studi osservazionali, è stato altresì applicato un modello di analisi a RE. All'interno dell'analisi sono stati calcolati gli HR complessivi e gli CI al 95% per i tassi di mortalità. L'eterogeneità tra gli studi è stata stimata dalla statistica  $I^2$ , ed al fine di indagare maggiormente l'eterogeneità, sono state condotte delle analisi di meta-regressione e di sottogruppo. Infine, per valutare la robustezza dei risultati, sono state condotte delle analisi di sensibilità, omettendo uno studio alla volta dall'analisi complessiva. Il *bias* di pubblicazione è stato valutato con il test di Egger.

Dalla ricerca è stato identificato un totale di 3.219 studi potenzialmente rilevanti, di cui, alla fine, solo 17 sono stati inclusi nella revisione. I 17 studi eleggibili hanno incluso un totale di 504.304



pazienti in dialisi (62.462 trattati con PD e 441.842 sottoposti a HD). La durata del *follow-up* variava da 15 mesi a 10 anni. La qualità complessiva degli studi inclusi è risultata elevata (con un punteggio da 6 a 9). Tuttavia, gli studi inclusi possono presentare un rischio elevato di *bias* di allocazione o di *bias* di selezione a causa del loro design di studio. I risultati dell'analisi sono riportati nella tabella seguente. Data la forte presenza di eterogeneità tra gli studi, sono state effettuate delle analisi di sottogruppo per regioni. Per i paesi asiatici, l'HR aggregato della PD rispetto all'HD è risultato essere significativo e pari a 1,46 (95% CI:1,23-1,75); per i paesi non asiatici, l'HR è risultato essere significativo e pari a 1,11 (95% CI:1,01-1,21). Tuttavia, nonostante tale stratificazione, l'eterogeneità era ancora significativa in entrambi i sottogruppi. L'analisi di sensitività ha mostrato una bassa sensibilità rendendo i risultati ottenuti stabili e affidabili. Il test di Egger non ha mostrato alcun *bias* di pubblicazione.

Lo studio in esame presenta i seguenti limiti: gli studi inclusi sono esclusivamente osservazionali; l'eterogeneità non indaga le diverse modalità in cui PD e HD possono essere eseguite; i contesti sociali e sanitari sono cambiati nel corso degli anni.

In conclusione, la presente revisione sistematica ha riscontrato che l'HD potrebbe essere superiore alla PD nei pazienti diabetici affetti da MRC. Inoltre, indagando la regione di provenienza dei pazienti, è risultato come i pazienti sottoposti a PD e provenienti dai paesi asiatici hanno un rischio di mortalità più elevato rispetto ai pazienti sottoposti a PD e provenienti da paesi non asiatici.

**Tabella di sintesi dei risultati dello studio Xue et al. (2019)**

Outcome	N. studi	N. pazienti	Risultati		
			HR	95% CI	I <sup>2</sup>
Rischio di mortalità	17	504.304 (62.462 in PD/441.842 in HD)	1,20	1,10-1,30	89,1%
Intention-to-treat framework	14	-	1,23	1,13-1,34	90,1%
As-treated framework	5	-	0,95	0,71-1,25	75,4%

Negli ultimi decenni il funzionamento cognitivo (FC) nei pazienti con MRC è diventato un problema sempre più rilevante; tuttavia, ancora ad oggi, è largamente dibattuto se le modalità di dialisi (PD e HD) possano influenzare o meno il FC. Dunque, al fine di identificare quale delle due modalità di dialisi ha ripercussioni migliori sul paziente in termini di FC, Xiaolin Tian et al. (2019) hanno raccolto e confrontato, attraverso la definizione di una revisione sistematica, gli studi che comparano il FC tra HD e PD.

Sono stati inclusi nella revisione tutti gli studi condivisi da Gennaio 1991 ad Ottobre 2018. La valutazione della qualità degli articoli è stata condotta utilizzando il NOS per gli studi osservazionali. Per ciascuna variabile inclusa è stato calcolato l'OR ed il CI al 95%. La metanalisi condotta nel presente studio ha seguito per il suo svolgimento le linee guida PRISMA. Per ogni effetto del trattamento oggetto di indagine è stato definito un *forest plot*. Al fine di valutare il livello di eterogeneità degli studi inclusi, è stata utilizzata la statistica I<sup>2</sup>, definendo così l'uso di un modello a FE se la statistica I<sup>2</sup> è minore del 50%, o a RE se la statistica I<sup>2</sup> è superiore del 50%.



Dalla strategia di ricerca sono stati inclusi nell'analisi un totale di 15 studi. Tali studi confrontavano il FC tra HD e PD attraverso differenti parametri. Tra gli studi inclusi, la dimensione del campione variava da 30 a 121.623 pazienti. In merito valutazione della qualità degli studi inclusi, tutti gli studi presentavano un punteggio superiore a 5 punti. Il presente studio presenta due tipologie di analisi: un'analisi qualitativa, ed un'analisi quantitativa. Per quanto riguarda l'analisi qualitativa, gli studi inclusi per il confronto del FC tra HD e PD presentano risultati diversi: diversi studi sono propensi a ritenere che il gruppo PD abbia un FC migliore rispetto al gruppo HD; tuttavia, vi sono ulteriori pochi studi che suggeriscono l'HD abbia un FC migliore rispetto alla PD; infine, vi sono ulteriori diversi studi che mostrano come non è stata osservata alcuna differenza significativa tra queste due modalità di dialisi. I risultati dell'analisi quantitativa sono riportati nella tabella seguente: in generale, dall'analisi quantitativa è emerso come i pazienti sottoposti a PD abbiano migliori prestazioni cognitive rispetto ai pazienti sottoposti da HD.

Il presente studio è caratterizzato dai seguenti limiti: tutti gli studi inclusi sono di coorte o *cross-sectional*; vi è la presenza di eterogeneità all'interno dell'analisi; il numero di studi inclusi è relativamente piccolo, con un conseguente ridotto numero di partecipanti inclusi.

In conclusione, dalla presente metanalisi si dimostra, attraverso analisi qualitative e quantitative, come il trattamento con PD potrebbe comportare maggiori miglioramenti delle FC, diminuendo il rischio di demenza rispetto alla HD.

Tabella di sintesi dei risultati dello studio Xiaolin Tian et al. (2019)

Outcome	N. studi	N. pazienti	Risultati		
			Mean difference	OR	95% CI
Mini-Mental State Examination (MMSE)	2	73	-1,00	-	-1,18 ; -0,81
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	2	145	-1,55	-	-2,13 ; -0,98
TMT-B	3	376	30,73	-	-2,66 ; 64,11
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	3	221	-4,26	-	-12,79 ; 4,28
Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)	2	179	-0,54	-	-1,10 ; 0,01
Benton Visual Retention Test (BVRT)	2	534	-0,32	-	-2,96 ; 2,33
SIT	2	419	25,26	-	17,26 ; 33,27
Rischio di demenza	3	-	-	1,64	1,15-2,32



Le malattie cardiovascolari sono responsabili del 40%-50% della mortalità nei pazienti affetti da MRC in fase terminale. Tuttavia, rimane controversa la discussione su quale modalità di dialisi (PD o HD) sia migliore come forma primaria di terapia renale sostitutiva (RRT) e come questa scelta di trattamento iniziale influenzi il tasso di successivi eventi cardiovascolari avversi (ACVE). Dunque, al fine di chiarire ulteriormente il ruolo che la scelta iniziale della modalità dialitica svolge nei confronti dell'ACVE, Lozier et al. (2019) hanno condotto una revisione sistematica dalla letteratura.

La ricerca degli articoli è stata condotta identificando gli articoli rilevanti fino a Marzo 2018, e si è concentrata nella ricerca di tutte le cause per ACVE (*outcome* primario), dei nuovi eventi relativi alla sindrome coronarica acuta (ACS), dei nuovi eventi correlati all'insufficienza cardiaca congestiva (CHF), dei nuovi eventi relativi ad incidenti cerebrovascolari (CVA), nuovi eventi derivanti da interventi di cardiocirurgia, della mortalità cardiaca (*outcomes* secondari). Gli esiti di tali *outcome* sono stati indagati attraverso la definizione del RR e l'CI al 95%. La qualità metodologica degli studi di coorte è stata valutata utilizzando la NOS. Il livello di evidenza dei singoli studi è stato valutato utilizzando l'Oxford Centre of Evidence-Based Medicine. L'eterogeneità degli effetti del trattamento tra gli studi è stata valutata utilizzando il Chi-quadro di eterogeneità ( $\chi^2$ ) e la statistica  $I^2$ . A causa dell'eterogeneità dei dati, abbiamo scelto di utilizzare il modello RE.

La strategia di ricerca ha prodotto 518 documenti, di cui solamente 5 studi di coorte sono stati inclusi nella revisione sistematica e nella metanalisi. Questi 5 studi includevano dati su 31.924 pazienti sottoposti ad HD e 15.138 pazienti trattati con PD. I risultati della metanalisi sono riportati nella tabella seguente.

Lo studio in esame presenta i seguenti limiti: sono stati inclusi solo studi osservazionali; il campione di indagine è relativamente piccolo; caratteristiche di base diverse tra le modalità di dialisi.

**Tabella di sintesi dei risultati dello studio Lozier et al. (2019)**

Outcome	N. studi	N. pazienti HD/PD	Risultati	
			RR	95% CI
<b>Outcome primario</b>				
Tutte le cause per eventi cardiovascolari avversi (ACVE)	5	31.924/15.138	1,01	0,85-1,19
<b>Outcome secondario</b>				
Nuovi eventi correlati alla sindrome coronarica acuta (ACS)	5	31.924/15.138	0,90	0,73-1,10
Nuovi eventi correlati all'insufficienza cardiaca congestiva (CHF)	4	9.032/7.751	1,16	0,87-1,54
Nuovi eventi correlati ad incidenti cerebrovascolari (CVA)	3	23.250/7.660	1,08	1,01-1,15
Nuovi eventi derivanti da interventi di cardiocirurgia	2	23.013/7.423	0,89	0,78-1,01
Mortalità cardiaca	4	25.408/8.622	0,97	0,93-1,02





Boonpheng et al. (2018) hanno indagato, in una metanalisi, il rischio di ictus nei pazienti in PD rispetto a quelli in HD (incluso diversi sottotipi di ictus, ovvero l'ictus ischemico e l'ictus emorragico), nei pazienti affetti da MRC.

La revisione di letteratura è stata condotta sui database MEDLINE, EMBASE, Cochrane, utilizzando come limite temporale superiore Gennaio 2018. È stata altresì condotta una ricerca manuale di ulteriori possibili studi rilevanti. La qualità di ciascun studio è stata valutata utilizzando la scala di qualità NOS; per la valutazione dell'eterogeneità degli studi è stato utilizzato il test Q di Cochran, integrato dalla statistica  $I^2$ .

Sono stati inclusi un totale di 15 articoli osservazionali, arruolando nella popolazione un totale di 1.289.572 pazienti in dialisi (1.140.942 in HD e 122.534 in PD). I risultati quantitativi della revisione sono sintetizzati nella tabella seguente: rispetto alla HD, alla PD è stato associato un rischio significativamente ridotto di ictus emorragico; al contrario, non è stata identificata alcuna differenza nel rischio generale di ictus o di ictus ischemico in coloro che erano in PD rispetto alla HD. Poiché l'eterogeneità degli esiti di tutti gli ictus e dell'ictus ischemico presentano un valore di  $I^2$  elevato, sono state eseguite delle analisi di sottogruppi per continente e popolazione di studio. Per quanto riguarda il rischio di ictus totale, dopo aver ristretto l'analisi agli studi dell'Asia, l'OR del rischio generale di ictus è rimasto non significativo a 1,06 (95% CI: 0,84-1,34). Dopo aver limitato gli articoli all'Europa, all'Australia ed al Nord America, l' $I^2$  si è ridotto allo 0%. Considerando solo questi 3 articoli, l'OR del complessivo rischio di ictus è rimasto non significativo, e pari a 1,08 (95% CI: 0,96-1,20); al contrario, il rischio di ictus ischemico è diventato significativo e pari a 1,15 (95% CI: 1,12-1,18). I *funnel plots* che valutano i rischi di tutti i tipi di ictus, l'ictus ischemico e l'ictus emorragico non suggeriscono la presenza di *bias* di pubblicazione. Inoltre, il test di asimmetria della regressione di Egger non ha mostrato alcuna evidenza di *bias* di pubblicazione. Al fine di esaminare l'effetto di ciascuno studio sull'OR di ciascun esito valutato è stata condotta un'analisi di sensibilità, escludendo uno studio alla volta. La stima dell'effetto è rimasta sostanzialmente invariata.

In conclusione, alla PD è associata a un rischio di ictus emorragico inferiore del 16% rispetto alla HD. Al contrario, il complessivo tasso di rischio di ictus ed il tasso di ictus ischemico non sono risultati statisticamente significativi nei pazienti con PD rispetto a quelli con HD.

Tabella di sintesi dei risultati dello studio Boonpheng et al. (2018)

Outcome	N. studi	N. pazienti	Risultati	
			OR	95% CI
Rischio di ictus emorragico	6	160.692	0,84	0,76-0,92
Rischio di ictus	10	81.392	1,06	0,91-1,22
Rischio di ictus ischemico	6	1.152.740	1,01	0,80-1,18

La frattura dell'anca è una delle principali cause di morbilità e mortalità tra i pazienti di tutto il mondo, e diversi studi hanno dimostrato come i pazienti affetti da MRC in fase terminale presentino un rischio da 3 a 14 volte maggiore di frattura dell'anca, con una mortalità associata a tale evento di 2,7 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, attualmente non



è chiaro se la differenza di modalità dialitica influenzi il rischio di frattura dell'anca tra i pazienti con MRC e, in tal caso, quale modalità presenti un rischio minore. Per tale ragione, al fine valutare il rischio di frattura dell'anca nei pazienti affetti da MCR e sottoposti ad HD rispetto ai pazienti trattati con PD, Boonpheng et al. (2018) hanno condotto una metanalisi di studi osservazionali. Al fine di identificare gli studi che valutano l'effetto delle diverse modalità di dialisi (HD rispetto a PD) sul rischio di frattura dell'anca è stata eseguita una ricerca fino al 31 gennaio 2018. La revisione sistematica è stata condotta secondo le linee guida PRISMA. La qualità degli studi inclusi è stata valutata utilizzando la NOS; per gli studi *cross-sectional* è stata utilizzata la NOS modificata. Al fine di indagare la frattura dell'anca tra i pazienti con MRC sottoposti ad HD rispetto ai pazienti trattati con PD è stato calcolato l'OR con l'intervallo di confidenza al 95%. Infine, per valutare l'eterogeneità è stato utilizzato il test Q di Cochran, integrato con la statistica  $I^2$ . Dalla strategia di ricerca è stato identificato un totale di 461 articoli rilevanti; dopo aver effettuato il primo ed il secondo screening, sono stati inclusi un totale di 5 articoli. Dalla letteratura è emerso come l'incidenza di fratture all'anca tra i pazienti trattati con HD varia da 7,91 a 21,9 per 1000 pazienti/anno; al contrario l'incidenza registrata per la frattura dell'anca nei pazienti sottoposti a PD è compresa tra 3,47 e 12,7 per 1000 pazienti/anno. Gli studi identificati riportano un campione complessivo di pazienti in dialisi pari a 1.276.677. Il risultato dell'analisi è riportato nella tabella seguente. Un'ulteriore indagine è stata effettuata tenendo conto di soli 3 studi: aggiustando i possibili fattori confondenti, l'OR di fratture dell'anca nei pazienti con HD è risultato essere pari a 1,57 (95% CI: 1,43-1,72;  $I^2=13,6\%$ ). Al fine di indagare l'effetto di ciascuno studio sull'OR di ciascun esito, è stata condotta un'analisi di sensibilità escludendo uno studio alla volta. La stima dell'effetto ottenuta da questa analisi di sensibilità è rimasta sostanzialmente invariata. Il *funnel plot* è simmetrico, e non implica la comparsa di un *bias* di pubblicazione a favore degli studi positivi. Inoltre, il test di asimmetria della regressione di Egger non ha mostrato la presenza di *bias* di pubblicazione.

Il presente studio è caratterizzato dalle seguenti limitazioni: gli studi inclusi erano indagini basate su registri medici, e dunque caratterizzati da un elevato grado di incertezza legato alle modalità di raccolta dei dati; la metanalisi include solamente studi di coorte, e dunque può rivelare esclusivamente un'associazione, e non la casualità, tra il rischio di frattura dell'anca e la modalità di dialisi; possono essere presenti fattori di confondimento per cui non è stato effettuato un aggiustamento. In conclusione, questa metanalisi mostra un'associazione significativa per i pazienti sottoposti all'HD ed il rischio di frattura dell'anca superiore del 47% rispetto al rischio incorso dai pazienti trattati con la PD.

Tabella di sintesi dei risultati dello studio Boonpheng et al. (2018)

Outcome	N. studi	N. pazienti	Risultati		
			OR	95% CI	$I^2$
Rischio di frattura dell'anca	5	1.276.677	1,61	1,50-1,73	10%

Lo *switch* terapeutico tra HD e PD, e viceversa, è una pratica comune e può avvenire a seguito di differenti motivi, compresi quelli legati ad aspetti tecnici. Lo scopo dello studio descrittivo di



Gallieni *et al.*, 2017, con l'obiettivo di semplificare la pianificazione e migliorare gli esiti dei pazienti, è quello di analizzare le cause principali del trasferimento tra HD e PD.

Lo studio include 36 studi datati tra il 2008 e il 2016, suddividendoli in:

- Cause e modelli di trasferimento tra le modalità di dialisi (da PD a HD e da HD a PD);
- Conversione del trattamento dialitico, fallimento della tecnica e mortalità;
- Conseguenze della conversione temporanea da PD a HD per la peritonite;
- Fallimento della tecnica di PD e tempistica del trasferimento in HD;
- Preparazione dell'accesso artero-venoso (AV) nei pazienti che passano dalla PD all'HD;
- Accesso dialitico nella conversione da HD a PD.

I problemi di accesso vascolare sono la causa più frequente di trasferimento da HD a PD, mentre la causa più frequente di trasferimento da PD a HD è la peritonite refrattaria. Anche i fattori sociodemografici sono associati al fallimento della PD, poiché essa necessita di un continuo supporto sociale e finanziario. La percentuale totale di pazienti che passano dalla PD all'HD è variabile: su base annua, almeno il 10% dei pazienti con malattia renale in fase terminale passa dalla PD all'HD; negli USA, il tasso è compreso tra il 21 e il 25%. Tra i pazienti con PD che si convertono definitivamente all'HD, circa il 15% lo fa nei primi 3 mesi e circa il 50% entro 24 mesi dall'inizio del trattamento con PD. Quando i tassi di peritonite sono più bassi, anche il trasferimento in HD è più basso. Il trasferimento di pazienti problematici da HD a PD non ha migliorato la sopravvivenza dei pazienti, al contrario di quanto si è verificato con il passaggio da PD a HD. Nello studio in esame è stato inoltre riportato come i pazienti che iniziano la terapia renale sostitutiva con l'HD passano alla PD soprattutto quando si esauriscono i siti di accesso vascolare, a causa di instabilità cardiovascolare o per scelta del paziente.

In un ulteriore gruppo di pazienti, sottoposto per un periodo iniziale all'HD e poi successivamente alla PD, non si è osservata una differenza in termini di sopravvivenza tra chi ha effettuato lo switch e chi non lo ha fatto.

Per l'HD è importante considerare la tempistica della creazione di un accesso AV. I rischi associati al CVC sono significativi, riportando un aumento da 2 a 3 volte della mortalità, un aumento da 5 a 10 volte delle infezioni gravi ed un aumento del tasso di ospedalizzazione in quanto il CVC è associato a osteomielite, artrite settica, endocardite, scarsa qualità di vita e stenosi della vena centrale.

Negli anziani, il rischio di complicanze associate all'impianto e all'uso immediato di un catetere per la PD può essere inferiore al rischio di complicanze associate all'avvio non programmato dell'HD con un CVC temporaneo.

Lo studio descrittivo di Kaplan (2017), che riassume 7 studi (2 annual data report, 2 studi descrittivi, 2 linee guida e 1 RCT), afferma che nel 2013, il 63,9% dei pazienti affetti da ESRD era in trattamento con HD, il 6,9% con PD ed il restante 29,3% è stato sottoposto ad un trapianto di rene funzionante. La PD e il trapianto di rene sono stati utilizzati più comunemente nei pazienti giovani. Le differenze nell'uso di PD e di HD sono in gran parte dovute a differenze presenti tra singoli centri di dialisi, piuttosto che a livello regionale. I dati successivi riportati dall'USRDS (*United States Renal Data System*) nel 2015 dimostrano un calo della percentuale di pazienti in dialisi trattati con PD. Questo declino era stato preannunciato da un calo del numero assoluto di



pazienti dopo il 1997, grazie alla pubblicazione delle linee guida *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI), che raccomandavano una *clearance* adeguata dell'urea (Kt/V) pari a 2 per settimana. Il raggiungimento di tale obiettivo implicherebbe un più elevato numero di cambi di PD al giorno, facendo emergere l'onerosità di tale procedura nelle figure professionali che sono soliti utilizzarla. Nel 2017, la PD rappresentava circa il 9,7% di tutti i pazienti ESRD prevalenti in dialisi negli USA. Di fatto, la modalità dialitica preferita risultava essere l'HD effettuata in un centro di dialisi rispetto alla PD domiciliare.

Kim (2017) ha prodotto uno studio descrittivo al fine di analizzare la modalità di gestione della dialisi in Corea. Sono stati esaminati tre differenti database: il Registro della Società Coreana di Nefrologia (KSN), il Centro di Ricerca Clinica per l'ESRD (CRC per ESRD) e l'Health Insurance Review & Assessment (HIRA). Secondo il CRC, il 58,3% dei pazienti è stato indirizzato precocemente al nefrologo, mentre l'inserimento di un catetere temporaneo è risultato necessario nel 44% dei casi con invio precoce e nel 52% dei casi con invio tardivo, mostrando, attraverso l'utilizzo del tasso medio di filtrazione glomerulare pari a 7,37 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> come *cutoff*, un tasso di sopravvivenza simile.

Dai dati dell'HIRA, lo studio in esame riporta che il tasso di sopravvivenza a 3 anni è stato del 72% nel gruppo HD e del 71% nel gruppo PD. Tuttavia, la sopravvivenza in HD risulta migliore in un confronto tra i gruppi *propensity-matched*, con un rischio relativo di 1,20 (95% CI: 1,12-1,28). Nell'analisi dei sottogruppi si è riscontrato come nei soggetti di età inferiore ai 55 anni, indipendentemente dallo stato di diabete, la sopravvivenza non è risultata diversa per modalità di dialisi. Al contrario, nei pazienti di età superiore ai 55 anni la sopravvivenza è risultata essere migliore nei pazienti sottoposti HD rispetto ai pazienti trattati con PD, con l'eccezione di un sottogruppo di pazienti senza comorbidità e di un sottogruppo con tumori maligni. Tra il 2005 e il 2008, il tasso di sopravvivenza in HD non è cambiato, mentre la sopravvivenza in PD è migliorata del 25%. Il miglioramento della sopravvivenza è stato significativo in tutti i sottogruppi di pazienti con PD, ad eccezione dei non diabetici di età inferiore ai 65 anni, ed è stato particolarmente evidente nei pazienti diabetici con PD. Infine, i pazienti affetti da PD presentavano un rischio maggiore del 28% di infarto acuto del miocardio.

Il CRC è uno studio di coorte prospettico e osservazionale su scala nazionale, con dati provenienti da 31 ospedali generali o universitari. L'arruolamento dei pazienti è iniziato nel 2009, includendo un totale di 5.229 pazienti in dialisi. Il *follow-up* medio è stato di oltre 4 anni. Le probabilità di sopravvivenza cumulative per i pazienti in PD e HD sono rispettivamente di 96,9% e 94,1% a 12 mesi ( $p = 0,152$ ), e di 94,3% e 87,6% a 24 mesi ( $p = 0,022$ ). I pazienti in PD avevano un rischio di morte inferiore del 51% rispetto a quelli in HD (HR = 0,49, 95% CI: 0,25-0,97). La causa più comune di morte è stata la polmonite subito dopo l'inizio della dialisi. La mortalità è stata analizzata nuovamente dopo un *follow-up* medio di 4 anni. La sopravvivenza complessiva dei pazienti in dialisi di mantenimento è stata favorita dalla PD nel primo periodo ed il vantaggio di sopravvivenza è durato fino a 3,5 anni dall'inizio della dialisi. I risultati di sopravvivenza successivi, tuttavia, erano simili tra PD e HD. La PD ha mostrato risultati particolarmente favorevoli nei pazienti più giovani o di sesso maschile nel primo periodo di dialisi. Inoltre, la sopravvivenza non varia in base alla modalità di dialisi nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Durante un *follow-up* mediano di 28 mesi in pazienti dializzati incidenti con diabete, è stato riscontrato un



significativo vantaggio in termini di sopravvivenza della PD (HbA 1c <8,0%, HR = 0,59, p = 0,03) nel gruppo con un buon controllo glicemico, mentre non vi è stata alcuna differenza nel gruppo con un controllo glicemico insufficiente (HbA 1c ≥ 8,0%, HR = 1,21, p = 0,80). In conclusione, la scelta della modalità di dialisi deve tenere conto dell'età del paziente, dello stato del diabete e della disponibilità di donatori, nonché di un adeguato sostegno finanziario.

Klinger et al. (2017) hanno condotto una revisione con l'obiettivo di confrontare i fattori che influenzano la sopravvivenza dei pazienti diabetici sottoposti ad HD o PD.

In precedenti studi osservazionali è stato osservato come la PD e l'HD possono essere considerate modalità dialitiche complementari per i pazienti affetti da MCR, mostrando risultati comparabili in termini di sopravvivenza nei primi 2 anni di trattamento; al contrario, osservazioni più lunghe (oltre i 2 anni) hanno mostrato come con l'estensione del periodo di trattamento l'HD è associata ad un miglioramento della sopravvivenza tra i sottogruppi con malattie cardiovascolari e diabete. Tale miglioramento è particolarmente evidente nei gruppi ad alto rischio, ovvero: anziani, pazienti con una storia di malattie cardiovascolari e pazienti diabetici. Il problema relativo ai fattori responsabili della mortalità durante il trattamento a lungo termine con PD e HD è stato analizzato in un precedente studio condotto da Madziarska et al. (2013), il quale includeva 61 pazienti diabetici sottoposti ad HD (n=35) e PD (n=26). Tutti i soggetti diabetici inclusi nel gruppo di studio avevano più di 40 anni, di cui 26 pazienti (43%) avevano più di 70 anni. La coorte è stata seguita prospetticamente per 4 anni; al termine del periodo di osservazione, 21 pazienti (12 trattati con HD e 9 con PD) del gruppo originale sono sopravvissuti all'intero follow-up di 4 anni. Le malattie cardiovascolari sono state la causa più comune di mortalità (18 pazienti, ovvero il 45% di tutti i decessi, di cui 7 in PD ed 11 in HD), seguite da infezioni (12 pazienti, ovvero il 30% di tutti i decessi, di cui 6 in PD e 6 in HD), neoplasie (5 pazienti, ovvero il 12,5% di tutti i decessi, di cui 1 in PD e 4 in HD) ed altri motivi (5 pazienti, ovvero il 12,5% di tutti i decessi, di cui 3 in PD e 2 in HD). All'interno dello studio è stata altresì condotta un'analisi di regressione proporzionale del rischio di Cox, la quale ha mostrato, rispetto all'intero gruppo di studio diabetico, che la riduzione dell'albumina sierica è l'unica variabile con un impatto negativo significativo sulla sopravvivenza a 4 anni. Questi dati sono in accordo con le osservazioni a lungo termine pubblicate da Browne et al. (2014), i quali hanno dimostrato che i pazienti deceduti durante 10 anni di programma dialitico erano caratterizzati da una concentrazione di albumina significativamente più bassa all'inizio della terapia renale sostitutiva. Nel modello di regressione proporzionale del rischio di Cox, indagando il fattore predittivo significativo di mortalità per modalità di dialisi, è risultato come questo fosse nei pazienti trattati con l'HD la bassa concentrazione di colesterolo, mentre nei pazienti sottoposti a PD l'età avanzata.

Tabella di sintesi dei risultati dello studio Klinger et al. (2017)

Variabile	Stima del parametro	p-value	HR	95% CI
Tutti i pazienti (n=61)				
Albumina sierica [g/dL]	-0,588	0,047	0,556	0,311-0,991
Pazienti in HD (n=35)				
Colesterolo [mmol/L]	-0,597	0,004	0,551	0,365-0,829
Pazienti in PD (n=26)				



Età [anni]	0,050	0,047	1,051	1,001-1,104
------------	-------	-------	-------	-------------

Le differenze nella QoL dei pazienti affetti da MRC in fase terminale non sono state chiaramente indagate, anche se negli ultimi anni l'analisi della QoL per tali pazienti ha acquisito un sempre più alto livello di interesse.

La HRQoL in pazienti con malattia renale allo stadio terminale e trattati secondo le differenti modalità di dialisi di HD e di PD (sia APD sia CAPD) è stata analizzata da Ho e Li (2016). Nella loro revisione sistematica sono stati inclusi 34 studi, in particolare 27 studi trasversali, 1 caso-controllo e 6 studi con coorte prospettica. La popolazione è di 11.338 pazienti, di cui 6.396 in HD e 4.942 in PD (l'età varia tra 40-77 anni, la percentuale maschile media è pari a 53,3% per i pazienti in HD e 52,4% per i pazienti in PD). La ricerca della letteratura è stata condotta sui database CINAHL, Medline e PubMed, limitando la ricerca a studi in lingua inglese effettuati su pazienti adulti e pubblicati tra Gennaio 1990 e Maggio 2016. L'outcome analizzato è la HRQoL ed è stata valutata in termini di funzionamento fisiologico, psicologico e sociale e di sintomi della malattia. Gli strumenti utilizzati per la misura degli outcome sono stati i seguenti questionari: SF-36 e *World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF)*; General Health Questionnaire (o GHQ-28); SF-36, WHOQOL-BREF, GHQ-28 e *Kidney Disease QOL (KDQOL-SF)*; KDQOL-SF, GHQ-28 e *Choice Health Experience Questionnaire (CHEQ)*, rispettivamente. Per poter valutare gli outcome relativi alla QoL sono state effettuate 51 differenti misure, maggiori dettagli sono di seguito riportati:

Tabella di sintesi dei risultati della QoL tra HD e PD (Ho e Li, 2016)

Misure degli outcome relativi alla QOL	Numero di misure			Totale
	Differenza significativa a favore della modalità di trattamento HD	Nessuna differenza significativa tra le modalità di trattamento HD e PD	Differenza significativa a favore della modalità di trattamento PD	
Valutazioni fisiologiche	4 (7,8%)	36 (70,6%)	11 (21,6%)	51
Valutazione psicologica	3 (5,2%)	36 (63,2%)	18 (31,6%)	57
Esiti sociali	8 (16,7%)	29 (60,4%)	11 (22,9%)	48
Sintomi della malattia	0 (0%)	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14

Sebbene la maggior parte degli esiti non abbiano indicato differenze significative nel confronto tra i due trattamenti, i pazienti in PD mostrano una percentuale di HRQoL migliore in termini di funzionamento fisiologico, psicologico, sociale e di sintomi della malattia.

Il principale limite di questo studio risiede nel fatto che la maggior parte degli studi inclusi nella revisione prevedono un disegno trasversale che consente di misurare gli esiti in singoli istanti temporali.

L'anemia è una manifestazione clinica che si verifica comunemente nei pazienti con malattia renale. Wang et al. (2016) hanno condotto una metanalisi al fine di confrontare l'effetto della PD e dell'HD sull'anemia renale (RA) nei pazienti affetti da MRC, andando ad indagare per le due



modalità di dialisi i seguenti dati: l'emoglobina, la ferritina, l'indice di saturazione della transferrina, l'albumina sierica, e l'ormone paratiroideo.

Nel presente studio sono stati ricercati gli studi clinici correlati sull'effetto di PD e HD sulla RA sui database Pubmed e Embase, in data Giugno 2015. La valutazione della qualità degli studi inclusi è stata condotta secondo i criteri di valutazione proposto dall'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). La dimensione dell'effetto è stata valutata mediante la SMD ed il CI al 95%. È stato utilizzato un modello a RE per gli esiti eterogenei ( $p < 0,05$  e  $I^2 > 50\%$ ), ed un modello a FE per gli esiti omogenei ( $p > 0,05$  e  $I^2 < 50\%$ ). Il *bias* di pubblicazione è stato valutato con il test di Egger. Infine, è stata condotta un'analisi di sensibilità, omettendo uno studio alla volta, per valutare la variabilità dei risultati ottenuti.

Sono stati identificati 1.636 studi potenzialmente rilevanti. Dopo gli *screening*, sono stati inclusi nella metanalisi un totale di 14 studi. Tra questi, 11 studi riportavano la comparazione dell'emoglobina tra HD e PD; 10 studi riportavano la comparazione della ferritina tra HD e PD; 8 studi riportavano l'indice di saturazione della transferrina per entrambe le modalità; 9 studi riportavano il livello dell'albumina sierica per entrambe le modalità di dialisi; 6 studi riportano l'ormone paratiroideo per entrambe le modalità di dialisi. Gli studi inclusi presentano un campione di pazienti sottoposti ad HD pari a 1.103 ed un campione di pazienti sottoposti a PD pari a 625. La qualità di tutti gli studi è risultata relativamente alta, in quanto, come definito dall' AHRQ, quasi tutti gli studi inclusi hanno descritto più di quattro elementi. I risultati dell'analisi sono riportati nella tabella seguente. Eseguendo l'analisi di sensibilità, nessuno studio ha comportato un'inversione dei risultati precedentemente ottenuti, indicando la stabilità dei risultati della nostra metanalisi. Infine, i risultati del test di Egger non hanno dimostrato alcun *bias* di pubblicazione.

In conclusione, non è stata riscontrata nessuna differenza significativa nell'emoglobina, nella ferritina, nell'indice di saturazione della transferrina e nell'ormone paratiroideo tra i gruppi HD e PD. Tuttavia, il contenuto di albumina sierica nel gruppo HD era molto più alto di quello del gruppo PD. Questi risultati suggeriscono che entrambe le strategie di dialisi hanno un effetto simile sulla RA nei pazienti con malattie renali.

**Tabella di sintesi dei risultati dello studio Wang et al. (2016)**

Outcome	N. studi	N. pazienti	Risultati		
			SMD	95% CI	I <sup>2</sup>
Emoglobina	11	-	-0,23	-0,74-0,28	93,9%
Ferritina	10	-	0,01	-0,59-0,62	95,2%
Indice di saturazione della transferrina	8	-	-0,06	-0,67-0,56	94,7%
Albumina sierica	9	-	1,58	0,35-2,81	98,3%
Ormone paratiroideo	6	-	0.11	-1.53-1.75	98.7%

Il lavoro condotto da Han *et al.* (2015) analizza la mortalità negli anziani sottoposti al trattamento di dialisi (sia HD che PD) in Corea sulla base della tipologia di tecnica dialitica prescelta dal paziente.



Secondo il database dell'assicurazione sanitaria coreana, 35.422 pazienti con ESRD hanno iniziato la dialisi tra gennaio 2005 e dicembre 2008 (età media = 72.2 anni). Questi sono stati divisi in due gruppi (HD e PD) e successivamente confrontati. Dalla coorte iniziale sono stati esclusi 1.736 pazienti, in quanto deceduti entro 90 giorni dall'inizio della dialisi. I pazienti dello studio sono stati seguiti fino al trapianto di rene, al decesso oppure fino a dicembre 2009.

Nel primo anno, il tasso di sopravvivenza nel gruppo PD sembrava essere commisurato a quello del gruppo HD; dopo 1 anno, tuttavia, il tasso di sopravvivenza nel gruppo PD sembrava essere inferiore a quello del gruppo HD. Come riportato nella tabella seguente, dopo l'aggiustamento per tutte le covariate, il gruppo PD ha mostrato un HR più alto per la mortalità rispetto al gruppo HD per tutto il periodo di studio.

Tabella dei rapporti di rischio per la mortalità nel gruppo di dialisi peritoneale rispetto al gruppo di emodialisi (Han et al., 2015)

Periodo	Aggiustato per le covariate		Aggiustato per il punteggio di prosperità		Modello strutturale marginale		Corrispondenza 1:1	
	HR (95%)	P Value	HR (95%)	P Value	HR (95%)	P Value	HR (95%)	P Value
< 3 mesi	0.94 (0.82 - 1.07)	0.35	0.94 (0.82 - 1.07)	0.32	1.03 (0.98 - 1.09)	0.22	1.02 (0.87 - 1.21)	0.80
≥ 3; < 6 mesi	0.98 (0.84 - 1.15)	0.35	0.98 (0.83 - 1.15)	0.76	0.92 (0.87 - 0.99)	0.02	0.98 (0.81 - 1.20)	0.87
≥ 6; < 9 mesi	1.20 (0.99 - 1.46)	0.07	1.19 (0.98 - 1.45)	0.08	0.98 (0.90 - 1.06)	0.56	1.15 (0.90 - 1.48)	0.26
≥ 9; < 12 mesi	1.37 (1.12 - 1.67)	0.003	1.36 (1.11 - 1.67)	0.003	1.17 (1.07 - 1.27)	<0.001	1.42 (1.09 - 1.86)	0.010
≥ 1; < 2 anni	1.42 (1.24 - 1.63)	<0.001	1.41 (1.23 - 1.62)	<0.001	1.21 (1.14 - 1.28)	<0.001	1.46 (1.23 - 1.74)	<0.001
≥ 2; < 3 anni	1.67 (1.39 - 2.02)	<0.001	1.65 (1.37 - 1.99)	<0.001	1.51 (1.39 - 1.63)	<0.001	1.63 (1.29 - 2.05)	<0.001
<b>Complessivo</b>	1.20 (1.13 - 1.28)	<0.001	1.19 (1.12 - 1.27)	<0.001	1.09 (1.06 - 1.12)	<0.001	1.25 (1.15 - 1.35)	<0.001

Infine, all'interno dello studio è presente una meta-analisi su studi di coorte osservazionali, con tali criteri di inclusione:

- Studi pubblicati dopo il 1° gennaio 2000;
- Popolazione anziana;
- Studi che riportano un'associazione tra le modalità di dialisi e la mortalità.

Inizialmente sono state recuperate 941 citazioni. Di queste, soltanto 20 articoli sono stati considerati di interesse. Successivamente 6 studi sono stati esclusi per i seguenti motivi: 3 non riportavano gli HR per la mortalità e 3 utilizzavano la stessa coorte; dei 14 studi rimanenti è stata eseguita una meta-analisi. Gli HR per la mortalità (PD vs HD) della prima e della seconda coorte erano rispettivamente 1,09 (95% CI: 0,94-1,24) e 1,12 (95% CI: 1,01-1,22). L'HR in pool di tutte le coorti era di 1,10 (95% CI: 1,01-1,20). L'ispezione visiva del *funnel plot* e i test per la sua asimmetria





non hanno indicato alcuna evidenza di *bias* di pubblicazione tra gli studi sulla modalità di dialisi e la mortalità ( $P=0,22$  con il test di Egger;  $P=0,73$  con il test di Begg).

È stata condotta anche una meta-analisi di sottogruppo che hanno considerato possibili fattori confondenti, quali il diabete mellito, la durata della dialisi ( $\leq 1$  anno e  $\geq 1$  anno) e il periodo di inizio della dialisi (anni '90 e 2000). L'HR in pool per la mortalità è stato di 1,26 (95% CI: 1,13-1,40) nel gruppo diabete e di 1,10 (95% CI: 1,02-1,18) nel gruppo non diabetico. Durante il primo anno dopo l'inizio della dialisi, non vi è alcuna differenza tra PD e HD (HR=0,95; 95% CI: 0,72-1,18). Dopo 1 anno, tuttavia, il gruppo PD mostra un tasso di mortalità più elevato rispetto al gruppo HD (HR=1,41; 95% CI: 1,20-1,61). È stata riportata un'ulteriore meta-analisi in cui sono stati inclusi i pazienti di età superiore ai 70 anni, il cui andamento generale risulta essere simile ai risultati precedenti.

In conclusione, il presente studio ha rivelato un tasso di mortalità più elevato nel gruppo PD rispetto al gruppo HD. Questa tendenza era più evidente nei pazienti anziani diabetici e in quelli sottoposti a dialisi per un periodo più lungo.

Dal momento che il rischio di mortalità è più elevato nei pazienti con MRC di stadio 4-5, è utile capire se l'inizio precoce del trattamento di dialisi possa ammortizzare questa tendenza. Tale aspetto è stato indagato dagli autori dello studio descrittivo Leurs, Machowska e Lindholm (2015), includendo 11 studi osservazionali e 1 meta-analisi aventi come oggetto pazienti che iniziavano la dialisi avendo differenti livelli di eGFR.

Lo studio riporta anche i possibili fattori di confondimento tra gli studi tenuti in considerazione: (i) i pazienti inclusi negli studi sono solo quelli che effettivamente hanno iniziato la dialisi (survivor bias); (ii) i pazienti con comorbidità hanno maggiori probabilità di essere avviati precocemente alla dialisi; (iii) l'eGFR basato sulla s-creatinina può sovrastimare il vero GFR nei pazienti e (iv) l'eGFR, essendo basato sulla creatinina (o sull'urea), può essere uno scarso predittore delle concentrazioni delle tossine uremiche.

Lo studio conclude affermando che per determinare il momento ottimale in cui iniziare la dialisi è necessario prendere in considerazione più fattori, non solo in base all'eGFR, ma anche nuovi marcatori predittivi di mortalità dell'uremia. L'effetto delle diverse modalità di dialisi sembra essere importante (HD e PD); l'utilizzo della terapia convenzionale con HD trisettimanale come terapia dialitica iniziale si associa ad un sostanziale aumento del rischio di mortalità rispetto alla PD.

Merchant, Quinn, and Jeffrey (2015) hanno riassunto la letteratura contemporanea sul confronto della sopravvivenza tra le modalità di dialisi HD e PD, evidenziando le tendenze e le maggiori differenze tra gli studi. Gli studi sono stati suddivisi in base alla tipologia: RCT (2) e studi osservazionali (8).

Gli studi osservazionali sono riportati nella tabella seguente.

Studio	Paese (registro)	Numero di pazienti		Anno dello studio	Caratteristiche dello studio	Mortalità aggiustata a 90 giorni-1 anno mortalità HR (95% CI) (analisi ITT)	Complessivo aggiustato HR (95% CI) HD PD (analisi ITT)
		HD	PD				
Weinhandl et al. (2010)	USA (USRDS)	6.337	6.337	2003	ITT abbinato a PS e analisi AT	0.90 (0.76 – 1.06)	1.21 (0.85–1.70)
Mehrotra et al. (2011)	USA (USRDS)	620.020	64.406	1996	Analisi stratificata per epoca di inizio della dialisi 5 anni di follow-up	NA	2002–2004 1.03 (0.99–1.06)
Quinn et al. (2011)	Canada	4.538	2.035	1998–2006	Esclusi pazienti con trattamento di pre-dialisi <4 mesi	NA	0.97 (0.88–1.07)
Perl et al. (2011)	Canada (CORR)	31.100	7.412	2001-2008	PD rispetto a HD-CVC e HD-AVF/G separatamente [HD-AVF/G (n)=6663]	0.67 (0.59–0.71)	1.0 (0.91–1.0)
Marshall et al. (2011)	Australia/Nuova Zelanda (ANZDATA)	21.184	11.532	1996–2007	MSM	0.80 (0.73–0.87)	1.10 (1.06–1.16)
Yeates et al. (2012)	Canada (CORR)	32.531	14.308	1991–2004	Analisi stratificata per epoca di inizio della dialisi	NA	1.08 (1.04–1.11)



<b>Lukowsky et al. (2013)</b>	USA (DaVita/USRDS)	22.360	1.358	2001–2004	MSM	0.59 (0.44–0.78)	0.52 (0.34–0.80)
<b>Heaf and Wehberg (2014)</b>	Danimarca (Danish Terminal Uraemia Register)	8.273	3.822	1990–2010	Coorte prospettiva Analisi stratificata per epoca di inizio della dialisi	2000–2010 0–6 mesi: 0.54 (0.44–0.66) 6–12 mesi: 0.69 (0.56–0.86)	2000–2010 0.83 (0.77–0.89) 1990–1999 0.94 (0.87–1.01)
<b>Kumar et al. (2014)</b>	USA (KPSC)	1.003	1.003	2001–2013	Coppie abbinata a PS Esclusi pazienti con uso di CVC nei primi 90 giorni	0.42 (0.29–0.60)	1.20 (0.81–1.75)



Gli autori dello studio dichiarano che gli studi inclusi, in termini di sopravvivenza globale, non dimostrano il vantaggio di una modalità di dialisi rispetto ad un'altra.

Lo studio descrittivo di Sinnakirouchenan *et al.*, 2011 ha sintetizzato 18 studi con lo scopo di fornire un'analisi generale in merito ai rischi, benefici e problemi di accesso alle due diverse modalità di dialisi oggetto del report: PD e HD. La scelta della PD o dell'HD si basa generalmente sulla motivazione del paziente, sul suo desiderio, sulla distanza geografica da un'unità di HD, sul pregiudizio del medico e/o dell'infermiere e sull'educazione del paziente. L'influenza della modalità di dialisi sulla sopravvivenza del paziente appare controversa: il primo studio (Bloembergen *et al.*, 1995) dichiara un tasso di mortalità del 19% più elevato nei pazienti in PD, mentre uno studio successivo (Vonesh *et al.*, 2004) ha dimostrato una sopravvivenza simile nei pazienti in PD e in HD. Le comorbidità del paziente, l'età e la causa dell'ESRD sono i fattori primari che influenzano la sopravvivenza. Dopo 1,5-2 anni di dialisi, il rischio di morte nei pazienti affetti da PD diventa equivalente o superiore a quello dei pazienti affetti da HD, a seconda di fattori quali l'età, il diabete e altre comorbidità. I cateteri, causando una condizione infiammatoria cronica che predispone maggiormente i pazienti alla morbilità e alla mortalità, possono contribuire indirettamente all'elevata mortalità del paziente. Perl *et al.* (2001) e Kock *et al.* (2021) hanno mostrato gli effetti negativi del CVC sulla sopravvivenza del paziente. I risultati dello studio hanno riportato una mortalità più elevata nei pazienti con pregresse malattie cardiovascolari e una maggiore incidenza di ictus emorragico in pazienti sottoposti ad HD. Tuttavia, tali risultati risultano essere in contrasto con i risultati dello studio condotto da Mattana *et al.* (1997), nel quale si definì come il rischio di morte derivante da ictus era maggiore in pazienti sottoposti a PD. Il fallimento della tecnica PD rimane abbastanza alto e influisce negativamente sulla QoL dei pazienti a causa della necessità di interventi per un nuovo accesso peritoneale e il trasferimento in HD. Nonostante una significativa riduzione dei tassi di peritonite, l'infezione rimane la ragione principale per il trasferimento in HD. *Caregiver burnout* e depressione sono meno associabili ai pazienti in HD. I rischi associati al CVC sono significativi, con un aumento da 2 a 3 volte della mortalità, un aumento da 5 a 10 volte dell'infezione grave, un aumento dei tassi di ospedalizzazione, un più alto numero di procedure vascolari, una maggiore incidenza di dialisi inadeguata, osteomielite, artrite settica, endocardite, scarsa QoL e stenosi venosa centrale. Inoltre, è necessario sottolineare che l'accesso CVC a lungo termine necessario per l'HD è associato a osteomielite, artrite settica, endocardite, scarsa QoL e stenosi venosa centrale che può limitare le opzioni future per accessi arterovenosi. Le complicanze associate ai cateteri della PD possono includere uno scarso drenaggio e infezione, che, rispetto alle infezioni associate a CVC, raramente portano alla morte e sono meno associate al ricovero in ospedale.

Nella tabella sottostante sono riportati i punti chiave delle differenze tra le modalità di PD e HD.

Rischi e benefici della PD e HD (Sinnakirouchenan *et al.*, 2011)

Modalità di trattamento	Benefici	Rischi
PD	Tasso di sopravvivenza di 1-2 anni; Autonomia del paziente; Soddisfazione del paziente; Mantenimento della FRR;	Elevata possibilità di fallimento (rottura della membrana, infezione); Aumento di peso; <i>Burnout</i> del paziente e del caregiver



	Meno ritardi nella funzione del graft dopo il trapianto; Costo inferiore	
<b>HD</b>	Minore responsabilità del paziente; Infezioni (batteriemia, sepsi); Comunità/socializzazione	Complicazioni di accesso; Mortalità più elevata nel periodo precedente e nelle 12 ore successive al trattamento, probabilmente a causa di problemi elettrolitici.

Abbreviazioni: FRR, funzione renale residua

Boateng et al. (2011), attraverso una revisione sistematica della letteratura, si è posto l'obiettivo di indagare quale modalità di dialisi tra la PD e l'*in-centre* HD migliori la QoL dei pazienti affetti da MCR. La ricerca si è limitata all'identificazione degli articoli rilevanti fino a Luglio 2010. Al fine di indagare la QoL sono stati considerati: gli strumenti di misurazione generici, tra cui il SF-36, il WHOQOL-BREF, il Spitzer QL-index e l'EuroQol-5D (EQ-5D); gli strumenti di misurazione specifici per la malattia oggetto di indagine, tra cui il KDQOL ed il CHEQ. La strategia di ricerca ha prodotto 574 studi, di cui 1 dalla letteratura grigia. Sono stati inclusi nella revisione un totale di 26 studi. Gli studi inclusi presentano tre diversi disegni di ricerca: *cross-sectional* (n=20), di coorte (n=4) e di analisi retrospettiva (n=2). Il numero totale di partecipanti a HD e PD variava da 50 a 18.015. Tra i 12 articoli che hanno utilizzato come strumento di misurazione il SF-36, Kalender et al. (2007) ha identificato differenze significative in favore della PD in tutte le dimensioni dell'SF-36, mentre Zhang et al. (2007) solo in 6 di esse. Pacheco et al. (2007) ha identificato per la QoL risultati favorevoli alla PD in 7 di 8 dimensioni, ma nessuno di essi è risultato essere statisticamente significativo. Nella maggior parte degli studi, ad eccezione dello studio di Bakar (1998), i punteggi raccolti inerenti alla salute mentale (MH) erano paragonabili a quelli della popolazione "sana" (presentando un punteggio >50), favorendo soprattutto la PD. I punteggi relativi alle limitazioni dovute a problemi di salute fisica (RP) e alle percezioni di salute generale (GH) erano inferiori alla media di una popolazione "sana" (<50) in tutti gli studi. Allo stesso modo, i punteggi relativi al funzionamento fisico (PF) e alla vitalità (VT) sono risultati inferiori alla media, ad eccezione degli studi di Merkus et al. (1999). Tra i 5 articoli che hanno utilizzato come strumento di misurazione il KDQOL, Manns et al. (2003) hanno identificato differenze significative nelle dimensioni "Effetti della malattia renale sulla vita quotidiana" (EKD) ed "Incoraggiamento del personale di dialisi" (DSE), tutte a favore della PD. Quasi tutti gli ulteriori studi inclusi che hanno utilizzato altri strumenti di misurazione della QoL non hanno individuato differenze significative tra le due modalità di dialisi.

Il principale limite che presenta tale revisione sistematica è l'inclusione, e dunque l'analisi, di soli studi osservazionali. I risultati di questa revisione sistematica hanno confermato il consenso generale sul fatto che HD e PD sono due terapie di sostituzione della funzionalità renale comparabili in termini di QoL. Anche se sono state rilevate differenze significative per alcuni aspetti della QoL, le conclusioni generali non rivelano alcuna differenza significativa tra le due modalità.

Lo studio osservazionale retrospettivo condotto da Soffritti *et al.* (2009) ha lo scopo di valutare la gestione dell'anemia in pazienti in dialisi nel corso del 2005.

Gli obiettivi dello studio sono: (i) valutare quanti pazienti mantengono i parametri prestazionali relativi al trattamento dell'anemia; (ii) attestare se le dosi di eritropoietina sono in linea con le



linee guida europee; (iii) verificare la presenza di differenze significative tra HD e PD nei pazienti diabetici e non, tra pazienti affetti da neoplasie e non e nei pazienti in terapia con vitamina B. I pazienti idonei sono stati sottoposti a dialisi per almeno tre mesi nel corso del 2005. Su un totale di 2.892 pazienti eleggibili, sono stati considerati i dati relativi a 536 pazienti con età media di 65,14 anni, di cui: 461 pazienti sottoposti ad HD, 70 pazienti trattati con la PD e 5 pazienti sottoposti ad entrambe le tecniche dialitiche. Inoltre, di questi 536 pazienti, 67 sono diabetici, 44 presentano tumori e 47 sono deceduti durante il periodo di osservazione.

I pazienti inclusi nello studio sono stati suddivisi in tre diverse classi in relazione ai mesi di dialisi effettuati nel corso del 2005 (Classe 1: da 1 a 4 mesi, Classe 2: da 5 a 8 mesi, Classe 3: da 9 a 12 mesi), con specifici intervalli di tolleranza. Sono stati così considerati quattro gruppi di "permanenza": "permanenza intera" (gruppo 3), "permanenza parziale" (gruppo 2), "permanenza limitata" (gruppo 1) e "permanenza insufficiente" (gruppo -1). In questo studio specifico, sono stati considerati solo il Gruppo 3 e il Gruppo -1.

La concentrazione media di emoglobina per l'intera popolazione è stata di 11.3 gr/dl (SD 0.91); 23 pazienti hanno mantenuto il valore di emoglobina desiderato nel tempo, mostrando allo stesso tempo stabili valori di ferro (95% dei casi target, valore medio 60,83 mcg/dl), tuttavia tale risultato non è stato osservato nell'ambito della saturazione della transferrina (stabile nel 44,8% dei casi). Si segnala che tra i 23 pazienti, 1 paziente presentava mieloma e 3 pazienti erano affetti da neoplasie. Le dosi di eritropoietina erano significativamente più basse per il trattamento di PD ( $P < 0,0003$ ), tuttavia non variano significativamente in relazione allo stato di diabete o all'uso di vitamina B12 e calcio folinato. Le dosi di eritropoietina (UI/Kg/settimana) nei pazienti affetti da neoplasie o mieloma sono aumentate costantemente nel gruppo dei pazienti oncologici rispetto al gruppo non neoplastico, ma la differenza non è risultata essere statisticamente significativa. È stata altresì osservata una diminuzione significativa delle dosi di eritropoietina (UI/Kg/settimana), con conseguente aumento dei valori di emoglobina ( $P < 0,000$ ).

Inoltre, 1 paziente con mieloma e 3 pazienti affetti da tumori hanno mantenuto livelli stabili di emoglobina nel tempo e le dosi di eritropoietina sono aumentate costantemente nel gruppo di pazienti oncologici, tuttavia la differenza non è statisticamente significativa.

Le dosi di eritropoietina sono significativamente più basse per la PD ( $P < 0,0003$ ), ma essa non varia significativamente in relazione allo stato del diabete o all'uso di vitamina B12.

Rabindranath et al. (2007) hanno effettuato una revisione sistematica includendo un totale di 3 RCT al fine di confrontare l'efficacia clinica determinata dal trattamento di CAPD e dalle differenti modalità di APD nel trattamento della malattia renale in fase terminale su una popolazione di 139 pazienti (età media: 42-54,2 anni), di cui 35 pazienti di genere maschile e 28 di genere femminile sono stati sottoposti al trattamento di APD, mentre 40 pazienti di genere maschile e 27 di genere femminile sono stati sottoposti al trattamento di CAPD. Non vengono specificati i dati relativi a 9 pazienti considerati all'interno della popolazione iniziale. Hanno completato lo studio 67 pazienti e il follow-up medio è inferiore ad un anno. La ricerca della letteratura è stata condotta sui database MEDLINE, EMBASE, Cochrane, Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL), utilizzando come limite temporale superiore Maggio 2006. Lo sviluppo di infezioni (peritoniti, infezioni dell'exit-site e del tunnel), la modifica della modalità di dialisi, il



ricovero ospedaliero (numero di pazienti ricoverati, numero di episodi di ricovero e numero di giorni di ricovero) e la QoL, definiti come *endpoint* primari, sono stati valutati tramite la misura del RR e il punteggio di Karnofsky. Le complicanze addominali (ernie addominali, idrotorace e perdite dall'*exit-site*), la rimozione del catetere PD, la mortalità, le misure di adeguatezza dialitica (Kt/V e *clearance* settimanale della creatinina) e la *clearance* endogena della creatinina, definiti come *endpoint* secondari, sono stati valutati attraverso il RR o la differenza di media ponderata (WMD).

Dai risultati dello studio emerge che i pazienti in APD mostrano tassi di peritonite (RR=0,54, 95% CI=0,35-0,83) e tassi di ospedalizzazione (RR=0,60, 95% CI=0,39-0,93) significativamente più bassi rispetto a quelli in CAPD; tale aspetto tuttavia non emerge relativamente ai tassi di infezione dell'*exit-site* (RR=1,00, 95% CI=0,56-1,76). Inoltre, non sono state rilevate differenze tra le modalità APD e CAPD rispetto al rischio di sviluppare infezioni del tunnel (RR=0,99, 95% CI=0,15-6,49) e alla modifica della modalità di dialisi (RR=0,50, 95% CI=0,25-1,02).

L'analisi della QoL è stata svolta singolarmente sui 3 studi inclusi ed è stato evidenziato che: non c'è alcuna differenza tra i pazienti dei due gruppi (WMD=6,00, 95% CI=0,00-12,00); non c'è alcuna differenza nella QoL dei pazienti sottoposti ad APD tra l'inizio e la fine dello studio (punteggio medio di gruppo 86,7), mentre nei pazienti sottoposti a CAPD si è registrato un lieve peggioramento (da 82,5 a 80); sebbene non siano state riscontrate differenze nei punteggi dello SF-36 tra i due gruppi, i pazienti con APD hanno mostrato un significativo aumento del tempo da dedicare al lavoro, alla famiglia e alle attività sociali (P<0,0005). I risultati degli *outcome* secondari sono riportati nella tabella seguente.

**Risultati outcome secondari valutati nella revisione (Rabindranath, 2007)**

Outcome	N. studi	N. pazienti	Risultati			
			RR	95% CI	WMD	95% CI
Complicanze addominali: ernie addominali	2	107	1,26	0.32-5.01	-	-
Complicanze addominali: idrotorace	1	82	1,00	0.06-15.45	-	-
Complicanze addominali: perdite dall' <i>exit-site</i>	2	107	1,06	0.11-9.83	-	-
Rimozione del catetere PD (tutte le cause)	1	82	0,64	0.27-1.48	-	-
Rimozione del catetere PD (peritonite)	1	85	1,31	0.31-5.46	-	-
Mortalità (tutte le cause)	2	122	1,49	0.51-4.37	-	-
Adeguatezza dialitica: Kt/V	2	49	-	-	0,12	-0.22 - 0.47
Adeguatezza dialitica: <i>clearance</i>	1	52	-	-	-6,60	-24.19 - 10.99



settimanale della creatinina						
Clearance endogena della creatinina	2	49	-	-	-0,17	-1,66 – 1,32

Legenda:  $RR < 1$  favorisce l'intervento sperimentale (APD),  $RR > 1$  favorisce l'intervento di controllo (CAPD);  $WMD > 0$  favorisce l'intervento sperimentale (APD),  $WMD < 0$  favorisce l'intervento di controllo (CAPD)

L'articolo include studi randomizzati che confrontano le principali modalità di erogazione della PD: APD e CAPD. Il limite dello studio risiede nella piccola dimensione del campione degli studi inclusi, che riduce notevolmente la potenza di tali studi nel rilevare le differenze tra le modalità considerate. Inoltre, la maggior parte degli studi ha una durata inferiore ad un anno, tali studi non consentono quindi la valutazione degli esiti clinici a lungo termine. Un altro aspetto che influenza la validità dei risultati dello studio è l'alto tasso di abbandono dei pazienti, portano a termine lo studio soltanto 67 su 139 pazienti. Pertanto, non è possibile raggiungere conclusioni definitive sull'efficacia clinica relativa di CAPD e APD rispetto ai risultati clinici determinati dagli studi.

La mortalità nei pazienti affetti da MRC e sottoposti a dialisi supera in modo significativo il tasso osservato nella popolazione generale. Oltre ai danni cardiovascolari specifici e all'immunodeficienza causata dalla tossicità uremica, la prognosi pessimistica nel programma di dialisi è legata anche alle attuali caratteristiche cliniche dei pazienti in dialisi. Per tale ragione,

Korevaar *et al.* (2003) in un RCT multicentrico hanno monitorato la qualità e l'adeguatezza del trattamento dialitico nei Paesi Bassi. L'indagine è stata effettuata su una popolazione adulta proveniente da 38 unità di dialisi olandesi, e senza obiezioni mediche, sociali o logistiche contro l'HD o la PD. Nella progettazione del presente studio, il periodo di inclusione di 2 anni (gennaio 1997 - agosto 2000) è stato seguito da 2 anni di follow-up.

La dimensione totale del campione considerata ottimale è stata calcolata pari a 100 pazienti; tuttavia, solo 38 pazienti sono stati inclusi nello studio: 18 pazienti sono stati randomizzati nel gruppo sottoposto a emodialisi, mentre i restanti 20 pazienti sono stati inseriti nel gruppo sottoposto PD. A causa della natura del trattamento di dialisi, non è stato possibile randomizzare in cieco il campione. L'endpoint primario dello studio è il QALY, ottenuto tramite il punteggio EuroQol VAS, nei primi 2 anni dopo l'inizio della dialisi. L'endpoint secondario è la sopravvivenza, i cui tempi sono stati registrati dal giorno della randomizzazione alla morte di ciascun paziente; le curve di sopravvivenza sono state aggiustate utilizzando il metodo Kaplan-Meier. Nell'analisi del trattamento non sono state osservate differenze statisticamente significative nel punteggio medio QALY: 59.2 ( $\pm 11.8$ ) per HD vs 54.4 ( $\pm 21.9$ ) per PD, con una differenza di 4.8 (9.1 a 18.8,  $P = 0.47$ ). Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza tra i pazienti sottoposti ad HD rispetto ai pazienti trattati con PD (test log-rank,  $P = 0.12$ ). Dopo circa 5 anni di follow-up sono morti 9 pazienti sottoposti ad emodialisi e 5 sottoposti a PD. Questa differenza nella sopravvivenza è risultata essere statisticamente significativa (analisi ITT, statistica del test di log-rank,  $P = 0.02$ ). Il rapporto di rischio non aggiustato per l'emodialisi rispetto alla PD era di 3,8 (95% CI 1,1 a 12,6).




Tabella 12 Tabella di sintesi degli studi clinici



Autore, Anno	Tipo di studio	Popolazione	Endpoint/Outcome	Strumenti	Follow up	Risultati	Commento sulla qualità dello studio
<b>Wu et al, (2022)</b>	Metanalisi (4 RTC)	108.413 pazienti	Livelli di Kt/V, Ccr, emoglobina e albumina sierica Sviluppo di tumori maligni	OR MD	ND	I pazienti sottoposti a PD presentano una riduzione significativa del livello di emoglobina e di albumina rispetto a quelli sottoposti a HD. Inoltre, rispetto al gruppo di controllo, i pazienti sottoposti a PD presentano livelli più bassi dei livelli di creatinina e di azoto. Infine, il trattamento con PD ha aumentato significativamente la probabilità di tumori maligni nei pazienti con DKD allo stadio terminale.	Evidenze limitate, bassa qualità delle prove, metodi non esplicitati non modo chiaro e preciso
<b>Xieyi et al (2021)</b>	Revisione sistematica di 15 studi, di cui 1 RCT e 14 studi osservazionali	2.426 pazienti	Mortalità Ri-ospedalizzazione Sopravvivenza legata alla PD Complicazioni correlate al catetere PD Giorni medi di degenza in ospedale Livelli di Kt/V, Ccr, emoglobina e albumina sierica Complicanze infettive e non	RR HR	4 settimane-5 anni	La mortalità determinata dalla urgent-start PD è significativamente maggiore rispetto alla PD pianificata, se calcolata attraverso la meta-analisi non-pesata, mentre non ha mostrato una differenza significativa attraverso la meta-analisi pesata. Non c'è differenza tra i due gruppi relativamente alla ri-ospedalizzazione. Il tasso di sopravvivenza non mostra differenze significative tra i due gruppi, tuttavia è presente un'incidenza significativamente più alta di perdite nel gruppo di urgent-start PD. La degenza media ospedaliera per l'inserimento del catetere PD nel gruppo urgent-start è maggiore di quella del gruppo di PD pianificato I livelli di Kt/V, emoglobina e albumina sierica non hanno mostrato alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi La batteriemia è significativamente più bassa nel gruppo con urgent-start PD Le complicanze non infettive, tra i pazienti in trattamento PD si è verificato il mal	Evidenze limitate, bassa qualità delle prove (la PD può essere considerata un'alternativa valida rispetto all'HD per i pazienti con MRC che necessitano di una dialisi urgent-start) Esiguo numero di studi inclusi nell'analisi (molti studi sono osservazionali), non è possibile ritenere che la urgent-start PD sia paragonabile alla PD pianificata



						<p>posizionamento del catetere con conseguente ricorso ad un intervento chirurgico, mentre tra i pazienti in HD si sono verificate emorragie, trombosi e rimozione del catetere</p> <p>Non si verificano differenze tra i giorni di degenza media ospedaliera dei due gruppi</p>	
<b>Htay et al (2021)</b>	<p>Revisione sistematica di 7 studi osservazionali, di cui 3 studi di coorte prospettici e 4 studi di coorte retrospettivi</p>	991 pazienti	<p>Complicanze infettive e non-infettive legate al catetere che si verificano entro 30 o 90 giorni (complicanze precoci o tardive) [batteriemia, peritonite, infezione dell'exit-site o del tunnel nei pazienti in PD, emorragia dell'exit-site, malfunzionamento del catetere e riadattamento del catetere]</p> <p>Sopravvivenza alla tecnica Morte del paziente Ospedalizzazione Effetti avversi</p>	RR MD o SMD	>1 mese	<p>La PD urgent-start riduce l'incidenza di batteriemia legata alla presenza del catetere rispetto all'HD avviata attraverso un CVC (131 episodi in meno su 1000 di batteriemia)</p> <p>La PD urgent-start ha effetti incerti sul rischio di peritonite, sull'infezione dell'exit-site/tunnel, sull'emorragia dell'exit-site, sul malfunzionamento del catetere, sul riadattamento del catetere, sulla sopravvivenza alla tecnica e sulla sopravvivenza del paziente rispetto all'HD avviata con il CVC</p> <p>Relativamente all'ospedalizzazione dei pazienti è emerso che: (i) la durata dell'ospedalizzazione risulta essere simile tra i due gruppi e la PD urgent-start ha una sopravvivenza simile senza ri-ospedalizzazione rispetto al gruppo HD, (ii) la durata della ri-ospedalizzazione è simile tra i due gruppi e (iii) il tasso di ospedalizzazione adattato è più elevato nel gruppo HD rispetto al gruppo PD urgent-start</p> <p>Circa gli eventi avversi valutati è emerso che non si è verificato alcun evento di trombosi nel gruppo di pazienti in PD, mentre si sono verificati 6 eventi di trombosi nel gruppo in HD. In nessuno dei due gruppi si sono verificate perdite o rotture dell'organo</p>	<p>Studi osservazionali e bassa numerosità di eventi</p> <p>Basso grado di evidenza per gli outcome considerati (imprecisione e risultati incoerenti)</p> <p>Non è stato specificato il follow per tutti gli studi</p>
<b>Subramonian e Frey (2020)</b>	<p>10 pubblicazioni così suddivise: 3 revisioni</p>	Popolazione variabile tra 16-8.341 (revisioni sistematiche) e	<p>Sopravvivenza dei pazienti Mortalità</p>	KDQoL-SF SF-36	Non previsto	<p>Vantaggio in termini di sopravvivenza nei gruppi di pazienti in dialisi, tuttavia tale vantaggio non è evidente in presenza di comorbidità elevate</p>	<p>Assenza di studi prospettici di grandi dimensioni e ben progettati in grado di</p>

	sistematiche e 7 studi non randomizzati	tra 84-285 (studi osservazionali)	Utilizzo dell'assistenza sanitaria (numero e durata dei giorni di ricovero) QoL Carico sintomatologico Qualità del sonno	WHO QoL Brief Version EuroQoL-5D-3L SF-12 IIRS KDQoL-36 ICECAP-O DSI POS-S renal Karnofsky score RTSQ	 <p>Il tempo di sopravvivenza mediano nel gruppo CM varia tra 8 e 67 mesi, mentre nei gruppi in dialisi varia tra 6 e 30 mesi</p> <p>I tassi di sopravvivenza ad un anno nei pazienti in assistenza dialitica sono maggiori di quelli in CM (84,2% vs 72,7%)</p> <p>Il gruppo dialisi presenta una mortalità per tutte le cause significativamente inferiore rispetto al gruppo CM, tuttavia data l'elevata eterogeneità dei dati i risultati risultano poco validi</p> <p>In pazienti con età &gt;70 anni si ha un aumento della mortalità per tutte le cause nel gruppo dialisi rispetto a quello CM</p> <p>I pazienti con età &gt;80 anni con malattia renale allo stadio terminale mostrano un tasso di mortalità nel gruppo HD significativamente più basso rispetto al gruppo CM</p> <p>Le cause di morte più comuni sono l'insufficienza renale con conseguente edema polmonare nel gruppo CM e l'interruzione del trattamento nel gruppo HD, tuttavia non è stato specificato il motivo dell'interruzione del trattamento in questi pazienti</p> <p>Il tasso di mortalità a 12 mesi è significativamente più alto nel gruppo CM rispetto al gruppo dialisi. Il risultato resta significativo anche dopo averlo pesato per età, livello di comorbidità e livelli del tasso di filtrazione glomerulare (GFR)</p> <p>Non sono state evidenziate differenze circa la QoL tra i pazienti anziani affetti da malattia renale allo stadio terminale sottoposti a dialisi e i pazienti in CM</p> <p>I pazienti trattati con CM hanno una migliore QoL fisica, non ci sono differenze significative tra i gruppi rispetto ad altri domini della QoL o nella valutazione della QoL complessiva</p>	consentire di esaminare l'efficacia clinica della CM nei pazienti con MRC in uno stadio avanzato. La maggior parte degli studi inclusi sono di tipo trasversale, non prevedono follow-up e non forniscono alcuna prova del miglioramento della QoL e degli altri esiti nel corso del tempo
--	---	-----------------------------------	---	--	---	--



I pazienti in CM hanno un carico maggiore ed effetti peggiori della malattia renale rispetto ai pazienti in dialisi

I pazienti anziani in dialisi hanno una QoL migliore rispetto a quelli in CM

Il follow-up a 12 mesi mostra che i pazienti in CM hanno punteggi significativamente più bassi in mobilità, cura di sé e dolore rispetto ai pazienti in dialisi

Non si riscontrano differenze nella prevalenza e nella gravità dei sintomi e nella qualità del sonno tra il gruppo di dialisi e di CM

Il carico sintomatologico non mostra differenze tra i pazienti nei due gruppi, tuttavia, se pesato per età, sesso, comorbidità e fragilità, i pazienti in APD mostrano un punteggio inferiore rispetto alla CM relativamente alla sintomatologia

I sintomi gastrointestinali sono maggiormente diffusi nel gruppo in dialisi, ma, considerando soltanto i sintomi gravi, le differenze tra i gruppi non sono significative

Il numero medio di ospedalizzazioni in un anno nei pazienti in dialisi e in quelli in CM varia tra 11 e 38 giorni e tra 13 e 25 giorni rispettivamente, mentre i giorni di degenza ospedaliera o giorni di degenza ospedaliera/assistenza domiciliare per mese di follow-up non varia tra i pazienti in HD e in CM

Il numero di visite mensili relative a differenti specialità mediche risulta superiore nel gruppo HD rispetto a quelli in CM

La metà dei pazienti del gruppo dialisi ha avuto almeno un ricovero in 6 mesi, rispetto ad un quarto dei pazienti gestiti in CM

Il numero mediano di giorni di ricovero risulta simile tra i gruppi



						I pazienti in dialisi sono stati sottoposti ad un numero significativamente maggiore di radiografie ed esami di laboratorio al mese rispetto a quelli in CM	
<b>Wang et al (2020)</b>	Meta-analisi di 8 studi, di cui 1 studio prospettico e 7 studi retrospettivi	18.046 pazienti	OS Fallimento della tecnica Mortalità Peritonite	HR OR	La durata media del follow-up varia ampiamente tra gli studi inclusi ed è compreso tra 14 mesi e 12 anni	Il gruppo PD mostra una OS significativamente migliore rispetto al gruppo HD-PD La probabilità di fallimento della tecnica e il tasso di mortalità sono significativamente più alte nel gruppo HD-PD Non c'è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi relativamente al tasso di peritonite	Studi inclusi controllati non randomizzati
<b>Chuasuwana et al (2020)</b>	Revisione sistematica di 21 studi, di cui 2 studi prospettici e 19 studi trasversali	29.000 pazienti	HRQoL	SF-36 EQ-5D KDQOL USMD	Non previsto	Le USMD relative al funzionamento fisico, salute generale, limitazioni nei compiti dovute a problemi emotivi e benessere emotivo sono significativamente più alte nella PD rispetto alla HD Le USMD relative alle dimensioni di mobilità, cura di sé, attività abituali, dolore/disagio e ansia/depressione dei trattamenti di PD e di HD sono altamente eterogenee se si considera l'indice di utilità Le USMD dei sintomi, effetti della malattia renale, onere della malattia renale, stato lavorativo, funzione cognitiva e qualità dell'interazione sociale dei trattamenti di PD e di HD variano tra moderatamente e altamente eterogenei	Studi osservazionali con un disegno prevalentemente trasversale (il risultato è dato esclusivamente dalla media delle differenze in un dato momento temporale)
<b>Zhan et al. (2019)</b>	Revisione sistematica di letteratura; metanalisi	Non specificata	Rischio di ictus emorragico; rischio di ictus ischemico; rischio di ictus	HR ; 95% CI	Non previsto	I pazienti sottoposti a PD hanno il 22% in meno di rischio di sviluppare un ictus emorragico rispetto ai pazienti sottoposti ad HD; i rischi di ictus ischemico e di ictus complessivo non differivano tra i due gruppi	Lo studio presenta un possibile bias di pubblicazione; non è stato possibile stabilire una relazione causa-effetto, in quanto i risultati dello studio




							si basavano su studi di coorte; il numero di studi inclusi era relativamente piccolo; l'eterogeneità tra gli studi che confrontavano il rischio di ictus ischemico era marcata
<b>Xue et al. (2019)</b>	Metanalisi di studi di coorte	504.304 pazienti in dialisi (62.462 trattati con PD e 441.842 sottoposti a HD)	Rischio di mortalità; intention-to-treat; as-treated	HR ; 95% CI	Follow-up da 15 mesi a 10 anni	L'HD potrebbe essere superiore alla PD nei pazienti diabetici affetti da MCR. Indagando la regione di provenienza dei pazienti, è risultato che i pazienti sottoposti a PD e provenienti dai paesi asiatici hanno un rischio di mortalità più elevato rispetto ai pazienti sottoposti a PD e provenienti da paesi non asiatici.	I risultati dello studio sono caratterizzati da un elevato grado di eterogeneità.
<b>Xiaolin Tian et al. (2019)</b>	Revisione sistematica della letteratura	Il numero di pazienti variava da 30 a 121.623	MMSE, MoCA, TMT-B, SDMT, RAVLT, BVRT, SIT, rischio di demenza	OR ; 95% CI	Non previsto	Il trattamento con PD potrebbe comportare maggiori miglioramenti delle FC, diminuendo il rischio di demenza rispetto alla HD.	Lo studio è caratterizzato dai seguenti limiti: tutti gli studi inclusi sono di coorte o <i>cross-sectional</i> ; vi è la presenza di eterogeneità all'interno dell'analisi; il numero di studi inclusi è relativamente piccolo; non sono stati indagati possibili <i>bias</i> di pubblicazione
<b>Lozier et al. (2019)</b>	Revisione sistematica dalla letteratura	31.924 pazienti sottoposti ad HD e 15.138	Outcome primario: Tutte le cause per eventi cardiovascolari avversi (ACVE)	RR ; 95% CI	Non previsto	L'avvio della PD non è inferiore a quello dell'HD quando si confronta il tasso di ACVE e di mortalità cardiaca successiva.	Lo studio presenta i seguenti limiti: sono stati inclusi solo studi osservazionali; il



		pazienti trattati con PD	Outcome secondario: nuovi eventi correlati alla sindrome coronarica acuta (ACS); nuovi eventi correlati all'insufficienza cardiaca congestiva (CHF); nuovi eventi correlati ad incidenti cerebrovascolari (CVA); nuovi eventi derivanti da interventi di cardiocirurgia; mortalità cardiaca				campione di indagine è relativamente piccolo; caratteristiche di base diverse tra le modalità di dialisi; non sono stati indagati possibili bias di pubblicazione
<b>Boonphen g et al. (2018)</b>	Metanalisi di studi osservazionali	Campione complessivo di pazienti in dialisi pari a 1.276.677	Rischio di frattura dell'anca	OR ; 95% CI	Non previsto	Lo studio rivela un'associazione significativa per i pazienti sottoposti all'HD ed il rischio di frattura dell'anca superiore del 47% rispetto al rischio incorso dai pazienti trattati con la PD.	Lo studio non presenta bias di pubblicazione. L'analisi di sensibilità ha definito i risultati come robusti. Lo studio presenta i seguenti limiti: gli studi inclusi erano indagini basate su registri medici; la metanalisi include solamente studi di coorte; possono essere presenti fattori di confondimento per cui non è stato effettuato un aggiustamento.
<b>Boonphen g et al. (2018)</b>	Revisione sistematica di letteratura; metanalisi	1.289.572 pazienti in dialisi (1.140.942 in HD e 122.534 in PD)	Rischio di ictus emorragico; Rischio di ictus; Rischio di ictus ischemico	OR; 95% CI	Non previsto	Rispetto alla HD, alla PD è stato associato un rischio significativamente ridotto di ictus emorragico; non è stata identificata alcuna differenza nel rischio generale di ictus o di ictus ischemico in coloro che erano in PD rispetto alla HD	L'articolo non rileva bias di pubblicazione, e i risultati con l'analisi di sensibilità sono risultati robusti. Non sono stati esplicitati i limiti dello studio.

<b>Klinger et al. (2017)</b>	Revisione	Studio condotto da Madziarska et al. (2013): 61 pazienti diabetici sottoposti ad HD (n=35) e PD (n=26)	Ricerca dei fattori che influenzano la sopravvivenza dei pazienti diabetici sottoposti ad emodialisi (HD) o dialisi peritoneale (PD).	HR; 95% CI	Studio condotto da Madziarska et al. (2013): follow-up 4 anni Studio condotto da Browne et al. (2014): follow-up 10 anni	Studio condotto da Madziarska et al. (2013): Il fattore predittivo significativo di mortalità per modalità di dialisi è risultato essere: in tutti i pazienti l'albumina sierica; nei pazienti trattati con l'HD la bassa concentrazione di colesterolo; nei pazienti sottoposti a PD l'età avanzata.	Lo studio si limita a riportare i risultati di ulteriori due studi che indagavano lo stesso outcome di interesse.
<b>Gallieni et al., 2017</b>	Studio descrittivo di 36 studi	Non indicato	Trasferimento da HD a PD e viceversa	Non indicato	Non previsto	I problemi di accesso vascolare sono la causa più frequente di trasferimento da HD a PD, mentre la causa più frequente di trasferimento da PD a HD è la peritonite refrattaria	Non sono descritti i metodi, i criteri di inclusione ed esclusione degli articoli selezionati; non è indicato il periodo di riferimento
<b>Kaplan, 2017</b>	Studio descrittivo di 7 studi	Non indicato il N. dei pazienti arruolati dal 2013 al 2016	Prevalenza HD e PD in USA	Non indicato	Non previsto	La modalità preferita è l'HD effettuata in un centro di dialisi rispetto alla PD domiciliare ed è stata determinata da considerazioni di carattere finanziario e dalla difficoltà di fornire una clearance adeguata ai pazienti americani di maggiori dimensioni in dialisi	Non sono descritti i metodi, i criteri di inclusione ed esclusione degli articoli selezionati
<b>Kim, 2017</b>	Studio descrittivo di dati sui database HIRA, CRC e KSN	Non indicato	Analisi della gestione della dialisi in Corea	Non indicato	Non previsto	La scelta della modalità di dialisi deve tenere conto dell'età del paziente, dello stato del diabete e della disponibilità di donatori, nonché di un adeguato sostegno finanziario	Non sono descritti i metodi, i criteri di inclusione ed esclusione degli articoli selezionati; non è indicato il periodo di riferimento
<b>Ho e Li (2016)</b>	Revisione sistematica di 34 studi, di cui 27 studi	11.338 pazienti	HR-QOL (risultati fisiologici e psicologici, salute generale, esiti sociali e sintomi della malattia)	SF-36 WHOQOL-BREF GHQ-28	Non previsto	Sono stati identificati 51 differenti outcome relativi alle valutazioni fisiologiche, tra questi soltanto 4 mostrano una differenza	La maggior parte degli studi inclusi hanno un disegno trasversale e




	trasversali, 1 caso-controllo e 6 studi con coorte prospettica			KDQOL-SF CHEQ		 <p>significativa a favore della modalità di trattamento HD, mentre 11 per la PD</p> <p>Gli outcome relativi alla valutazione psicologica sono stati 57, tra questi soltanto 3 hanno mostrato una differenza significativa a favore della modalità di trattamento HD, mentre 18 per la PD</p> <p>Tra i 48 outcome relativi esiti sociali relativi alla salute, soltanto 8 hanno mostrato una differenza significativa a favore della modalità di trattamento HD, mentre 11 per la PD</p> <p>Tra i 14 outcome relativi ai sintomi della malattia, soltanto 4 mostrano una differenza significativa a favore della modalità di trattamento PD</p>	consentono di misurare gli esiti in singoli istanti temporali
<b>Wang et al. (2016)</b>	Metanalisi	Lo studio presentava un campione di pazienti sottoposti ad HD pari a 1.103 ed un campione di pazienti sottoposti a PD pari a 625.	Emoglobina; ferritina; indice di saturazione della transferrina; albumina sierica; ormone paratiroideo	SMD; 95% CI	Non previsto	Non è stata riscontrata nessuna differenza significativa nell'emoglobina, nella ferritina, nell'indice di saturazione della transferrina e nell'ormone paratiroideo tra i gruppi HD e PD. Tuttavia, il contenuto di albumina sierica nel gruppo HD era molto più alto di quello del gruppo PD.	La qualità di tutti gli studi è risultata relativamente alta. L'analisi di sensibilità non ha rilevato cambiamenti nei risultati ottenuti in precedenza, indicandone la stabilità. Non sono stati identificati possibili bias di pubblicazione
<b>Han et al., 2015</b>	Studio osservazionale, Meta analisi	33686 pazienti (età>65 anni)	Mortalità	HR P Value Test di Egger Test di Begg	3 anni	Dopo l'aggiustamento per tutte le covariate, il gruppo PD mostra un HR più alto per la mortalità rispetto al gruppo HD	Non sono stati considerati i bias nello studio osservazionale Campione poco numeroso per la meta-analisi Moderato

<b>Leurs, Machowska e Lindholm, 2015</b>	Studio descrittivo di 12 studi (11 studi osservazionali e 1 meta-analisi)	Non indicato	Tempi di inizio della dialisi in relazione alla sopravvivenza globale	Non indicato	Non previsto	Gli studi non mostrano un vantaggio nella scelta di una modalità di dialisi rispetto ad un'altra in termini di sopravvivenza globale	Non sono descritti i metodi, i criteri di inclusione ed esclusione degli articoli selezionati; non è indicato il periodo di riferimento
<b>Merchant, Quinnb, and Jeffrey, 2015</b>	Studio descrittivo di 10 studi (2 RCT e 8 studi osservazionali)	859.559 pazienti, di cui 747.346 in HD e 112.213 in PD	Mortalità	HR ITT	Non previsto	Gli studi investigati non hanno dimostrato in modo conclusivo un vantaggio di una modalità di dialisi rispetto all'altra in termini di sopravvivenza globale	Non sono descritti i metodi, i criteri di inclusione ed esclusione degli articoli selezionati; non è indicato il periodo di riferimento
<b>Boateng et al. (2011)</b>	Revisione sistematica della letteratura	Il numero totale di partecipanti a HD e PD variava da 50 a 18.015.	QoL	Strumenti di misurazione generici: SF-36; WHOQOL-BREF; Spitzer QL-index; EQ-5D. Gli strumenti di misurazione specifici: KDQOL; CHEQ.	Non previsto	HD e PD sono due terapie di sostituzione della funzionalità renale comparabili in termini di QOL	Lo studio ha incluso solamente studi osservazionali (cross-sectional; coorte; di analisi retrospettiva)
<b>Sinnakirochenan et al., 2011</b>	Studio descrittivo di 18 studi	Non previsto	Rischi e benefici HD e PD: tasso di sopravvivenza del paziente, tasso di mortalità, QoL,	Non previsto	Non previsto	L'influenza della modalità di dialisi sulla sopravvivenza del paziente appare controversa.	Non sono descritti i metodi, i criteri di inclusione ed



			fallimento della tecnica PD, tasso di peritonite				esclusione degli articoli selezionati; non è indicato il periodo di riferimento
<b>Sofritti et al., 2009</b>	Studio osservazionale e retrospettivo	540 pazienti in HD e in PD	Livello di: Emoglobina, Ferritina, saturazione della transferrina, dosi di eritropoietina Verifica presenza di differenze significative tra HD e PD nei pazienti diabetici e non, tra pazienti affetti da neoplasie e non e nei pazienti in terapia con vitamina B	EBPG 2004 Linee Guida Italiane 2003 ANOVA BW Regressione lineare semplice	1 anno	4,3% dei pazienti hanno mantenuto il valore di emoglobina desiderato nel tempo. Una significativa diminuzione delle dosi di eritropoietina è stata osservata con l'aumento dei valori di emoglobina. I valori di transferrina erano stabili nel 44,8% dei casi, mentre i valori di saturazione di transferrina erano molto bassi, anche in presenza di valori di ferro che erano nel 95% dei casi target. 1 paziente con mieloma e 3 pazienti affetti da tumori hanno mantenuto livelli stabili di emoglobina nel tempo e le dosi di eritropoietina sono aumentate costantemente nel gruppo di pazienti oncologici, ma la differenza non è stata statisticamente significativa.	Non sono stati indicati i criteri di esclusione della popolazione, Non sono stati analizzati i bias dello studio Follow up troppo breve Basso numero di pazienti Grade: Basso
<b>Rabindranath et al (2007)</b>	Revisione sistematica di 3 RCT	139 pazienti	Sviluppo di infezioni (peritoniti, infezioni dell'exit-site e del tunnel) Modifica della modalità di dialisi Ospedalizzazione (numero di pazienti ricoverati, numero di episodi di ricovero e numero di giorni di ricovero) QoL Complicanze addominali (ernie addominali, idrotorace e perdite dall'exit-site) Rimozione del catetere PD Mortalità Misure di adeguatezza dialitica (Kt/V e clearance settimanale della creatinina)	RR WMD Karnofsky score SF-36	Il follow-up medio è inferiore ad un anno	I pazienti in APD mostrano tassi di peritonite e tassi di ospedalizzazione significativamente più bassi rispetto a quelli in CAPD Non ci sono differenze nei tassi di infezione dell'exit-site tra i gruppi di pazienti in APD e in CAPD Non ci sono differenze tra le modalità APD e CAPD rispetto al rischio di sviluppare infezioni del tunnel e alla modifica della modalità di dialisi L'analisi della QoL ha evidenziato che: non c'è differenza tra i pazienti dei due gruppi; non c'è differenza nella QoL dei pazienti sottoposti ad APD tra l'inizio e la fine dello studio; sebbene non siano state riscontrate differenze nei punteggi dello SF-36 tra i due gruppi, i pazienti con APD hanno mostrato un significativo	Campione piccolo Molti pazienti abbandonano lo studio Durata follow-up <1 anno (2 studi su 3): non è possibile la valutazione di esiti clinici a lungo termine

			Clearance endogena della creatinina			 <p>           aumento del tempo da dedicare al lavoro, alla famiglia e alle attività sociali            Le complicanze addominali (ernie, idrotorace, perdite dall'exit-site), la rimozione del catetere PD dovuta a peritonite e la mortalità per tutte le cause non mostrano differenze tra i due gruppi, mentre la rimozione del catetere PD per tutte le cause mostra una differenza nell'utilizzo dell'APD            L'adeguatezza dialitica (Kt/V) favorisce l'intervento sperimentale (APD), mentre la clearance settimanale della creatinina e la clearance endogena della creatinina favoriscono l'intervento di controllo (CAPD)         </p>	
<b>Korevaar et al., 2003</b>	Studio clinico randomizzato	38 pazienti con dialisi come primo RRT	QoL sopravvivenza	Punteggio EuroQol VAS Metodo Kaplan-Meier	2 anni	<p>           Non ci sono differenze statisticamente significative nel punteggio medio QALY;            Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza dei pazienti in HD rispetto ai pazienti in PD         </p>	<p>           Non sono stati analizzati i bias dello studio            Basso numero di pazienti            Risultati descritti in maniera non chiara            Grade Molto Basso         </p>



## Sicurezza

### Eventi avversi segnalati

Si riportano di seguito gli eventi avversi verificatisi, nel contesto italiano, sui dispositivi che permettono lo svolgimento del trattamento di PD in modalità APD (Homechoice Claria e SleepSafe System).

Il dispositivo *Homechoice Claria Apd System, Sharesource Connectivity Platform For Use With The Homechoice Claria Apd System* (510(K) Number: K201867) è stato approvato per l'immissione in commercio in data 19.11.2020 da parte della U.S. Food and Drug Administration (FDA). Sono stati analizzati gli eventi avversi che si sono verificati sul dispositivo medico *cycler Homechoice* e che sono stati segnalati alla FDA nel periodo Ottobre 2020 – Maggio 2022. A tal fine è stato consultato il database MAUDE, in cui sono contenuti i rapporti sui dispositivi medici presentati alla FDA da informatori obbligatori (produttori, importatori e strutture che utilizzano i dispositivi) e da informatori volontari come i professionisti sanitari, i pazienti e i consumatori.

Gli eventi avversi verificatisi durante l'utilizzo del dispositivo Homechoice Claria hanno provocato 3 tipologie di eventi: il malfunzionamento del dispositivo, l'infortunio del paziente o la morte dello stesso, come indicato nella Tabella seguente.



**Tabella 13** Tipologia di eventi avversi verificatisi durante l'utilizzo del dispositivo Homechoice Claria prodotto dall'azienda Baxter Healthcare Corporation e segnalati a FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>)

# Report	Data dell'evento	Tipologia dell'evento	Problema del dispositivo	Problema del paziente
1416980-2021-03287	06/05/2021	Infortunio	Procedura o metodo improprio o non corretto	Dispnea Distensione addominale
1416980-2021-05442	12/08/2021	Infortunio	Procedura o metodo improprio o non corretto	Dispnea Distensione addominale
1416980-2021-06506	04/10/2021	Infortunio	Procedura o metodo improprio o non corretto	Dispnea Distensione addominale
1416980-2021-06528	08/10/2021	Infortunio	Procedura o metodo improprio o non corretto	Dispnea
1416980-2021-06740	15/10/2021	Malfunzionamento	Eccessivo riscaldamento	Nessun segno, sintomo o condizione clinica
1416980-2022-00891	06/02/2022	Morte	Evento avverso senza problema di utilizzo o dispositivo identificato	Arresto respiratorio
1416980-2022-00911	08/02/2022	Infortunio	Procedura o metodo improprio o non corretto	Dispnea Distensione addominale
1416980-2022-01111	23/02/2022	Infortunio	Evento avverso senza problema di utilizzo o dispositivo identificato	Dispnea Distensione addominale
1416980-2021-03110	Non disponibile	Malfunzionamento	Eccessivo riscaldamento	Nessun segno, sintomo o condizione clinica
1416980-2021-02850	Non disponibile	Infortunio	Evento avverso senza problema di utilizzo o dispositivo identificato	Dispnea Gonfiore/edema
1416980-2021-02851	Non disponibile	Morte	Evento avverso senza problema di utilizzo o dispositivo identificato	Segni clinici, sintomi e condizioni appropriate

È stato inoltre indagato il portale del Ministero della Salute dedicato agli “Avvisi di sicurezza sui Dispositivi Medici”

([https://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_3\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo&fabbricanteImput=baxter+&dispositivoImput=homechoice+claria&tipologiaImput=Selezione+un+termine&btnCerca=](https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_3_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo&fabbricanteImput=baxter+&dispositivoImput=homechoice+claria&tipologiaImput=Selezione+un+termine&btnCerca=)).

Sono stati segnalati due avvisi di sicurezza da parte del produttore Baxter Healthcare SA riguardanti il dispositivo software Sharesource (Numero Riferimento: 303115, Data di ricezione: 19 giugno 2017 e Numero Riferimento: 305786, Data di ricezione: 2 dicembre 2020). Tali problematiche non hanno generato rischi per la sicurezza del paziente, non si sono verificati reclami o eventi avversi associati a tali problematiche.

Relativamente al dispositivo *SleepSafe System* le informazioni circa il 510(K) Number e la data di approvazione all'immissione in commercio da parte della FDA non sono disponibili. Non risulta quindi possibile analizzare gli eventi avversi verificatisi sul DM *SleepSafe System*.

Inoltre, è stato indagato il portale del Ministero della Salute dedicato agli “Avvisi di sicurezza sui Dispositivi Medici”

([https://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_3\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo&fabbricanteImput=fresenius+medical+care&dispositivoImput=sleep&tipologiaImput=Selezione+un+termine&btnCerca=](https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_3_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo&fabbricanteImput=fresenius+medical+care&dispositivoImput=sleep&tipologiaImput=Selezione+un+termine&btnCerca=)).

Sono stati segnalati due avvisi di sicurezza da parte del produttore Fresenius Medical Care riguardanti il dispositivo *SleepSafe Set Plus* (Numero



Riferimento: 300567, Data di ricezione: 29 novembre 2013 e Numero Riferimento: 302716, Data di ricezione: 23 dicembre 2016). Tali problematiche erano legate ad una possibile perdita dal connettore paziente e a delle perdite verificatasi sulla linea paziente.



## Costi ed efficacia economica

### Introduzione

Per l'analisi dei costi e dell'efficacia economica dei percorsi clinico assistenziali di dialisi peritoneale (PD) rispetto l'emodialisi (HD) è stata sviluppata un'Analisi di Costo-Utilità (CUA). La CUA, elaborata sulla base di un modello di Markov precedentemente definito da Moradpour et al. nel 2020, ha l'obiettivo di confrontare la costo-efficacia della PD come primo trattamento dialitico rispetto l'HD, valutandone l'impatto in termini di Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (ICER). I valori di costo sono espressi in termini monetari, mentre i valori di efficacia sono espressi in termini di *Quality Adjusted Life Years (QALYs)*.

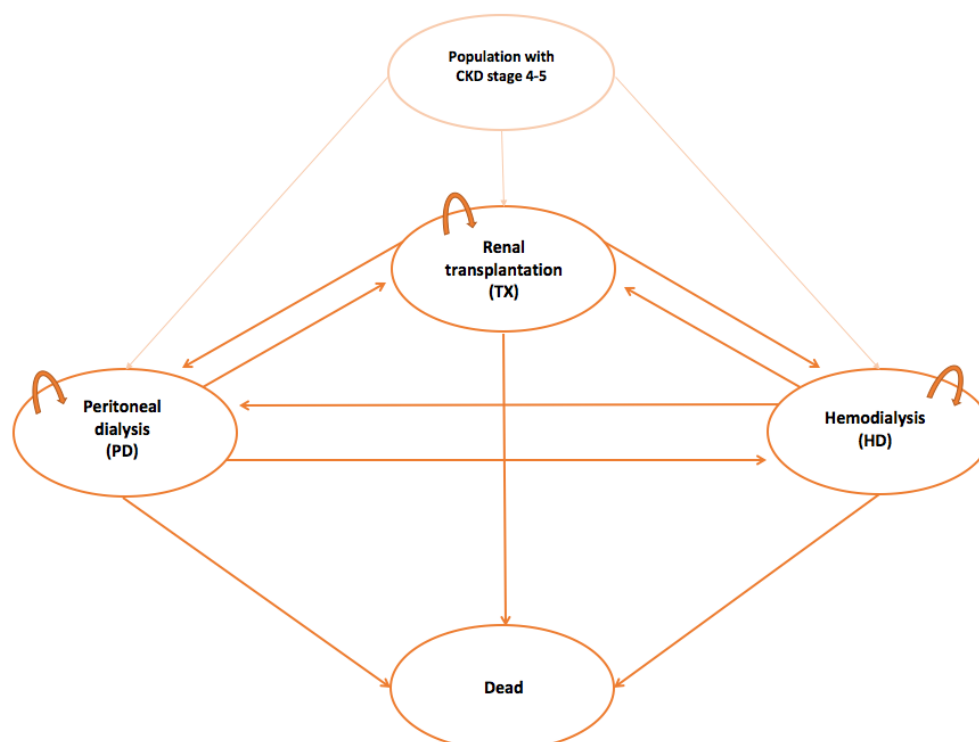
### Metodi

#### Model design

Al fine di determinare quale strategia di trattamento dialitico in prima linea risulti essere costo-efficace per i pazienti sottoposti a terapie renali sostitutive, è stata condotta una CUA sulla base di un modello di Markov precedentemente sviluppato da Moradpour et al. nel 2020.

Più nel dettaglio, lo studio, la fine di confrontare il rapporto costo-efficacia delle terapie renali sostitutive, ha sviluppato un modello di Markov a 4-stadi, ovvero HD, PD, trapianto renale (TX) e morte (Figura 13), in quanto rappresentativi dei principali stati di salute dei pazienti affetti da MRC di stadio 4-5.

Figura 13 Rielaborazione del Markov Model a 4-stadi di Moradpour et al. (2020)







Il presente modello prevede per ciascun paziente, sulla base delle probabilità di transizione, la possibilità di mantenere lo stesso stato di salute, o, in alternativa, spostarsi in uno degli altri tre stadi di salute definiti. Unica eccezione è rappresentata dallo stadio di salute “morte”, il quale è definito come “stato di assorbimento”. Di seguito si riportano le probabilità di transizione (Tabella 14).

**Tabella 14** Probabilità di transizione modello di Markov a 4-stadi (Moradpour et al 2020)

	HD	PD	TX	Dead
HD	79,50%	6,65%	0,35%	13,50%
PD	7,50%	76,00%	4,00%	12,50%
TX	3,50%	0,30%	94,50%	1,70%

Il modello di Markov utilizzato per la presente analisi, coerentemente con le caratteristiche del modello di Markov di Moradpour et al. (2020), presenta una “*length of cycle*” pari ad un anno. Per la presente analisi è stata utilizzata una coorte ipotetica di pazienti, rispettivamente pari a 1000, ed un orizzonte *life-time*. Infine, il modello prevede due diverse prospettive di analisi: la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e la prospettiva sociale.

## Data input

Nella presente analisi economica, coerentemente con la prospettiva del SSN, sono state indagate due macrocategorie di risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- **Risorse dirette sanitarie:** all'interno di tale macrocategoria sono incluse tutte le risorse sanitarie, ovvero le risorse legate direttamente alla somministrazione del trattamento indagato, il cui costo è direttamente attribuibile al SSN. Al loro interno, nella presente analisi, sono state considerate le seguenti categorie di risorse: input di somministrazione, input di monitoraggio, ed input per la gestione degli eventi avversi.

L'identificazione delle risorse dirette sanitarie, ed in particolare degli input di somministrazione, è stata condotta utilizzando due distinte metodologie: la macro-voce dell'intervento definita all'interno del Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, e le metodiche dell'*Activity Based Costing* (ABC). L'ABC, utile per una più dettagliata determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi:

1. Identificazione delle risorse: l'obiettivo di tale fase è l'identificazione di tutte le risorse necessarie per l'erogazione delle terapie in esame;
2. Misurazione dei costi: la fase successiva all'identificazione delle risorse necessarie per l'erogazione dei trattamenti considerati, ha come obiettivo la misurazione del costo relativo a ciascuna risorsa considerata, e la successiva definizione del costo pieno di ciascuna attività;
3. Valorizzazione dei risultati: l'obiettivo di tale fase è l'attribuzione dei valori monetari ai rispettivi driver di costo, definendo così il complessivo valore dell'intero processo dei trattamenti indagati.



- **Risorse dirette non sanitarie:** tale macrocategoria include al suo interno tutte le risorse non sanitarie (ad esempio il trasporto dei pazienti con l'ambulanza) il cui costo è direttamente attribuibile al SSN.

In aggiunta a tali risorse, coerentemente con la prospettiva sociale, all'interno dell'analisi sono stati calcolati i costi prodotti dalla **perdita di produttività** dei pazienti e dei loro *caregiver* derivante dalla somministrazione del trattamento oggetto di indagine.

Le tre macro-categorie di risorse sopra definite sono state indagate per entrambe le modalità di trattamento oggetto di studio, comportando la definizione di 4 diversi scenari di analisi:

1. **I Scenario:** l'analisi è stata condotta nella prospettiva del SSN ed utilizzando una metodologia per l'identificazione delle risorse utili per la somministrazione del trattamento di "macro-voce dell'intervento definita all'interno del Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali";
2. **II Scenario:** l'analisi è stata condotta nella prospettiva del SSN ed utilizzando una metodologia per l'identificazione delle risorse utili per la somministrazione del trattamento di "ABC";
3. **III Scenario:** l'analisi è stata condotta nella prospettiva sociale ed utilizzando una metodologia per l'identificazione delle risorse utili per la somministrazione del trattamento di "macro-voce dell'intervento definita all'interno del Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali";
4. **IV Scenario:** l'analisi è stata condotta nella prospettiva sociale ed utilizzando una metodologia per l'identificazione delle risorse utili per la somministrazione del trattamento di "ABC".

## **Emodialisi**

Nello specifico, per il trattamento di HD sono stati identificati tre categorie di risorse dirette sanitarie: input di somministrazione, input di monitoraggio ed input per la gestione degli eventi avversi.

Coerentemente con il primo approccio metodologico utilizzato per l'identificazione delle risorse utilizzate per la somministrazione del trattamento, ovvero l'utilizzo della macro-voce dell'intervento presente all'interno del Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, dalla revisione della letteratura è emerso come i pazienti affetti da MRC in media effettuino settimanalmente tre sedute emodialitiche (*National Institute of diabetes and digestive and Digestive Kidney Diseases, 2018*). Per tale ragione, considerando le 52 settimane di cui si compone un anno, è stato possibile definire l'ammontare complessivo delle sedute di HD che ciascun paziente effettua in un anno, ovvero pari a 156 sedute.

In aggiunta a tale scenario, per una più dettagliata analisi, coerentemente con l'ABC, all'interno della categoria "input di somministrazione", l'analisi ha previsto la definizione delle diverse tipologie di accessi vascolari, dei materiali utilizzati per la somministrazione del trattamento di HD e del personale sanitario coinvolto nell'attività.



Per ciascuna tipologia di accesso vascolare indagato è stata identificata, attraverso una ricerca manuale della letteratura, la percentuale e la frequenza annuale di utilizzo (Tabella 15).

**Tabella 15** Risorse dirette - Input di somministrazione - Percentuale di utilizzo e frequenza annuale delle diverse tipologie di accesso vascolare

Parametro	Percentuale di utilizzo	Frequenza annuale (n)
Accesso vascolare con fistola arterovenosa (FAV)	73,0%	1,75
Accesso vascolare con Fistola Artero-Venosa protesica (FAVp)	5,0%	1,75
Cateterismo venoso centrale (CVC)	10,0%	1,75
Cateterismo venoso centrale (CVC) long term	12,0%	1,75

Per ciascuna tipologia di materiale utilizzato per la somministrazione del trattamento è stata identificata la frequenza annuale di utilizzo, la quale è stata successivamente validata da un clinico esperto della patologia e del trattamento oggetto di indagine (Tabella 16).

**Tabella 16** Risorse dirette sanitarie - Input di somministrazione - Frequenza annuale dei diversi materiali utilizzati per la somministrazione del trattamento di HD

Materiali	Frequenza annuale (n)
Apparecchiatura per emodialisi	0,40
Materiale per disinfezione e disincrostazione dell'apparecchiatura	0,27
Kit attacco-stacco per fistola arterovenosa nativa (FAV)	156,00
Kit attacco-stacco per CVC	156,00
Soluzione lock per CVC	156,00
Filtri	187,20
Soluzione dialitica per emodialisi	156,00
Bende elastiche per medicazione	156,00
Siringhe	312,00
Anticoagulazione	148,20
Kit medicazione CVC	156,00
Aghi per accesso	468,00
Raccordo set "a Y" per monoago sterile con attacco luer lock	156,00
Disinfettante	7,80
Sacca soluzione fisiologica 1 L	156,00
Set linee di connessione	156,00

La tabella 17 riporta nel dettaglio il personale sanitario e non coinvolto nella somministrazione del trattamento di HD, identificando per ciascuna figura professionale il numero dei soggetti coinvolti ed il tempo dedicato all'attività specifica svolta.

**Tabella 17** Risorse dirette sanitarie - Input di somministrazione - Figure professionali coinvolte nella somministrazione del trattamento di HD

	Figura (n)	Tempo (min)
Personale medico specialista (Nefrologo)	0,11	240,00
Personale infermieristico	0,38	340,00



Personale amministrativo	1,00	30,00
--------------------------	------	-------

Dalla revisione sono state altresì identificate le risorse dirette utilizzate per il monitoraggio dei pazienti affetti da MRC di stadio 4-5 e sottoposti ad HD. Si riporta di seguito la tabella di sintesi (Tabella 18) degli esami svolti per il follow-up della condizione clinica, con le relative frequenze annuali.

**Tabella 18** Risorse dirette sanitarie – Input di monitoraggio - Frequenza annuale esami di monitoraggio dei pazienti sottoposti ad HD

Esami	Frequenza annuale (n)
Visita di controllo nefrologica	12,00
Velocità di sedimentazione delle emazie (VES)	8,00
Proteina C Reattiva (PCR)	4,00
Glicemia	12,00
Creatinina	12,00
Sodio	12,00
Potassio	12,00
Calcemia (Calcio totale)	12,00
Fosforemia	12,00
Emogasanalisi venoso	8,00
Emocromo	12,00
Sideremia	12,00
Transferrina	4,00
Proteine totali	6,00
Albumina	12,00
Ferritina	4,00
Elettroforesi proteica	4,00
Fosfatasi Alcalina	4,00
Paratormone (PTH)	2,00
Aspartato Aminotransferasi (AST) (GOT)	4,00
Alanina aminotransferasi (ALT) (GPT)	4,00
Gamma Glutamil Transpeptidasi (Gamma GT)	4,00
Bilirubina totale	4,00
Colesterolo totale	4,00
HDL-Colesterolo	4,00
Trigliceridi	4,00
Valutazione del ricircolo di fistola arterovenosa	3,50
Markers epatite (B-C)	4,00
RX torace	1,00
Elettrocardiogramma	1,00
HIV	2,00

Infine, sono stati identificati in letteratura i principali eventi avversi che si possono verificare durante il trattamento di HD. Nello specifico dalla letteratura si evince come l'HD sia legata ad un



elevato di rischio di mortalità e morbidità, soprattutto per gli episodi infettivi legati all'accesso vascolare che tale trattamento richiede (Brunori, 2012). Nella tabella di seguito (Tabella 19) si riportano le principali complicanze dell'HD con i relativi tassi di frequenza annuali per paziente.

**Tabella 19** Risorse dirette sanitarie – Input gestione degli eventi avversi - Frequenza annuale principali eventi avversi derivanti dall'utilizzo del trattamento di HD

Evento avverso	Frequenza annuale/per paziente (n)
Trombosi accesso vascolare (chiusura della fistola)	1,05
Sanguinamento accesso vascolare	3,90
Infezione accesso vascolare (tutti i tipi)	0,77

All'interno del modello, oltre alle risorse dirette sanitarie, sono state identificate le risorse dirette non sanitarie. Nello specifico, per il trattamento di emodialisi, attraverso un'analisi della letteratura, è stato possibile identificare i seguenti *input* diretti non sanitari: il trasporto dei pazienti dializzati ed il rimborso ai pazienti.

Per la valorizzazione economica del trasporto dei pazienti dializzati si è assunta una ripartizione dei pazienti sottoposti ad emodialisi in quattro macrocategorie: i pazienti trasportati dalla propria abitazione al Centro Dialisi in ambulanza (6,5%), i pazienti trasportati da mezzo gestito da servizio di trasporti esterno (85,0%), i pazienti trasportati dal *caregiver* automunito (5,7%) ed i pazienti automuniti (2,8%). Infine, si è identificata in letteratura una distanza media del paziente dalla struttura ospedaliera, rispettivamente pari a 39,20 km.

Un'ulteriore risorsa diretta non sanitaria identificata fa riferimento al rimborso per trattamento dialitico previsto a livello nazionale. Più nel dettaglio, il rimborso erogato per l'uso dell'autovettura del paziente è pari a 1/5 del costo della benzina per ogni chilometro percorso per il viaggio di andata e ritorno dal proprio domicilio al Centro Dialisi (ASL Roma 1, 2022).

Coerentemente con la prospettiva sociale, all'interno dell'analisi si è proceduto ad identificare in letteratura il tempo investito dai pazienti per il trattamento di HD. In particolare, lo studio di Rizki et al. (2018) ha permesso di identificare il tempo di permanenza in struttura del paziente sottoposto ad HD, suddividendolo in quattro diverse attività: attività amministrativa (30 minuti), attività pre-dialisi (30 minuti), attività di emodialisi (270 minuti), ed attività post-dialisi (30 minuti). Infine, per valorizzare la perdita di produttività sostenuta dai pazienti e/o dai loro *caregiver*, si è assunto una percentuale di pazienti lavoratori pari al 30%, ed una percentuale di pazienti con un *caregiver* lavoratore pari al 70%.

### **Dialisi peritoneale**

L'approccio metodologico utilizzato per l'identificazione delle risorse dirette sanitarie, non sanitarie ed indirette per il trattamento di HD è stato riprodotto per l'identificazione delle risorse per il trattamento di PD.

Più nel dettaglio, coerentemente con la macro-voce relativa alla PD presente nel Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, per l'identificazione dell'input di somministrazione del trattamento di PD, dalla revisione della letteratura è stato possibile identificare la percentuale di utilizzo delle due modalità in cui può essere somministrata la PD, nonché la loro rispettiva



frequenza annuale di somministrazione. Nello specifico, dal 7° Censimento Nazionale (Cs-19) della Dialisi Peritoneale in Italia è emerso come il 52,7% dei pazienti in trattamento con la PD utilizzano la modalità APD, mentre il restante 47,3% utilizza la modalità CAPD (Neri L. et al., 2022). In riferimento alla frequenza annuale di somministrazione, dalla letteratura è emerso come l'APD sia effettuata in media 6 volte a settimana, con una conseguente frequenza annuale pari a 312 somministrazioni; la CAPD, riportando una frequenza media giornaliera di 4 somministrazioni, presenta una frequenza annuale pari a 1.456 somministrazioni.

In aggiunta, coerentemente con l'approccio dell'ABC, all'interno della categoria "input di somministrazione", l'analisi ha previsto la definizione della frequenza annuale dell'accesso intraperitoneale per il catetere peritoneale (Tabella 20) e dei materiali utilizzati per la somministrazione del trattamento di CAPD (Tabella 21) ed APD (Tabella 22).

**Tabella 20** Risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Frequenza annuale creazione accesso intraperitoneale per trattamento di PD

Frequenza annuale (n)	
Accesso intraperitoneale per catetere peritoneale	0,20

**Tabella 21** Risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Frequenza annuale materiali utilizzati per la somministrazione del trattamento di CAPD

Materiali utilizzati	Frequenza annuale (n)
Sistema a doppia sacca (sacca soluzione per dialisi peritoneale + sacca di scarico)	728,00
Asta reggi sacca	1,00
Meccanismo di protezione del cambio sacca (Morsetto)	1,00
Riscaldatore sacca	1,00
Bilancia per controllo scarico (dinamometro)	1,00
Accessori per il paziente (Tappini)	728,00
Accessori per il paziente (Conchiglie verdi)	728,00
Telino sterile	364,00
Medicazione antibatterica exit-site	364,00
Miniset	2,00
Klamp blue	4,00
Kit medicazione catetere dialisi peritoneale	10,00

**Tabella 22** Risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Frequenza annuale materiale utilizzato per la somministrazione della APD

Materiali utilizzati	Frequenza annuale (n)
Cyclor	1,00
Carrello	1,00
Sacca APD	780,00
Set per cyclor	312,00
Kit medicazione catetere dialisi peritoneale	312,00
Miniset	1,00
Medicazione antibatterica exit-site	312,00



Disinfettante (Amuchina)	16,00
Accessori per il paziente (Tappini)	312,00
Accessori per il paziente (Conchiglie verdi)	312,00
Sacca di drenaggio	312,00

Dalla revisione sono state altresì identificate le risorse dirette utilizzate per il monitoraggio dei pazienti affetti da MRC di stadio 4-5 e sottoposti a PD. Si riporta di seguito la tabella di sintesi (Tabella 23) degli esami svolti per il follow-up della condizione clinica, con le relative frequenze annuali.

**Tabella 23** Risorse dirette sanitarie – Input di monitoraggio - Frequenza annuale esami di monitoraggio dei pazienti sottoposti a PD

Esami	Frequenza annuale (n)
Visita di controllo nefrologica	12,00
Velocità di sedimentazione delle emazie (VES)	8,00
Proteina C Reattiva (PCR)	4,00
Glicemia	12,00
Creatinina	12,00
Sodio	12,00
Potassio	12,00
Calcemia (Calcio totale)	12,00
Fosforemia	12,00
Emogasanalisi venoso	8,00
Emocromo	12,00
Esame urine completo	8,00
Esame colturale dell'urina (Urinocultura)	8,00
Sideremia	12,00
Transferrina	12,00
Proteine totali	6,00
Albumina	4,00
Ferritina	4,00
Elettroforesi proteica	6,00
Fosfatasi Alcalina	4,00
Paratormone (PTH)	6,00
Aspartato Aminotransferasi (AST) (GOT)	12,00
Alanina aminotransferasi (ALT) (GPT)	12,00
Gamma Glutamil Transpeptidasi (Gamma GT)	12,00
Bilirubina totale	4,00
Colesterolo totale	4,00
HDL-Colesterolo	4,00
Trigliceridi	4,00



Urea	12,00
Proteinuria	6,00
Revisione catetere peritoneale	1,00

Infine, sono stati identificati in letteratura i principali eventi avversi che possono insorgere durante il trattamento di PD. Nello specifico dalla letteratura si evince come la PD sia caratterizzata dall'insorgenza di episodi infettivi legati al peritoneo (ovvero la membrana utilizzata per la somministrazione della terapia). Nella tabella di seguito (Tabella 24) si riportano le principali complicanze della PD con i relativi tassi di frequenza annuali per paziente.

**Tabella 24** Risorse dirette sanitarie – Input gestione degli eventi avversi - Frequenza annuale principali eventi avversi derivanti dall'utilizzo del trattamento di PD

Eventi avversi	Frequenza annuale/per paziente (n)
Peritoniti	0,40
Infezione del sito di uscita ( <i>Exit-site infection</i> )	0,53
Infezione del tunnel ( <i>Tunnel infection</i> )	0,53
Malfunzionamento del catetere	0,36

Coerentemente con le risorse identificate per l'analisi del trattamento di HD, all'interno del modello, oltre alle risorse dirette sanitarie, sono state identificate le risorse dirette non sanitarie per il trattamento di PD. Nello specifico, attraverso un'analisi della letteratura, è stato possibile identificare i seguenti *input* diretti non sanitari: attività di training, attività di telemonitoraggio ed il rimborso ai pazienti.

Relativamente all'attività di training che viene fornita ai pazienti per la somministrazione del trattamento di PD, è stato possibile identificare nella letteratura corrente il personale sanitario coinvolto, la frequenza annuale e la durata dell'attività. Più nel dettaglio, il percorso di *training* per il paziente prevede un impegno di circa tre ore giornaliere del personale infermieristico specializzato per una durata complessiva di *training* di una/due settimane.

Ulteriore risorsa diretta non sanitaria identificata all'interno dell'analisi è l'attività di telemonitoraggio che può essere svolta date le caratteristiche intrinseche dell'APD. Di fatto, l'APD offre la possibilità di un monitoraggio giornaliero delle condizioni del dializzato da parte del nefrologo. Per la valorizzazione economica di tale attività, si è definito un tempo medio di telemonitoraggio di circa 10 minuti a paziente.

Infine, tra le risorse dirette non sanitarie, l'analisi ha incluso il contributo, versato a cadenza annuale da parte del SSN, di cui sono titolari di pazienti sottoposti al trattamento di PD.

In aggiunta a tali risorse, coerentemente con la prospettiva sociale, all'interno dell'analisi si è proceduto ad identificare in letteratura il tempo investito dai pazienti per il trattamento di PD, ed in particolare di CAPD. Di fatto, dall'analisi della letteratura, si è individuato come il trattamento di CAPD venga svolto dai pazienti con una cadenza giornaliera media di 4 volte, la cui singola attività di somministrazione richiede un tempo medio di circa 25 minuti. Al fine dunque di valorizzare la perdita di produttività sostenuta dai pazienti e/o dai loro *caregiver* per la somministrazione del trattamento di CAPD, si è assunto una percentuale di pazienti lavoratori pari al 30%, ed una percentuale di pazienti con un *caregiver* lavoratore pari al 70%.





## Trapianto di rene

Infine, per una rappresentazione più completa della pratica corrente per il trattamento dei pazienti affetti da MRC di stadio 4-5 si è proceduto ad identificare in letteratura la frequenza annuale, per singolo paziente, di trattamento del trapianto di rene, la quale risulta essere pari a 0,014 (Registro Italiano di dialisi e trapianto, 2019).

### Input di costo

Coerentemente con la prospettiva del SSN, all'interno del modello sono stati inclusi i costi diretti sanitari e non sanitari sostenuti per la realizzazione delle terapie renali sostitutive, ovvero la PD, l'HD ed il trapianto renale. Più in dettaglio, sono stati inclusi nell'analisi i costi relativi alla somministrazione, al monitoraggio e alla gestione degli eventi avversi, nonché i costi relativi alle risorse dirette non sanitarie. Tutti i costi sono stati identificati utilizzando fonti pubblicate o presenti in letteratura riportanti dati riferiti al contesto italiano.

Di seguito si riportano nel dettaglio le tabelle relative alle singole voci di costo relative alle risorse dirette sanitarie incluse nel modello, con il rispettivo valore economico e fonte di riferimento.

**Tabella 25** Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - HD e PD

Parametro	Costo unitario (€)	Fonte
Emodialisi (HD)	€ 184,21	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (media Codice 39.95.1 - 39.95.4 - 39.95.5)
Dialisi peritoneale automatizzata (APD)	€ 54,74	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (54.98.1)
Dialisi peritoneale continua (CAPD)	€ 46,48	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (54.98.2)

**Tabella 26** Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Accessi vascolari per la somministrazione del trattamento di HD

Parametro	Costo unitario (€)	Fonte
Accesso vascolare con fistola arterovenosa (FAV)	€ 104,60	Prestazioni di assistenza ambulatoriale - Nomenclatore tariffario Allegato 3 (Codice 54.93)
Accesso vascolare con Fistola Artero-Venosa protesica (FAVp)	€ 800,00	Expert opinion
Cateterismo venoso centrale (CVC)	€ 219,90	Prestazioni di assistenza ambulatoriale - Nomenclatore tariffario Allegato 3 (media Codice 38.94 - 38.94.1 - 38.94.2)
Cateterismo venoso centrale (CVC) long term (Cuffiato)	€ 200,00	Expert opinion

**Tabella 27** Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Materiale utilizzato per la somministrazione del trattamento di HD

Materiale utilizzato	Costo unitario (€)	Fonte
Apparecchiatura per emodialisi	€ 2.640,00	Determina Dirigenziale n. 909 del 02/07/2020 - ASST Sette Laghi



Materiale per disinfezione e disincrostazione dell'apparecchiatura	€ 15,00	Determina dirigenziale n.1535 del 24.5.2021 - ASL di Napoli 1 centro
Kit attacco-stacco per fistola arterovenosa nativa (FAV)	€ 2,20	Allegato A - Determina dirigenziale .785 del 11.03.2021 - AUSL di Bologna
Kit attacco-stacco per CVC	€ 1,70	Allegato A - Determina dirigenziale .785 del 11.03.2021 - AUSL di Bologna
Soluzione lock per CVC	€ 6,00	Determinazione ATS n.4490 del 3/08/2021 - ATS Sardegna
Filtri	€ 24,25	Allegato A - Determina dirigenziale .785 del 11.03.2021 - AUSL di Bologna
Soluzione dialitica per emodialisi	€ 22,00	Determinazione ATS n.4490 del 3/08/2021 - ATS Sardegna
Bende elastiche per medicazione	€ 1,80	Allegato A - Determina dirigenziale .785 del 11.03.2021 - AUSL di Bologna
Siringhe	€ 0,27	Allegato A - Determina dirigenziale .785 del 11.03.2021 - AUSL di Bologna
Anticoagulazione	€ 10,94	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.63.1)
Kit medicazione CVC	€ 4,88	Determinazione n. 2526 del 18.12.2020 - Regione Veneto
Aghi per accesso	€ 0,77	Determina Dirigenziale n.1449 del 12.07.2021 - Azienda Ospedaliera di Novara
Raccordo set "a Y" per monoagosterile con attacco luer lock	€ 0,85	Allegato A - Determina dirigenziale .785 del 11.03.2021 - AUSL di Bologna
Disinfettante	€ 2,50	Determina Dirigenziale n. 909 del 02/07/2020 - ASST Sette Laghi
Sacca soluzione fisiologica 1 L	€ 1,10	Determina Dirigenziale n.1712 del 03.09.2021 - Regione Veneto
Set linee di connessione	€ 2,40	Determina Dirigenziale n.1712 del 03.09.2021 - Regione Veneto

**Tabella 28** Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Accesso intraperitoneale per la somministrazione del trattamento di PD

Parametro	Costo unitario (€)	Fonte
Accesso intraperitoneale per catetere peritoneale	€ 104,58	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (54.93)

**Tabella 29** Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Materiale utilizzato per la somministrazione del trattamento di CAPD

Materiale utilizzato	Costo unitario (€)	Fonte
Sistema a doppia sacca (sacca soluzione per dialisi peritoneale + sacca di scarico)	€ 6,21	Determina Dirigenziale n. 909 del 02/07/2020 - ASST Sette Laghi
Asta reggi sacca	€ 122,00	Determina dirigenziale n.3127 RG del 22.05.2019 - ASL Avellino
Meccanismo di protezione del cambio sacca (Morsetto)	€ 122,00	Determina dirigenziale n.3127 RG del 22.05.2019 - ASL Avellino
Riscaldatore sacca	€ 505,44	Determina dirigenziale n.3127 RG del 22.05.2019 - ASL Avellino
Bilancia per controllo scarico (dinamometro)	€ 195,20	Determina dirigenziale n.3127 RG del 22.05.2019 - ASL Avellino
Accessori per il paziente (Tappini)	€ 1,60	Determina dirigenziale n.5392/2021 del 20/07/2021 - ASL Caserta
Accessori per il paziente (Conchiglie verdi)	€ 2,41	Determina dirigenziale n.5392/2021 del 20/07/2021 - ASL Caserta
Telino sterile	€ 3,07	Determina dirigenziale n.3127 RG del 22.05.2019 - ASL Avellino



Medicazione antibatterica exit-site	€ 2,95	Determina Dirigenziale n. 909 del 02/07/2020 - ASST Sette Laghi
Miniset	€ 26,85	Determina dirigenziale n.3127 RG del 22.05.2019 - ASL Avellino
Klamp blue	€ 5,37	Determina dirigenziale n.3127 RG del 22.05.2019 - ASL Avellino
Kit medicazione	€ 29,50	Determina Dirigenziale n. 909 del 02/07/2020 - ASST Sette Laghi

**Tabella 30** Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Materiale utilizzato per la somministrazione del trattamento di APD

Materiale utilizzato	Costo unitario (€)	Fonte
Cycler	€ 16.078,50	Determina Dirigenziale n. 909 del 02/07/2020 - ASST Sette Laghi
Carrello	€ 0,00	Determina Dirigenziale n. 909 del 02/07/2020 - ASST Sette Laghi
Sacca APD	€ 4,10	Determina Dirigenziale n. 909 del 02/07/2020 - ASST Sette Laghi
Set per cycler	€ 11,98	Determina Dirigenziale n. 909 del 02/07/2020 - ASST Sette Laghi
Kit medicazioni	€ 29,50	Determina Dirigenziale n. 909 del 02/07/2020 - ASST Sette Laghi
Miniset	€ 26,85	Determina dirigenziale n.3127 RG del 22.05.2019 - ASL Avellino
Medicazione antibatterica exit-site	€ 2,95	Determina Dirigenziale n. 909 del 02/07/2020 - ASST Sette Laghi
Disinfettante (Amuchina)	€ 3,15	Determina Dirigenziale n. 909 del 02/07/2020 - ASST Sette Laghi
Accessori per il paziente (Tappini)	€ 1,60	Determina dirigenziale n.5392/2021 del 20/07/2021 - ASL Caserta
Accessori per il paziente (Conchiglie verdi)	€ 2,41	Determina dirigenziale n.5392/2021 del 20/07/2021 - ASL Caserta
Sacca di scarico	€ 2,05	Deliberazione n. 2272 del 12/12/2019 - ASST Papa Giovanni XXIII

**Tabella 31** Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Personale coinvolto nella somministrazione dei trattamenti di HD e PD

Materiale utilizzato	Costo unitario/min (€)	Fonte
Personale medico specialista (Psicologo)	€ 0,49	Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L’analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018
Personale medico specialista (Nefrologo)	€ 0,58	Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L’analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018
Personale infermieristico	€ 0,27	Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L’analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018
Personale tecnico	€ 0,21	Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L’analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018
Personale amministrativo	€ 0,25	Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L’analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018

**Tabella 32** Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di somministrazione - Trapianto di rene

Materiale utilizzato	Costo unitario (€)	Fonte
----------------------	--------------------	-------



Trapianto di rene	€ 33.162,00	Tariffario ricoveri ordinari e Day Hospital per acuti (DRG 302)
-------------------	-------------	---

**Tabella 33** Costo unitario risorse dirette sanitarie – Trattamento di fine vita

Materiale utilizzato	Costo unitario (€)	Fonte
Costo trattamento di fine vita	€ 193,96	Analisi interna ALTEMS

**Tabella 34** Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di gestione degli eventi avversi - Gestione eventi avversi a seguito del trattamento di HD

Eventi avversi	Costo unitario (€)	Fonte
Trombosi accesso vascolare (chiusura della fistola)	€ 28,40	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.63.1 - 39.99.1)
Sanguinamento accesso vascolare	€ 122,72	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.63.1) e Tariffario ricoveri ordinari e Day Hospital per acuti (media DRG 429 e DRG 430)
Infezione accesso vascolare (tutti i tipi)	€ 37,77	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 86.28 - 89.7 e media Codice 90.84.4-90.86.2)

**Tabella 35** Costo unitario risorse dirette sanitarie - Input di gestione degli eventi avversi - Gestione eventi avversi a seguito del trattamento di PD

Materiale utilizzato	Costo unitario (€)	Fonte
Peritoniti	€ 322,63	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 89.7) e Tariffario ricoveri ordinari e Day Hospital per acuti (DRG 572)
Infezione del sito di uscita (Exit-site infection)	€ 46,23	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 89.7 - 86.28 - 97.29.1)
Infezione del tunnel (Tunnel infection)	€ 46,23	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 89.7 - 86.28 - 97.29.1)
Malfunzionamento del catetere	€ 15,49	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 97.29.1)

**Tabella 36** Costo unitario risorse dirette sanitarie – Input di monitoraggio - Esami di monitoraggio dei pazienti affetti da MRC di stadio 4-5 e sottoposti a trattamento di HD e PD

Esami	Costo unitario (€)	Fonte
Visita di controllo nefrologica	€ 18,00	Prestazioni di assistenza ambulatoriale - Nomenclatore tariffario Allegato 3 (Codice 89.01.B)
Visita di controllo fisiatrica	€ 20,66	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 89.7)
Visita di controllo diabetologica	€ 20,66	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 89.7)
Velocità di sedimentazione delle emazie (VES)	€ 1,95	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.82.5)
Proteina C Reattiva (PCR)	€ 3,87	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.72.3)



Glicemia	€ 2,00	Prestazioni di assistenza ambulatoriale - Nomenclatore tariffario Allegato 3 (Codice 90.27.1)
Creatinina	€ 1,13	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.16.3)
Sodio	€ 1,02	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.40.4)
Potassio	€ 1,02	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.37.4)
Calcemia (Calcio totale)	€ 1,13	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.11.4)
Fosforemia	€ 1,46	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.24.5)
Emogasanalisi venoso	€ 12,32	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 89.66)
Emocromo	€ 3,17	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.62.2)
Esame urine completo	€ 2,17	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.44.3)
Esame colturale dell'urina (Urinocultura)	€ 8,31	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.94.2)
Sideremia	€ 3,62	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.42.4)
Transferrina	€ 4,78	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.42.5)
Proteine totali	€ 1,13	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.38.5)
Albumina	€ 1,42	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.05.1)
Ferritina	€ 6,36	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.22.3)
Elettroforesi proteica	€ 4,23	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.38.4)
Fosfatasi Alcalina	€ 1,04	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.23.5)
Paratormone (PTH)	€ 18,92	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.35.5)
Aspartato Aminotransferasi (AST) (GOT)	€ 1,04	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.09.2)
Alanina aminotransferasi (ALT) (GPT)	€ 1,00	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.04.5)
Gamma Glutamil Transpeptidasi (Gamma GT)	€ 1,13	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.25.5)



Bilirubina totale	€ 1,13	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.10.4)
Colesterolo totale	€ 1,04	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.14.3)
HDL-Colesterolo	€ 1,43	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.14.1)
Trigliceridi	€ 1,17	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.43.2)
Urea	€ 1,13	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.44.1)
Proteinuria	€ 4,23	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 90.39.1)
Valutazione del ricircolo di fistola arterovenosa	€ 17,46	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 39.99.1)
Revisione di catetere peritoneale	€ 15,50	Prestazioni di assistenza ambulatoriale - Nomenclatore tariffario Allegato 3 (Codice 97.29.1)
Markers epatite (B-C)	€ 29,92	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (media da Codice 91.17.3 a 91.20.2)
RX torace	€ 15,49	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 87.44.1)
Elettrocardiogramma	€ 11,62	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Codice 89.52)
HIV	€ 22,80	Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (media da Codice 91.22.2 a 91.23.5)

Di seguito si riportano nel dettaglio le tabelle relative alle singole voci di costo relative alle risorse dirette non sanitarie incluse nel modello, con il rispettivo valore economico e fonte di riferimento.

**Tabella 37** Costo unitario risorse dirette non sanitarie - Trasporto pazienti sottoposti ad HD

Parametro	Costo unitario (€)	Fonte
Servizio trasporto dializzati con mezzi speciali (Ambulanza)	€ 60,00	Determinazione dirigenziale n. 6082 del 10 Giugno 2022 - ASL Foggia
Servizio trasporto dializzati con mezzi speciali (Pulmino per disabili)	€ 72,00	Determinazione dirigenziale n. 6082 del 10 Giugno 2022 - ASL Foggia
Costo/km (auto)	€ 0,32	<a href="https://web.aci.it/servizi/calcolo-costi-chilometrici/">https://web.aci.it/servizi/calcolo-costi-chilometrici/</a>

**Tabella 38** Costo unitario risorse dirette non sanitarie - Rimborso pazienti sottoposti ad HD e PD

Parametro	Costo unitario (€)	Fonte
Rimborso per trattamento dialitico	€ 1,68	Ministero dell'ambiente e della sicurezza energetica – Prezzi medi mensili dei carburanti e combustibili
Contributo per la dialisi domiciliare (APD)	€ 723,00	Associazione Malati di reni A.P.S.
Contributo per la dialisi domiciliare (CAPD)	€ 543,00	Associazione Malati di reni A.P.S.



Infine, coerentemente con la prospettiva sociale, sono stati inclusi nel modello i costi indiretti, ovvero i costi derivanti dalla perdita di produttività in cui incorrono i pazienti e i loro *caregiver* per supportare l'erogazione della terapia. Per la realizzazione di tale analisi si è assunto che i *caregiver* dei pazienti avessero un tasso di occupazione pari al 100%. All'interno dello studio si è altresì assunto che i pazienti/*caregiver* fossero distribuiti, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei dati reperiti nel report Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019. Nello specifico, in tale report è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macro-classi di impiego, a cui corrispondono altrettante macro-classi remunerative (Tabella 39):

- ❖ Dirigenti;
- ❖ Manager di livello intermedio;
- ❖ Impiegati;
- ❖ Lavoratori/Liberi professionisti.

Tale distribuzione è stata utilizzata per stimare la perdita di produttività oraria media, pari a € 14,05. Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei *caregiver*, è stato necessario assumere un ammontare complessivo di ore lavorative perse per giornata di erogazione della terapia pari a 5 e che, indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali lavorative fosse pari a 40.

**Tabella 39** Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione *caregiver* tra le classi lavorative

Classe lavorativa	Guadagno annuale	Guadagno orario	% pz per c. lavorativa
Dirigenti	€ 101.096,00	€ 48,60	1,30%
Manager (livello intermedio)	€ 54.136,00	€ 26,03	4,40%
Impiegato	€ 30.770,00	€ 14,79	36,00%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	€ 11,91	58,30%
<b>Perdita di produttività media oraria</b>			<b>€ 14,05</b>

Per tutti i costi inseriti all'interno della presente analisi, prevedendo un orizzonte temporale d'analisi "life time", si è provveduto a definire un tasso di sconto rispettivamente pari a 3,0%.

### Parametri di efficacia

Lo studio condotto da Moradpour et al. (2020) ha definito i dati di efficacia per ciascun stato di salute in termini di *Quality Adjusted Life Years* (QALYs). Di seguito si riportano le utilità di ciascun stato di salute (Tabella 40).

**Tabella 40** Rielaborazione dati di efficacia dello studio di Moradpour et al. (2020)

	Utilità (QALYs)
HD	0,72
PD	0,75
TX	0,82
Morte	0



Coerentemente con le informazioni riportate nella letteratura, nella presente analisi, prevedendo un orizzonte temporale “life time”, si è provveduto a definire un tasso di sconto per gli outcome rispettivamente pari a 3,0%.

### Analisi di sensibilità

Al fine di valutare la robustezza dei risultati ottenuti, è stata eseguita un’analisi di sensibilità deterministica univariata (*DSA-One-way*) ed un’analisi di sensibilità probabilistica multivariata (*PSA-Multi way*). Ciò ha permesso di verificare come i risultati ottenuti variano al variare dei parametri inclusi nel modello.

Più nel dettaglio, l’analisi di sensibilità deterministica (*DSA*) è un metodo che può essere utilizzato per studiare la sensibilità dei risultati ottenuti alle variazioni di uno specifico parametro o di un insieme di parametri. Nella presente analisi di impatto sul budget si è prevista un’analisi di sensibilità deterministica univariata, la quale prevede la variazione di un parametro alla volta. L’analisi di sensibilità probabilistica (*PSA*) ha lo scopo di quantificare l’incertezza dei risultati assegnando delle distribuzioni a ciascuna delle variabili incluse all’interno dell’analisi. In particolare, nella presente analisi è stata attribuita una distribuzione normale a ciascun parametro considerato all’interno del modello e precedentemente sottoposto alla *DSA-One-way*.

### Risultati

#### Risultati I scenario – Prospettiva SSN e macro-voce di spesa

##### Analisi di Costo-Utilità

Dall’analisi dei risultati, nella prospettiva del SSN e con l’utilizzo della macro-voce di spesa per gli input di somministrazione, si definisce come la PD sia caratterizzata da costi più bassi rispetto l’HD, pari rispettivamente a € 28.393.596,05 e € 39.861.314,92; al contempo, la PD è caratterizzata da un ammontare di utilità più alto rispetto all’HD, ovvero pari a 1.202,49 e 939,43. Dunque, essendo la PD meno costosa e più efficace, non si è reso necessaria la definizione dell’ICER, il quale prevede il rapporto tra il differenziale dei costi totali della PD e dell’HD ed il differenziale delle utilità dei due interventi. Di fatto, la PD è definibile come il trattamento dominante rispetto l’HD, e dunque costo-efficace. Di seguito si riporta una tabella di sintesi dei risultati ottenuti (Tabella 41).

**Tabella 41** Tabella di sintesi dei risultati dell’Analisi di Costo-Utilità (I scenario – Prospettiva SSN & Macro-voce di spesa)

	Costi totali	Utilità totali	Δ Costi	Δ Utilità	Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)
<b>Campione totale</b>					
<b>Dialisi Peritoneale (PD)</b>	€ 28.393.596,05	1.202,49			





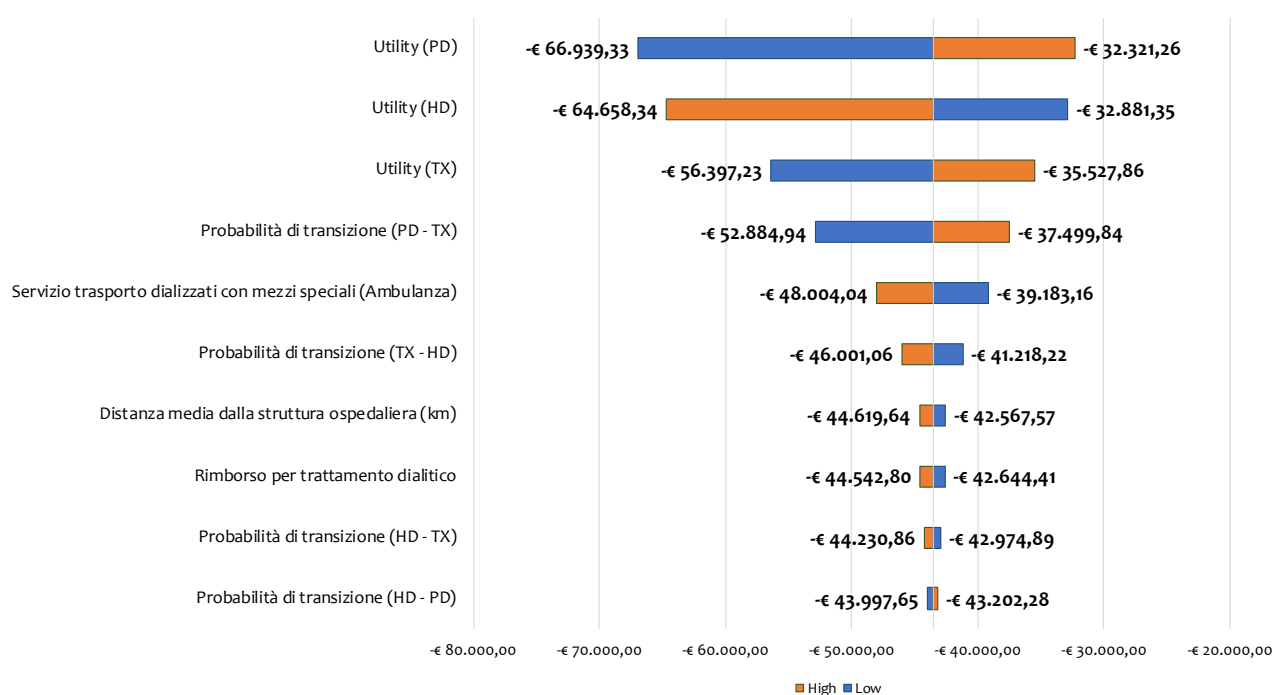
<b>Emodialisi ospedaliera (HD)</b>	€ 39.861.314,92	939,43	-€ 11.467.718,88	263,06	<b>Dominante</b>
<b>Per paziente</b>					
<b>Dialisi Peritoneale (PD)</b>	€ 28.393,60	1,20			
<b>Emodialisi ospedaliera (HD)</b>	€ 39.861,31	0,94	-€ 11.467,72	0,26	<b>Dominante</b>

### Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way)

Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza dei parametri utilizzati, è stata condotta una DSA – One way. Più nel dettaglio, l'analisi, attraverso la definizione di uno scostamento prestabilito (pari al  $\pm 25\%$ ) nei parametri utilizzati dal loro valore nel caso base, ha lo scopo di identificare i parametri la cui variazione porta a una maggiore deviazione rispetto i risultati del caso base.

I risultati della DSA – One way sono mostrati graficamente attraverso un grafico a tornado. La Figura 14 riporta la sensibilità dei 10 parametri la cui incertezza ha un maggior impatto sui risultati del modello. I parametri che presentano la deviazione maggiore sono le utilità associate ai vari stati di salute, ovvero l'utilità dello stato di salute "Dialisi peritoneale (PD)", l'utilità dello stato di salute "Emodialisi ospedaliera (HD)", ed l'utilità legata allo stato di salute "Trapianto di rene (TX)"; al contrario i parametri che riportano un minore impatto sono la probabilità di transizione dello stato di salute HD-PD, la probabilità di transizione dallo stato di salute HD-TX, ed il rimborso per il trattamento dialitico.

**Figura 14** Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way) – Grafico a tornado (1 scenario – Prospettiva SSN & Macro-voce di spesa)



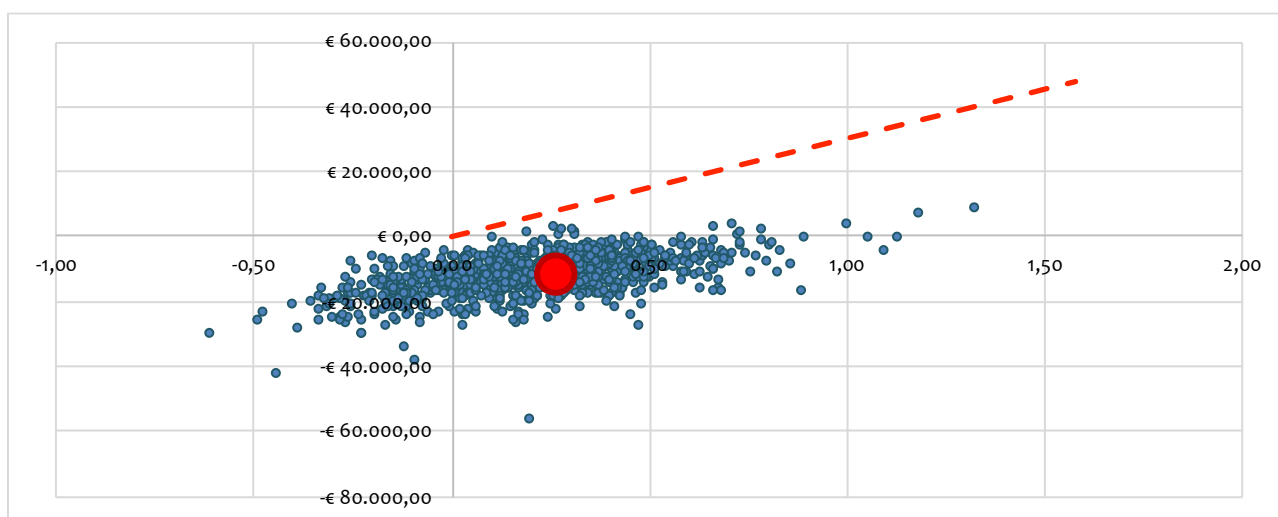


### Analisi di sensibilità probabilistica (PSA – Multi way)

Infine, con l'obiettivo di quantificare l'incertezza dei risultati e valutarne quindi la robustezza, è stata condotta una PSA – Multi way. In particolare, è stato considerato un livello di incertezza pari al 25% del valore medio di ciascun parametro per la realizzazione di 1.000 simulazioni probabilistiche.

I risultati dell'analisi di sensibilità sono stati rappresentati in termini di scostamento dell'ICER sul piano della costo-efficacia (Figura 15), nonché mediante la rappresentazione della curva di accettabilità della costo - efficacia dei trattamenti (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve - CEAC*) (Figura 16). Coerentemente con i risultati della CUA precedentemente condotta, si è definito un valore soglia di accettabilità pari a € 30.000/QALY. Dalla Figura 15 si evidenzia come il 0,80% delle simulazioni ricadono nel I quadrante e al di sotto della soglia di accettabilità definita; il 77,10% delle simulazioni ricadono nel II quadrante. In conclusione, si può dunque definire come nel 77,90% delle simulazioni la PD risulti essere un trattamento costo-efficace rispetto all'HD.

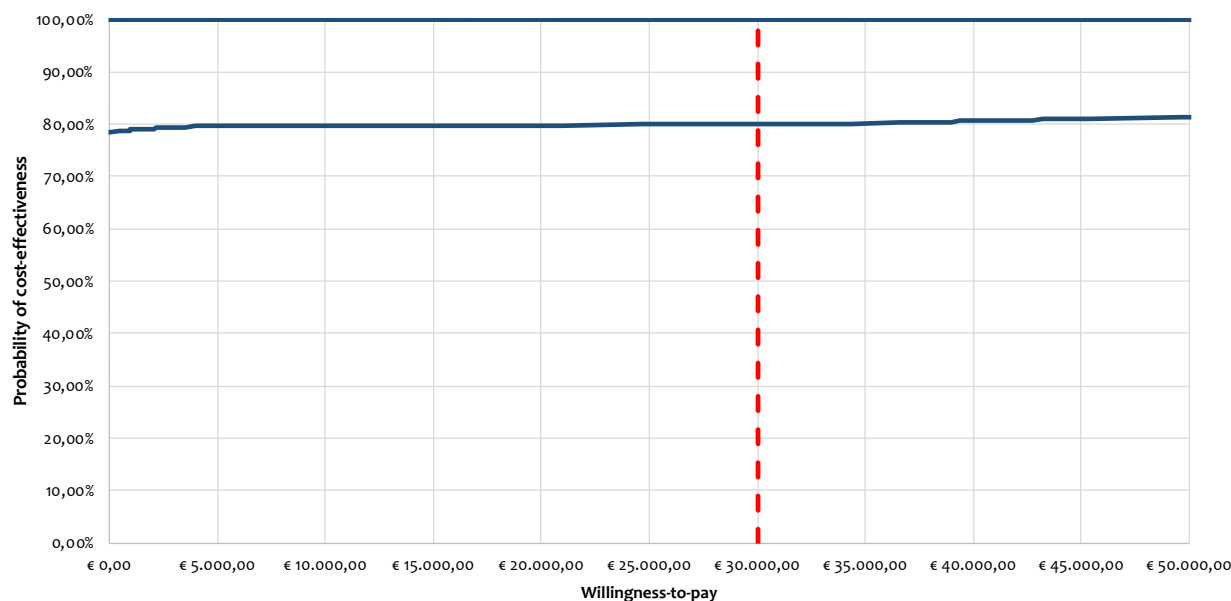
**Figura 15** Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA – Multi way) – Piano di Costo-efficacia (I scenario – Prospettiva SSN & Macro-voce di spesa)



Di seguito si riporta la CEAC (Figura 16), la quale mostra come, per valori prossimi al valore soglia considerato, il trattamento di PD ha una probabilità di circa l'80% di essere costo-efficace rispetto alla HD.



**Figura 16** Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA – Multi way) – Cost-Effectiveness Acceptability Curve – CEAC (I scenario – Prospettiva SSN & Macro-voce di spesa)



## Risultati II scenario – Prospettiva sociale e macro-voce di spesa

### Analisi di Costo-Utilità

Dall'analisi dei risultati, nella prospettiva sociale e con l'utilizzo della macro-voce di spesa per gli input di somministrazione, si definisce come la PD sia caratterizzata da costi più bassi rispetto l'HD, pari rispettivamente a € 35.571.873,71 e € 51.542.966,20; al contempo, la PD è caratterizzata da un ammontare di utilità più alto rispetto all'HD, ovvero pari a 1.202,49 e 939,43. Dunque, essendo la PD meno costosa e più efficace, non si è reso necessaria la definizione dell'ICER. Di fatto, la PD è definibile come il trattamento dominante rispetto l'HD, e dunque costo-efficace. Di seguito si riporta una tabella di sintesi dei risultati ottenuti (Tabella 42).

**Tabella 42** Tabella di sintesi dei risultati dell'Analisi di Costo-Utilità (II scenario – Prospettiva sociale & Macro-voce di spesa)

	Costi totali	Utilità totali	Δ Costi	Δ Utilità	Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)
<b>Campione totale</b>					
Dialisi Peritoneale (PD)	€ 35.571.873,71	1.202,49			
Emodialisi ospedaliera (HD)	€ 51.542.966,20	939,43	-€ 15.971.092,50	263,06	Dominante
<b>Per paziente</b>					
Dialisi Peritoneale (PD)	€ 35.571,87	1,20			



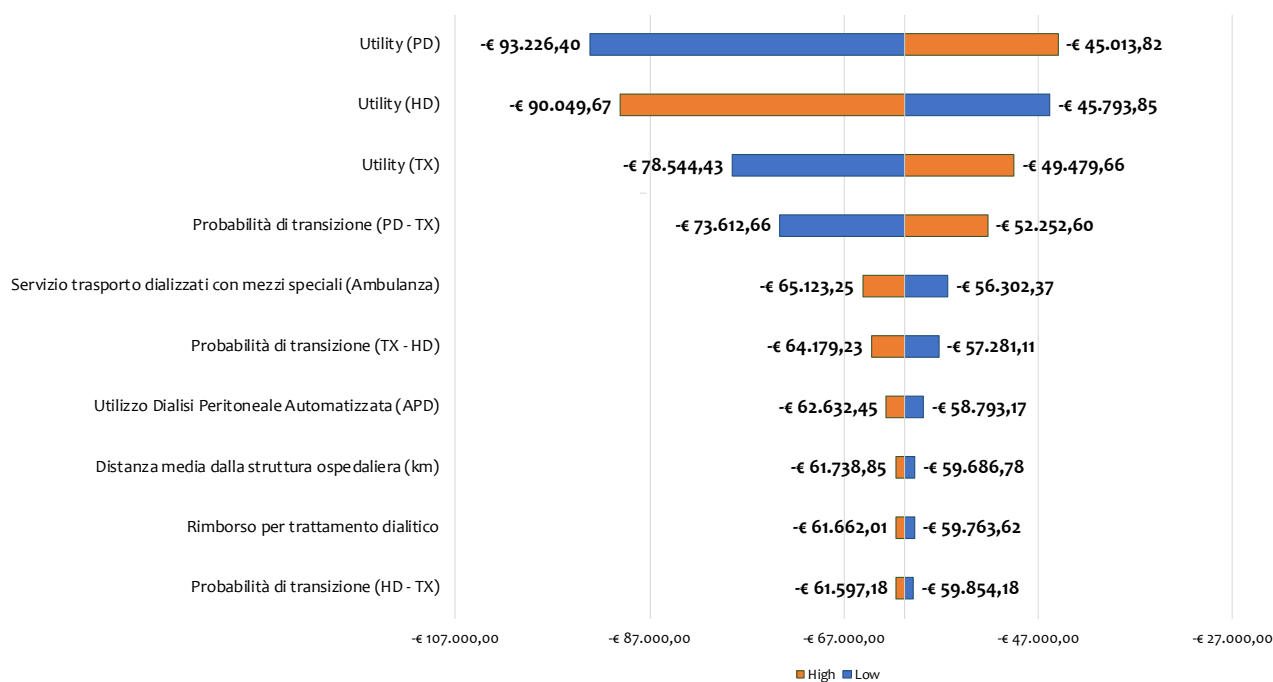
<b>Emodialisi ospedaliera (HD)</b>	€ 51.542,97	0,94	-€ 15.971,09	0,26	<b>Dominante</b>
------------------------------------	-------------	------	--------------	------	------------------

### Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way)

Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza dei parametri utilizzati, è stata condotta una DSA – One way, prevedendo uno scostamento pari al  $\pm 25\%$  dal loro valore nel caso base.

I risultati della DSA – One way sono mostrati graficamente attraverso un grafico a tornado. La Figura 17 riporta la sensibilità dei 10 parametri la cui incertezza ha un maggior impatto sui risultati del modello. I parametri che presentano la deviazione maggiore sono le utilità associate ai vari stati di salute, ovvero l'utilità dello stato di salute “Dialisi peritoneale (PD)”, l'utilità dello stato di salute “Emodialisi ospedaliera (HD)”, ed l'utilità legata allo stato di salute “Trapianto di rene (TX)”; al contrario i parametri che riportano un minore impatto sono la probabilità di transizione dallo stato di salute HD-TX, il rimborso per il trattamento dialitico, e la distanza media dalla struttura ospedaliera.

**Figura 17** Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way) – Grafico a tornado (Il scenario – Prospettiva sociale & Macro-voce di spesa)



### Analisi di sensibilità probabilistica (PSA – Multi way)

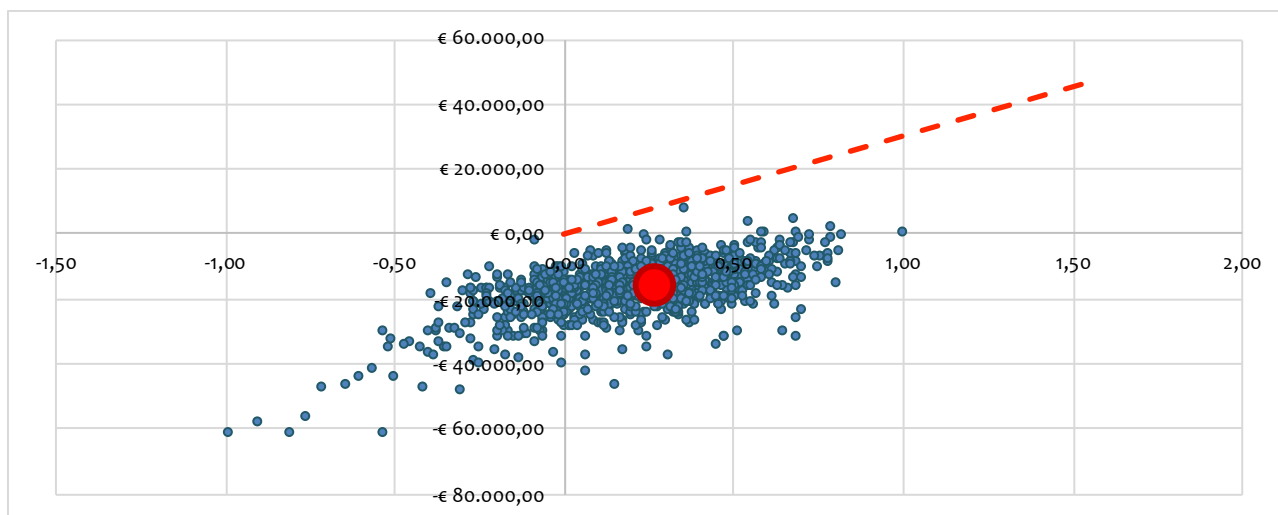
Infine, con l'obiettivo di quantificare l'incertezza dei risultati e valutarne quindi la robustezza, è stata condotta una PSA – Multi way. In particolare, è stato considerato un livello di incertezza pari al 25% del valore medio di ciascun parametro per la realizzazione di 1.000 simulazioni probabilistiche, ed un valore soglia di accettabilità pari a € 30.000/QALY.

I risultati dell'analisi di sensibilità sono stati rappresentati in termini di scostamento dell'ICER sul piano della costo-efficacia (Figura 18), nonché mediante la rappresentazione della CEAC (Figura 19). Dalla Figura 18 si evidenzia come il 0,80% delle simulazioni ricadono nel I quadrante e al di



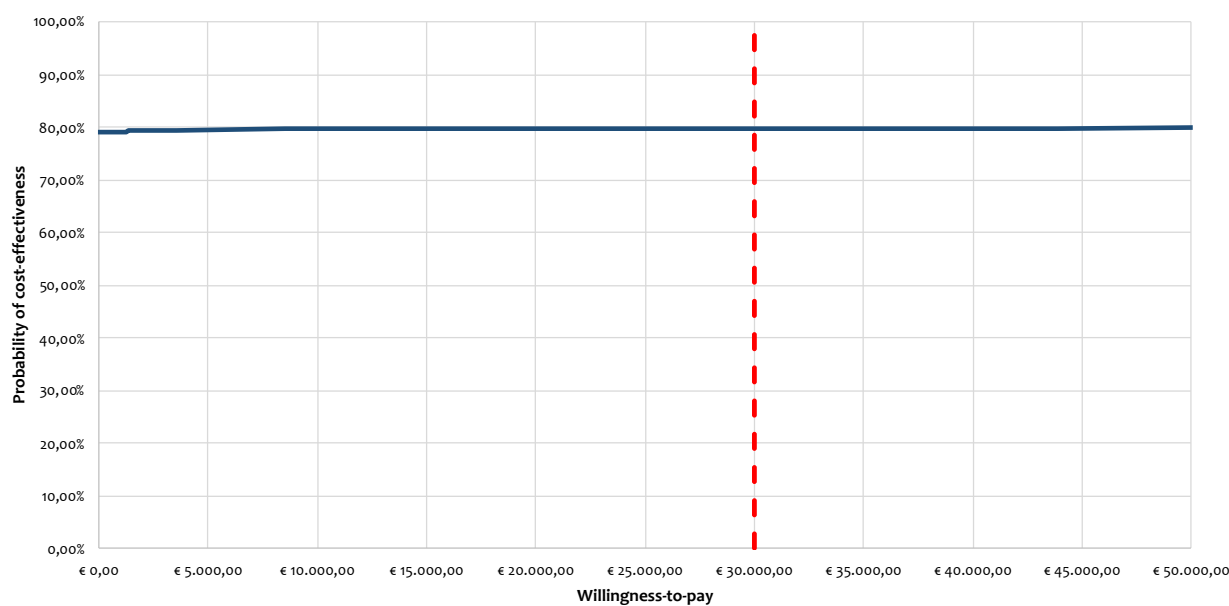
sotto della soglia di accettabilità definita; l'80,30% delle simulazioni ricadono nel II quadrante. In conclusione, si può dunque definire come nell'81,10% delle simulazioni la PD risulti essere un trattamento costo-efficace rispetto all'HD.

**Figura 18** Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA - Multi way) - Piano di Costo-efficacia (II scenario - Prospettiva sociale & Macro-voce di spesa)



Di seguito si riporta la CEAC (Figura 19), la quale mostra come, per valori prossimi al valore soglia considerato, il trattamento di PD ha una probabilità di circa l'80% di essere costo-efficace rispetto alla HD.

**Figura 19** Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA - Multi way) - Cost-Effectiveness Acceptability Curve - CEAC (II scenario - Prospettiva sociale & Macro-voce di spesa)





## Risultati III scenario – Prospettiva SSN e Activity Based Costing (ABC)

### Analisi di Costo-Utilità

Dall'analisi dei risultati, nella prospettiva del SSN e con l'utilizzo della metodologia dell'ABC, si definisce come la PD sia caratterizzata da costi più bassi rispetto l'HD, pari rispettivamente a € 31.984.518,43 e € 36.340.164,12; al contempo, la PD è caratterizzata da un ammontare di utilità più alto rispetto all'HD, ovvero pari a 1.202,49 e 939,43. Dunque, essendo la PD meno costosa e più efficace, non si è reso necessaria la definizione dell'ICER. Di fatto, la PD è definibile come il trattamento dominante rispetto l'HD, e dunque costo-efficace. Di seguito si riporta una tabella di sintesi dei risultati ottenuti (Tabella 43).

**Tabella 43** Tabella di sintesi dei risultati dell'Analisi di Costo-Utilità (III scenario - Prospettiva SNN & ABC)

	Costi totali	Utilità totali	Δ Costi	Δ Utilità	Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)
<b>Campione totale</b>					
<b>Dialisi Peritoneale (PD)</b>	€ 31.984.518,43	1.202,49			
<b>Emodialisi ospedaliera (HD)</b>	€ 36.340.164,12	939,43	-€ 4.355.645,69	263,06	<b>Dominante</b>
<b>Per paziente</b>					
<b>Dialisi Peritoneale (PD)</b>	€ 31.984,52	1,20			
<b>Emodialisi ospedaliera (HD)</b>	€ 36.340,16	0,94	-€ 4.355,65	0,26	<b>Dominante</b>

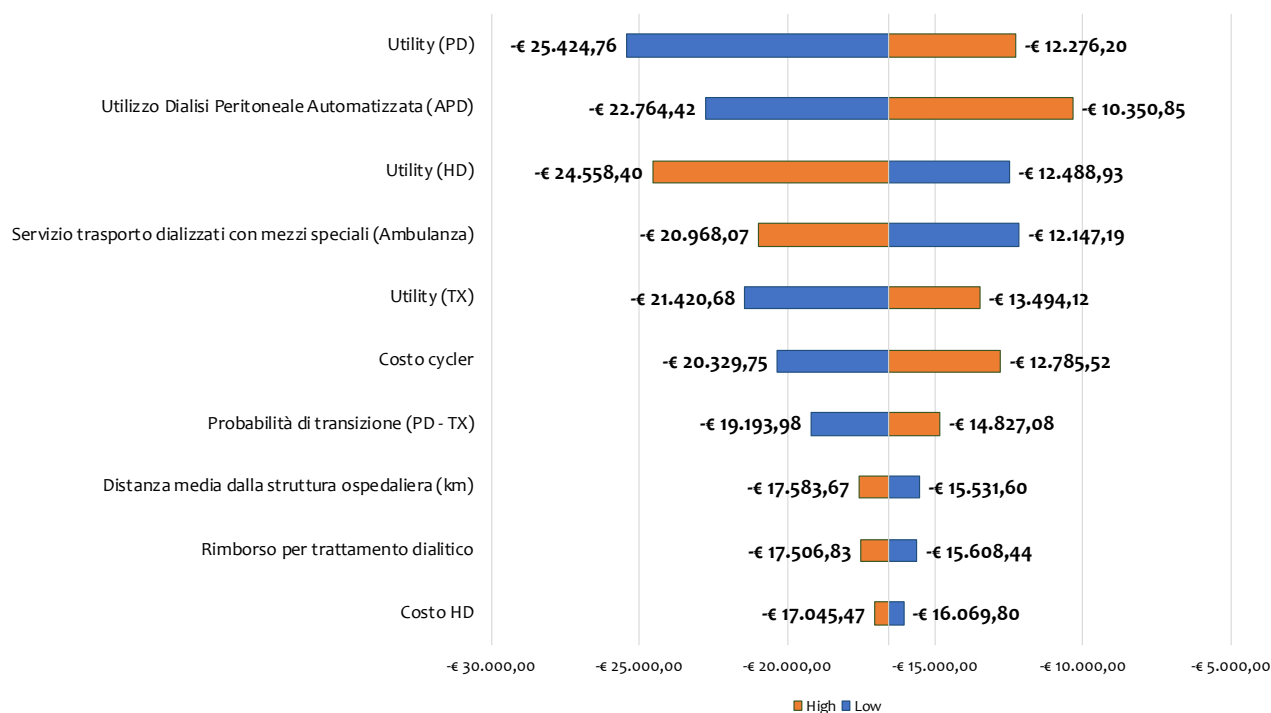
### Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way)

Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza dei parametri utilizzati, è stata condotta una DSA – One way, prevedendo uno scostamento pari al  $\pm 25\%$  dal loro valore nel caso base.

I risultati della DSA – One way sono mostrati graficamente attraverso un grafico a tornado. La Figura 20 riporta la sensibilità dei 10 parametri la cui incertezza ha un maggior impatto sui risultati del modello. I parametri che presentano la deviazione maggiore sono l'utilità dello stato di salute "Dialisi peritoneale (PD)", la percentuale di utilizzo della modalità APD, e l'utilità legata allo stato di salute "Emodialisi ospedaliera (HD)"; al contrario i parametri che riportano un minore impatto sono il costo legato all'apparecchiatura per la somministrazione dell'HD, il costo derivante dal rimborso del trattamento dialitico, e la distanza media dalla struttura ospedaliera.



**Figura 20** Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way) – Grafico a tornado (III scenario – Prospettiva SSN & ABC)



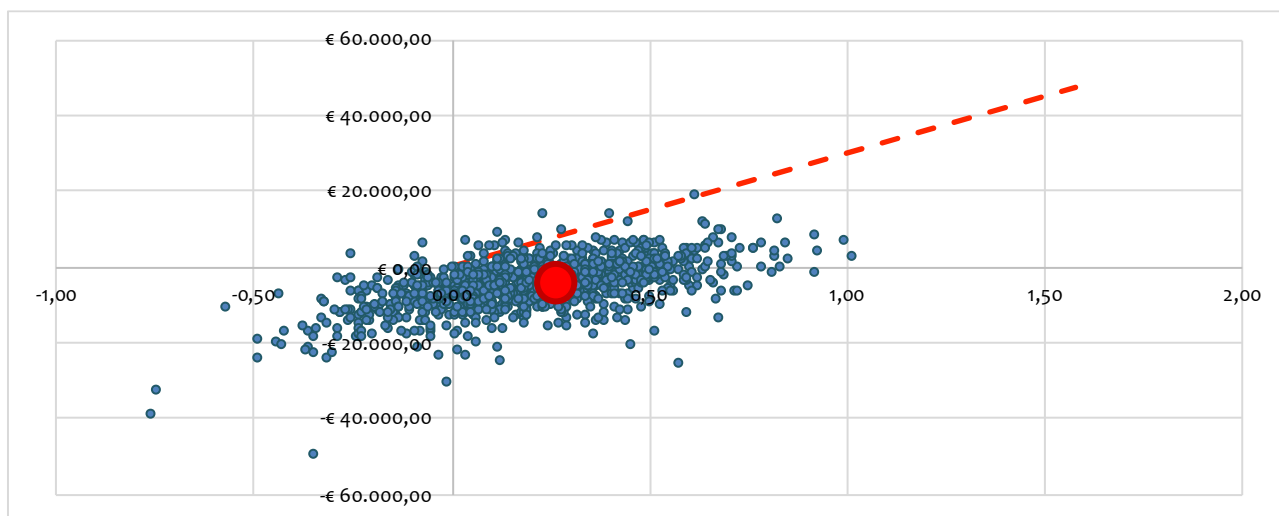
### **Analisi di sensibilità probabilistica (PSA – Multi way)**

Infine, con l'obiettivo di quantificare l'incertezza dei risultati e valutarne quindi la robustezza, è stata condotta una PSA-Multi way. In particolare, è stato considerato un livello di incertezza pari al 25% del valore medio di ciascun parametro per la realizzazione di 1.000 simulazioni probabilistiche, ed un valore soglia di accettabilità pari a € 30.000/QALY.

I risultati dell'analisi di sensibilità sono stati rappresentati in termini di scostamento dell'ICER sul piano della costo-efficacia (Figura 21), nonché mediante la rappresentazione della CEAC (Figura 22). Dalla Figura 21 si evidenzia come il 17,70% delle simulazioni ricadono nel I quadrante e al di sotto della soglia di accettabilità definita; il 59,20% delle simulazioni ricadono nel II quadrante. In conclusione, si può dunque definire come nel 76,90% delle simulazioni la PD risulti essere un trattamento costo-efficace rispetto all'HD.

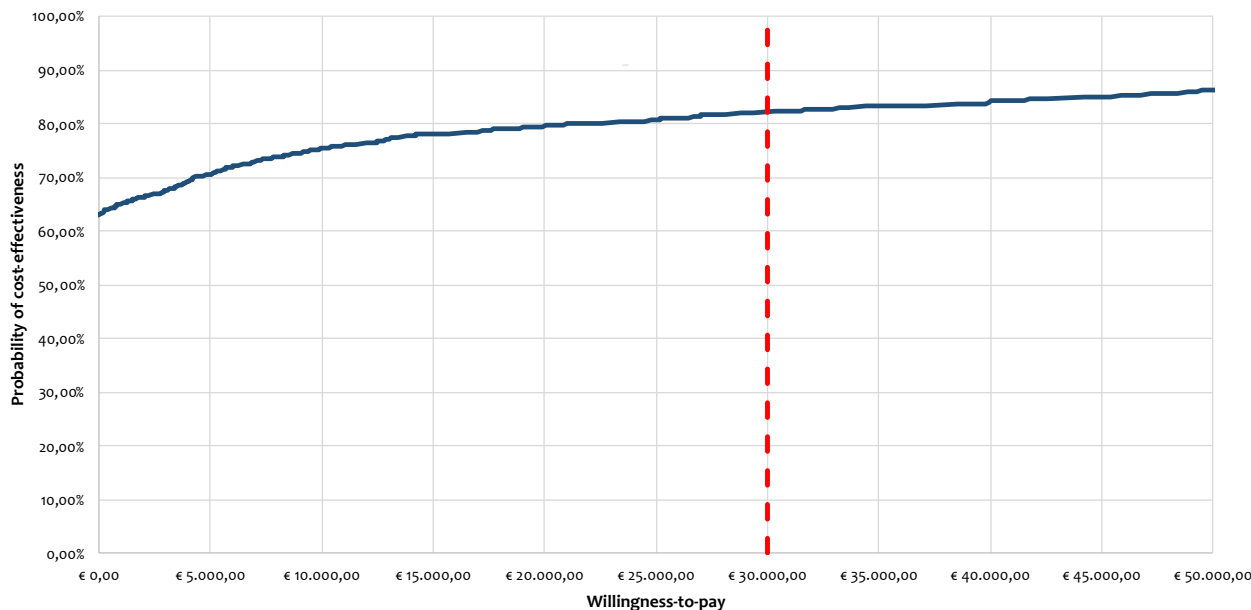


**Figura 21** Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA – Multi way) – Piano di Costo-efficacia (III scenario – Prospettiva SSN & ABC)



Di seguito si riporta la CEAC (Figura 22), la quale mostra come, per valori prossimi al valore soglia considerato, il trattamento di PD ha una probabilità di circa l'83% di essere costo-efficace rispetto alla HD.

**Figura 22** Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA – Multi way) – Cost-Effectiveness Acceptability Curve – CEAC (III scenario – Prospettiva SSN & ABC)



## Risultati IV scenario – Prospettiva sociale e Activity Based Costing (ABC)

### Analisi di Costo-Utilità

Dall'analisi dei risultati, nella prospettiva sociale e con l'utilizzo della metodologia dell'ABC, si definisce come la PD sia caratterizzata da costi più bassi rispetto l'HD, pari rispettivamente a € 39.162.796,09 e € 48.021.815,40; al contempo, la PD è caratterizzata da un ammontare di utilità più alto rispetto all'HD, ovvero pari a 1.202,49 e 939,43. Dunque, essendo la PD meno costosa





e più efficace, non si è reso necessaria la definizione dell'ICER. Di fatto, la PD è definibile come il trattamento dominante rispetto l'HD, e dunque costo-efficace. Di seguito si riporta una tabella di sintesi dei risultati ottenuti (Tabella 44).

**Tabella 44** Tabella di sintesi dei risultati dell'Analisi di Costo-Utilità (IV scenario – Prospettiva sociale & ABC)

	Costi totali	Utilità totali	$\Delta$ Costi	$\Delta$ Utilità	Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)
<b>Campione totale</b>					
Dialisi Peritoneale (PD)	€ 39.162.796,09	1.202,49			
Emodialisi ospedaliera (HD)	€ 48.021.815,40	939,43	-€ 8.859.019,31	263,06	<b>Dominante</b>
<b>Per paziente</b>					
Dialisi Peritoneale (PD)	€ 39.162,80	1,20			
Emodialisi ospedaliera (HD)	€ 48.021,82	0,94	-€ 8.859,02	0,26	<b>Dominante</b>

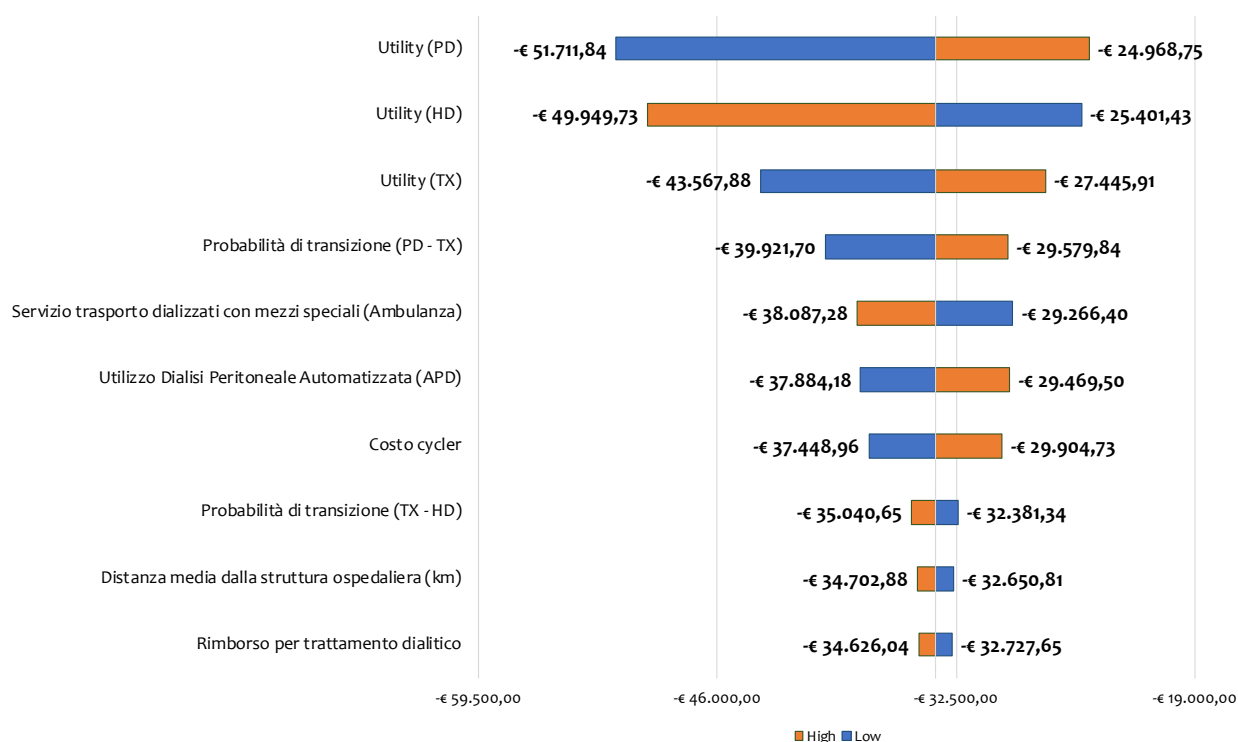
#### **Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way)**

Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza dei parametri utilizzati, è stata condotta una DSA – One way, prevedendo uno scostamento pari al  $\pm 25\%$  dal loro valore nel caso base.

I risultati della DSA – One way sono mostrati graficamente attraverso un grafico a tornado. La Figura 23 riporta la sensibilità dei 10 parametri la cui incertezza ha un maggior impatto sui risultati del modello. I parametri che presentano la deviazione maggiore sono le utilità associate ai vari stati di salute, ovvero l'utilità dello stato di salute "Dialisi peritoneale (PD)", l'utilità dello stato di salute "Emodialisi ospedaliera (HD)", ed l'utilità legata allo stato di salute "Trapianto di rene (TX)"; al contrario i parametri che riportano un minore impatto sono il costo derivante dal rimborso del trattamento dialitico, la distanza media dalla struttura ospedaliera, e la probabilità di transizione TX-HD.



**Figura 23** Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way) – Grafico a tornado (IV scenario – Prospettiva sociale & ABC)

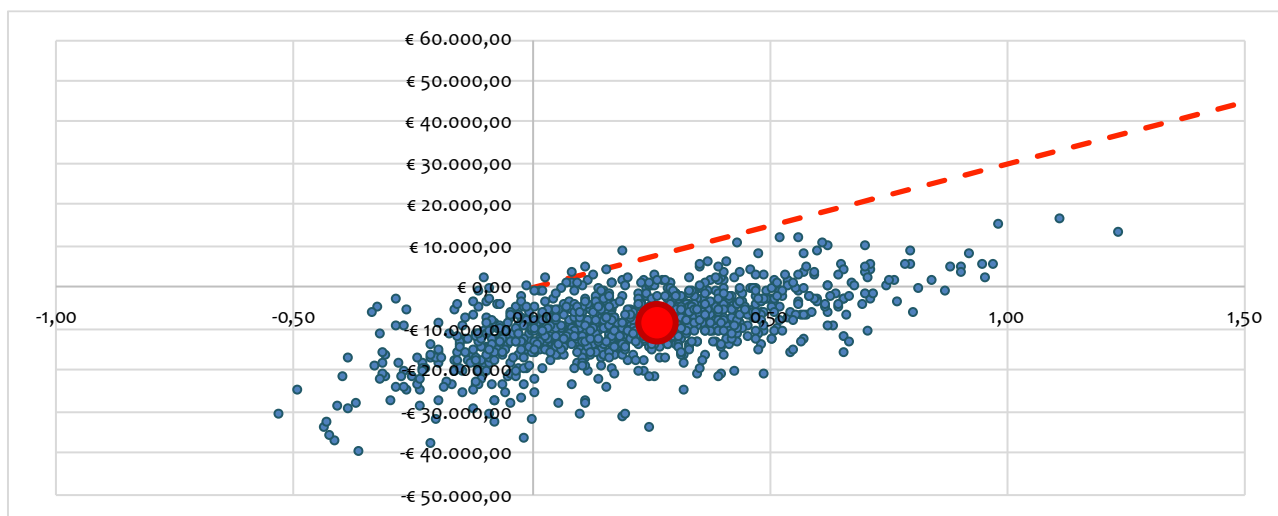


### **Analisi di sensibilità probabilistica (PSA – Multi way)**

Infine, con l'obiettivo di quantificare l'incertezza dei risultati e valutarne quindi la robustezza, è stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica. In particolare, è stato considerato un livello di incertezza pari al 25% del valore medio di ciascun parametro per la realizzazione di 1.000 simulazioni probabilistiche. I risultati dell'analisi di sensibilità sono stati rappresentati in termini di scostamento dell'ICER sul piano della costo-efficacia (Figura 24), nonché mediante la rappresentazione della CEAC (Figura 25). Coerentemente con i risultati della CUA precedentemente condotta, si è definito un valore soglia di accettabilità pari a € 30.000/QALY. Dalla Figura 24 si evidenzia come il 7,40% delle simulazioni ricadono nel I quadrante e al di sotto della soglia di accettabilità definita; il 71,30% delle simulazioni ricadono nel II quadrante. In conclusione, si può dunque definire come nel 78,70% delle simulazioni la PD risulti essere un trattamento costo-efficace rispetto all'HD.

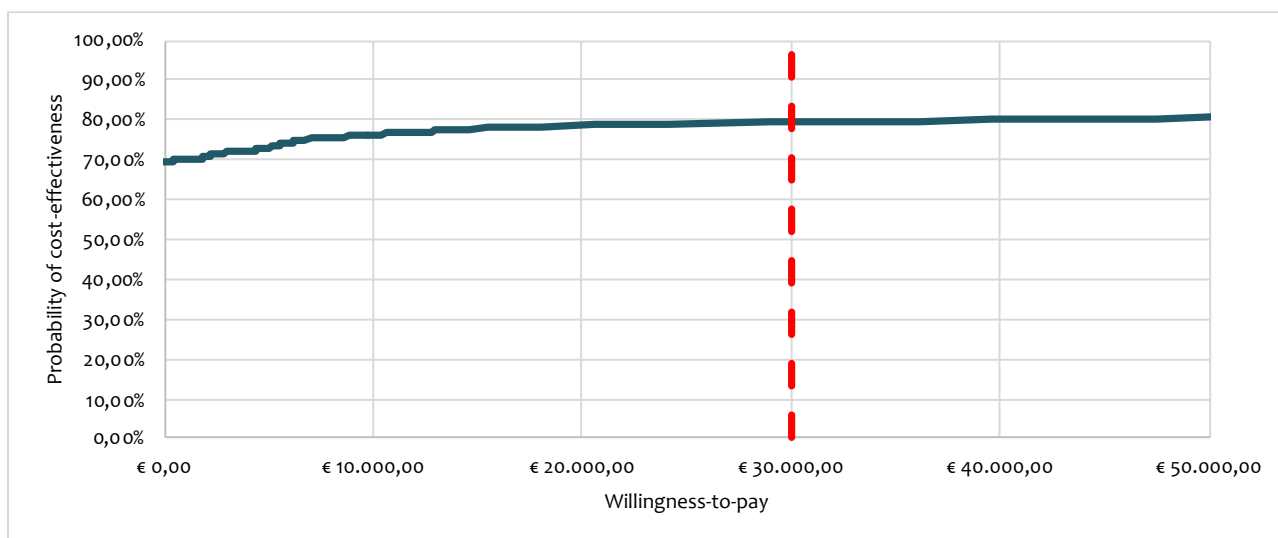


**Figura 24** Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA – Multi way) – Piano di Costo-efficacia (IV scenario – Prospettiva sociale & ABC)



Di seguito si riporta la CEAC (Figura 25), la quale mostra come, per valori prossimi al valore soglia considerato, il trattamento di PD ha una probabilità di circa l'80% di essere costo-efficace rispetto alla HD.

**Figura 25** Risultati Analisi di sensibilità probabilistica multivariata (PSA – Multi way) – Cost-Effectiveness Acceptability Curve – CEAC (IV scenario – Prospettiva sociale & ABC)





## Aspetti organizzativi

### Piano nazionale della cronicità: una nuova gestione delle malattie croniche

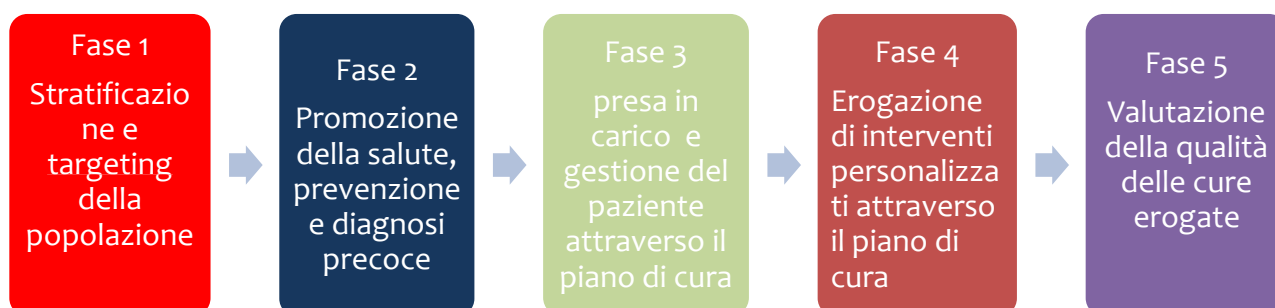
Il Piano nazionale della Cronicità (PNC) nasce dall'esigenza di armonizzare a livello nazionale le attività in questo campo, proponendo un documento, condiviso con le Regioni, che, compatibilmente con la disponibilità delle risorse economiche, umane e strutturali, individui un disegno strategico comune inteso a promuovere interventi basati sulla unitarietà di approccio, centrato sulla persona ed orientato su una migliore organizzazione dei servizi e una piena responsabilizzazione di tutti gli attori dell'assistenza. Il fine è quello di contribuire al **miglioramento della tutela per le persone affette da malattie croniche**, riducendone il peso sull'individuo, sulla sua famiglia e sul contesto sociale, migliorando la qualità di vita, rendendo più efficaci ed efficienti i servizi sanitari in termini di prevenzione e assistenza, ed assicurando maggiore uniformità ed equità di accesso ai cittadini.

Approvato il 15 settembre 2016 con accordo Stato-Regioni e province Autonome, il Piano nazionale della cronicità:

- Definisce a livello nazionale un “disegno strategico” per la gestione della cronicità, che le singole regioni dovranno attuare sul proprio territorio in considerazione dei servizi e delle risorse disponibili (parte I del Piano);
- Detta linee di indirizzo su patologie con caratteristiche e bisogni assistenziali specifici (parte II del Piano);
- Si pone l'obiettivo di influenzare la storia naturale di molte patologie croniche, non solo in termini di prevenzione, ma anche di miglioramento del percorso assistenziale della persona, riducendo il peso clinico, sociale ed economico della malattia.

Il Piano inoltre, illustra il macro-processo della gestione della persona con cronicità in 5 fasi (Figura 26):

Figura 26 Macro-processo della gestione di una patologia cronica





## La Malattia Renale Cronica nel Piano della Cronicità

Per ogni patologia sono elencate e descritti i risultati attesi nonché le principali macro-attività, gli obiettivi generali e specifici e le proposte di intervento del percorso di gestione della persona con malattia cronica, tra cui la MRC, di cui riportiamo di seguito la scheda integrale (Figura 27):

Figura 27 Malattia Renale Cronica e Insufficienza Renale (PNC in Accordo Stato/Regioni e Province Autonome il 15 settembre 2016)

### MALATTIE RENALI CRONICHE E INSUFFICIENZA RENALE

<b>MACRO ATTIVITA'</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Prevenzione e ritardo nell'evoluzione delle patologie croniche renali esitante in insufficienza renale cronica</li><li>Diagnosi precoce delle malattie renali croniche attraverso la prevenzione dei fattori di rischio e delle malattie prevenibili</li><li>Personalizzazione della terapia non dialitica e sostitutiva</li><li>Mantenimento del buon stato di funzionamento e stadiazione dei bisogni per l'autonomia e il massimo livello di partecipazione sociale</li></ul>	 <b>MINISTERO DELLA SALUTE</b>  <b>AGENAS</b>  <b>REGIONE</b>  <b>AZIENDA SANITARIA</b>	<b>LINEE DI INTERVENTO PROPOSTE</b> <ol style="list-style-type: none"><li>Favorire la formazione dei MMG e PLS per la individuazione precoce delle malattie renali croniche e dei soggetti a rischio e promuovere l'appropriatezza nell'uso delle terapie</li><li>Sperimentare modelli di dialisi domiciliare sia peritoneale che di emodialisi utilizzando strumenti di teledialisi assistita</li><li>Sviluppare studi che mirino a definire i criteri di personalizzazione delle terapie</li><li>Promuovere la istituzione di unità operative specialistiche per le MRC, inserite nella rete nefrologica con presenza di specialisti e personale infermieristico dedicato e consulenza di dietologi, psicologi, diabetologi e cardiologi</li><li>Favorire l'applicazione di strumenti mirati alla individuazione dei fattori di progressione della malattia renale e delle sue traiettorie.</li><li>Implementare la personalizzazione della terapia conservativa</li><li>Promuovere il rispetto dei criteri per la terapia conservativa, favorendo l'utilizzo appropriato dei prodotti aproteici</li><li>Sensibilizzare la popolazione generale e i rianimatori per favorire le donazioni</li><li>Incentivare il trapianto da vivente</li><li>Utilizzare organi da donatori a «cuore non battente»</li><li>Implementare modelli di valutazione del funzionamento della persona (ICF) con approccio biopsicosociale per la prevenzione e il contrasto della disabilità</li></ol>
<b>OBIETTIVI GENERALI</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Identificare le persone a rischio di sviluppare malattie renali croniche</li><li>Ritardare l'insorgenza della insufficienza renale</li><li>Personalizzare le terapie sostitutive e in fase pre-dialitica nonché quelle in fase dialitica.</li><li>Favorire la domiciliarità del paziente</li><li>Incrementare il numero di trapianti</li></ul>		
<b>OBIETTIVI SPECIFICI</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Definire il target di popolazione e la relativa stadiazione</li><li>Individuare precocemente la MRC (stadio 1-2)</li><li>Promuovere trattamenti appropriati ed individualizzati del paziente, inserito in un PTDA (stadio 3-5).</li><li>Personalizzare la terapia dialitica mantenendo il paziente al proprio domicilio (abitazione, RSA, case di riposo, ecc)</li><li>Promuovere un trattamento dietetico nutrizionale</li><li>Incentivare il numero di trapianti da vivente</li></ul>		
<b>RISULTATI ATTESI</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Riduzione della popolazione affetta da insufficienza renale cronica</li><li>Aumento, tra i soggetti in terapia dialitica, della domiciliarità delle prestazioni (dialisi peritoneale e emodialisi)</li><li>Definizione di criteri di personalizzazione delle terapie conservative e sostitutive</li><li>Mantenimento della domiciliarità dei pazienti affetti da MRC e riduzione delle istituzionalizzazioni.</li></ul>		
<b>INDICATORI</b> <ul style="list-style-type: none"><li>% di pazienti con insufficienza renale cronica sulla popolazione affetta da malattia renale cronica.</li><li>% di pazienti affetti da insufficienza renale cronica che non si giovano della terapia dialitica indirizzati alla terapia conservativa (farmacologica e dietetica)</li><li>Numero di soggetti con insufficienza renale cronica in teledialisi assistita</li></ul>		

Tra gli obiettivi specifici del piano per la gestione della MRC si segnalano in particolare i seguenti punti:

- Creare un percorso per la MRC che consenta di personalizzare la terapia dialitica mantenendo il paziente al proprio domicilio;
- Sperimentare modelli di dialisi domiciliare sia peritoneale che di emodialisi utilizzando strumenti di teledialisi assistita.



## Recepimento Piano Nazionale della Cronicità a livello Regionale

Le malattie croniche sono sempre più frequenti e interessano una porzione crescente di cittadini, in prevalenza anziani come evidenziano i recenti dati ISTAT 2022. Oggi 4 italiani su 10 soffrono di almeno una malattia cronica e 2 su 10 di due o più malattie croniche. Nel primo caso poco meno della metà (il 45,3%) sono persone over 65, l'altro 42,4% ha una età compresa tra i 35-64 anni. Il PNC, approvato dalla Conferenza Stato-Regioni prevedendo un sistema di monitoraggio e nel Gennaio 2018 una Cabina di Regia ed un Osservatorio Cronicità, è stato formalmente recepito da quasi tutte le Regioni; tuttavia la sua implementazione sul territorio nazionale ancora stenta.

### Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per i pazienti affetti da Malattia Renale Cronica (MRC)

Per garantire appropriatezza ed efficacia, il PNC ha messo in evidenza l'importanza per le Regioni di stabilire un Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (PDTA) che tenga conto dei bisogni complessi del paziente. Nell'elenco delle patologie croniche presenti nel PNC che necessitano di un particolare approfondimento, presentando criteri peculiari di rilevanza epidemiologica, gravità, invalidità, peso assistenziale ed economico, difficoltà di diagnosi e accesso alle cure, vi è la MRC e l'IRC.

Tra i molteplici Servizi Sanitari Regionali, esistono differenti modalità di presa in carico del paziente con malattia renale cronica e differenti modalità di accesso alla terapia.

Al fine di garantire un'adeguata presa in carico del paziente affetto da MRC sul territorio nazionale, riducendo differenze ed iniquità di accesso alla diagnosi, alle cure e ai trattamenti ottimali sulla base delle evidenze scientifiche, si rende necessario che le Regioni e le Province Autonome definiscano il PDTA per le persone affette da MRC. Di fatto, con la definizione dei PDTA regionali, si garantisce ai pazienti affetti da MRC un adeguato livello di qualità, sicurezza ed efficienza nell'erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Nella tabella seguente (Tabella 45) sono indicate le regioni italiane per le quali risulta emesso il PDTA sulla base del Recepimento dell'Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma 2, lett. b) e 4, comma 1 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano sul "Documento di indirizzo per la Malattia Renale Cronica" (rep. atti 101/CSR del 5 agosto 2014).

**Tabella 45** Delibere regionali per l'approvazione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per la malattia renale cronica in attuazione del piano nazionale della cronicità (Pharmadoc- White Paper 01/22 Ricerca normativa "La gestione della Malattia Renale Cronica e della dialisi peritoneale a livello regionale")

Regioni	Delibera	PDTA
<b>Abruzzo</b>	D.G.R. 328/2019 la Regione ha recepito l'accordo rep. Atti n 101/CSR del 5 agosto 2014	Documento di indirizzo per la malattia renale cronica" - PDTA della Malattia Cronica e Rete Nefrologica della Regione Abruzzo
<b>Basilicata</b>	D.G.R. 316/2019	PDTA per la malattia renale cronica in attuazione del piano nazionale della cronicità di cui all'accordo in conferenza Stato-Regioni



<b>Calabria</b>	Programma Operativo 2019-2021 (D.C.A. 123/2020)	PDTA relativo alla malattia renale cronica
<b>Emilia-Romagna</b>	D.G.R. 2208/2019	PDTA relativo alla Malattia Renale Cronica in condivisione con i medici di medicina generale e i professionisti sanitari
<b>Friuli-Venezia Giulia</b>	Il 28 giugno 2016, decreto 799/SPS adottato il documento tecnico: “	Percorso assistenziale del paziente con malattia renale cronica stadi 1-3 e 4-5 KDOQI-KDIGO
<b>Lombardia</b>	Decreto 1074/2013	PDTA per la gestione della malattia renale cronica
<b>Marche</b>	D. ASUR 555/2018	È presente il documento “Preso in carico della persona con malattia renale cronica”
<b>Piemonte</b>	D.G.R. 59-3569/2012	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della malattia renale cronica avanzata e della dialisi domiciliare (anno 2010)
<b>Sardegna</b>	D.G.R. 55/17 del 17/11/2015	Sono state approvate le linee di indirizzo per la gestione clinica del paziente nefropatico in stadio avanzato e per l’appropriatezza nell’utilizzo delle metodiche dialitiche
<b>Toscana</b>	D.G.R. 1284/2020.	“PDTA per la Malattia Renale Cronica: Linee di indirizzo della Regione Toscana”
<b>Umbria</b>	D.G.R. 902 del 28.07.2017	“Piano Regionale della Cronicità” è stata inserita la malattia renale cronica che include lo sviluppo del PDTA per la prevenzione e cura della MRC

Il quadro sopra delineato evidenzia ancora una volta grande difformità di assistenza e cura tra Regioni che presentano o meno un PDTA regionale specifico per il paziente affetto da MRC.

## Il percorso del paziente allo stadio IV/V

**Fase 1:** La presa in carico del paziente presso l’Ambulatorio dedicato “Low Clearance” può avvenire attraverso accesso tramite PS/late referral o mediante invio da parte di altri ambulatori o in regime di dimissione da precedente ricovero. In particolare, il paziente che arriva tramite PS/late referral richiede un approccio più complesso in quanto presenta condizioni acute che spesso necessita di un inizio urgente di terapia sostitutiva. Si tratta, infatti, di un fenomeno che dovrebbe essere ridotto il più possibile preferendo invece un accesso programmato. L’accesso programmato è dunque il preludio più adeguato alla presa in carico presso l’Ambulatorio dedicato alla gestione dei pazienti “low clearance”.

**Fase 2:** Ambulatorio “Low Clearance”: la composizione ideale di quest’ultimo vede coinvolti, oltre ad un Nefrologo ed un Infermiere, un team multidisciplinare costituito da assistente sociale,



psicologo, e nutrizionista. La figura dell'infermiere dovrebbe essere il primo punto di contatto per il paziente. Allo stato attuale, tuttavia, le figure referenti fondamentali rimangono il nefrologo e l'infermiere, in quanto manca la formalizzazione di un team multidisciplinare. A causa dell'assenza di formalizzazione di quest'ultimo, i professionisti si organizzano spontaneamente coinvolgendo i colleghi a seconda delle caratteristiche del caso in analisi. Il nefrologo è la figura professionale che coordina l'intero percorso e lavora in stretto contatto con l'infermiere. A causa di ciò e della limitata disponibilità del personale infermieristico, negli ultimi anni il carico di lavoro del nefrologo è aumentato. Una volta avvenuta la presa in carico da parte del nefrologo viene definito il piano nutrizionale e farmacologico e vengono programmati gli accessi successivi, ovvero il monitoraggio e il follow-up.

**Fase 3:** In tale fase vengono illustrate al paziente e/o alla famiglia le diverse opzioni terapeutiche di terapia sostitutiva della funzione renale, nello stadio V dell'IRC. Obiettivo finale di tutte le opzioni terapeutiche dovrebbe essere sempre il trapianto. In particolare, la prima scelta risiede nel trapianto da vivente. Questa opzione è possibile prevalentemente nei pazienti il cui accesso al percorso risulta programmato. Infatti, in tal caso è possibile individuare con le giuste tempistiche il potenziale donatore e quindi evitare che la funzione renale sia totalmente deteriorata. Tuttavia, questa opzione viene effettuata in percentuali molto basse e, pertanto, nell'attesa il paziente entra in dialisi. Nel paziente *late referral*, che necessita di un avvio urgente alla dialisi, la scelta terapeutica preferita è quasi sempre l'emodialisi. Il trapianto, sia da vivente che da donatore deceduto, in questo caso richiede comunque un passaggio obbligatorio dalla dialisi. Se sussistono le condizioni idonee, sia la PD che l'HD possono essere considerati un "bridge" al trapianto (sia da donatore vivente che deceduto).

La scelta tra le principali tre tipologie di terapia sostitutiva dipende dalla modalità di accesso, dalla possibilità di usufruire di un ambulatorio dedicato e dall'impostazione culturale del professionista che prende in carico il paziente. Dal punto di vista dell'efficienza depurativa, a parte il trapianto, le due opzioni terapeutiche, nel primo periodo, sono assolutamente sovrapponibili e anche interscambiabili (si può, infatti, shiftare tra le diverse opzioni). Ciascuna delle due terapie sostitutive dovrebbe essere possibilmente una scelta condivisa fra curante e paziente, che tenga conto sia delle indicazioni cliniche che del contesto psicologico, sociale e lavorativo del paziente.

Qualora venga scelta la terapia domiciliare, è possibile che la gestione sia affidata all'infermiere o al paziente/*caregiver*. Nell'ultimo caso, è previsto un corso di addestramento da parte di personale qualificato.

L'HD è destinata a tutti i pazienti ad esclusione di coloro che abbiano esaurito gli accessi vascolari per ragioni cliniche o di esaurimento. La PD, essendo una terapia domiciliare, richiede una gestione autonoma del trattamento da parte del paziente o in alternativa, il supporto gestionale da parte di un *caregiver* addestrato, sia familiare che non.

Per coloro che si sottopongono ad HD, gli accessi in struttura sono di due o tre volte a settimana. La terapia è completamente delegata al personale medico e infermieristico e questo può rappresentare per taluni pazienti una garanzia di una migliore gestione della cura.





Viceversa, nel caso della PD, il paziente diventa co-responsabile della sua terapia, partecipando attivamente alla gestione del trattamento. Il paziente necessita di un ridotto numero di accessi in ospedale, e rimanendo presso il proprio domicilio, continua ad essere costantemente seguito dal team ospedaliero, anche grazie ai nuovi sistemi di telemedicina e monitoraggio da remoto. Gli esami ematochimici sono cadenzati da tempistiche ministeriali, infatti, il paziente in dialisi ha diritto a un esame ematochimico completo di routine ogni mese.

Per le cure palliative, non esiste ancora un percorso strutturato. Nella maggior parte dei casi queste vengono iniziate quando il paziente anziano si rifiuta di effettuare la terapia sostitutiva dialitica. Facendo seguito alle espresse richieste del paziente o dei familiari più prossimi, il medico si fa carico di monitorare per quello che l'andamento del paziente a domicilio attraverso un referente (parente *caregiver*) e attraverso l'ausilio di eventuali presidi di assistenza domiciliare.

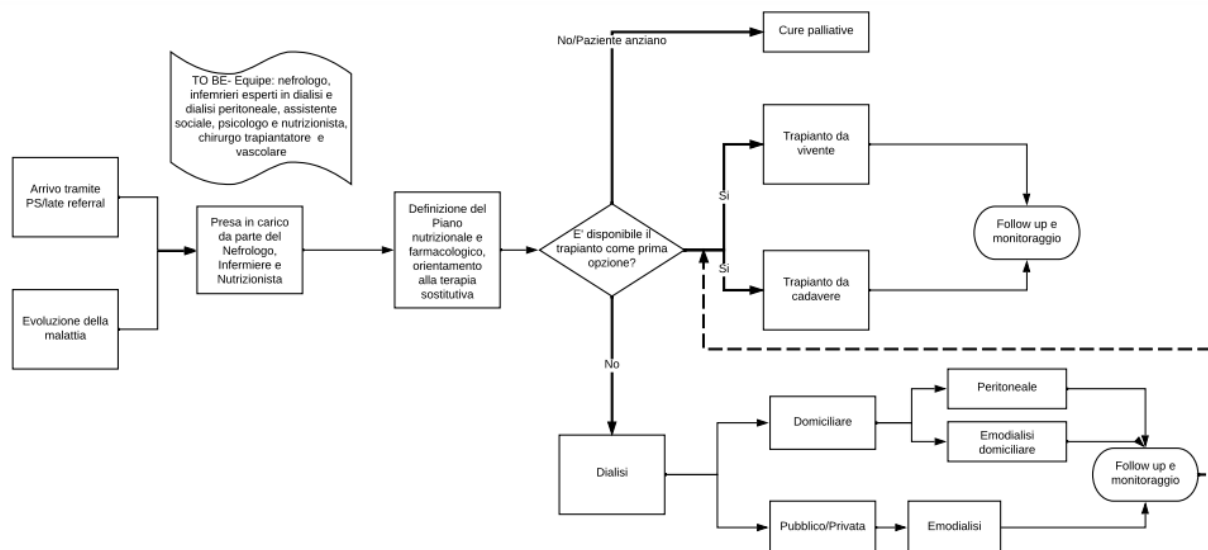
**Fase 4:** Il trapianto: fondamentale in seguito al trapianto (sia da donatore vivente che deceduto) è la fase di *follow-up* e monitoraggio della terapia antirigetto (il trapianto è considerata una terapia a tempo, da 0 a 20 anni, con successivo rientro in dialisi) della prevenzione del rischio settico ed oncologico.

#### **Aspetti da potenziare:**

- Incoraggiare la diffusione e lo sviluppo di ambulatori “low clearance” per la presa in carico ed il *follow-up* dei pazienti in stadio IV-V, anche con la finalità di una tempistica adeguata di avvio al trapianto o alla terapia renale sostitutiva.
- Incoraggiare ove possibile le terapie dialitiche domiciliari, potenziando i sistemi di assistenza: rinforzando le reti di telemedicina, istituzionalizzando le visite domiciliari da parte dello staff medico infermieristico ospedaliero, soprattutto per i pazienti più fragili, prevedendo anche l'addestramento della dialisi a domicilio; prevedendo la possibilità di figure di supporto (*caregiver*, infermieri o laici adeguatamente addestrati) per la terapia di pazienti non autonomi.
- Incoraggiare la diffusione delle terapie dialitiche domiciliari anche per pazienti ricoverati in Residenza Sanitaria Assistenziale (RSA).
- Offrire anche ai i pazienti fragili in PD, come per i pazienti in emodialisi, la possibilità di trasporto gratuito o rimborsabile da/per il centro.



**Figura 28** Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) ideale



## Budget Impact Model

Lo scopo dell'analisi di impatto sul budget (BIA) è quello di determinare il potenziale onere per il SSN italiano e per l'intera società, derivante da un graduale maggior utilizzo nella pratica clinica della PD rispetto l'HD nei pazienti affetti da MRC di stadio 4-5.

## Model design

Al fine di valutare l'impatto finanziario dell'HD e della PD sul SSN e sull'intera società, è stata sviluppata un'analisi di impatto sul budget su un orizzonte temporale pari a cinque anni.

Il modello tiene conto di due prospettive di analisi: la prospettiva dell'SSN e la prospettiva sociale. La BIA prevede la comparazione di due scenari: lo scenario corrente (AS IS) e lo scenario *revised* (TO BE). Lo scenario "AS IS" rispecchia l'attuale pratica clinica per i pazienti affetti da MRC di stadio 4-5, ovvero un maggior utilizzo dell'HD rispetto la PD (Tabella 46); nello scenario "TO BE" si assume un *uptake* incrementale del 5% nell'utilizzo della PD in ciascun anno di analisi, con una conseguente proporzionale diminuzione nell'utilizzo della HD (Tabella 47). Inoltre, al fine di rappresentare la reale pratica clinica per il trattamento della MRC di stadio 4-5, il modello riporta, in linea con quanto definito dal RIDT, una percentuale di utilizzo del trapianto renale pari al 1,4%. Tale percentuale di utilizzo, essendo lo scopo del progetto il confronto della PD rispetto l'HD, si assume costante in ciascun anno di analisi e per entrambi gli scenari in esame.

**Tabella 46** Scenario AS IS - Current Market mix

Current market mix					
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5
Emodialisi ospedaliera (HD)	84,3%	84,3%	84,3%	84,3%	84,3%



Dialisi peritoneale (PD)	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%
Trapianto renale (TX)	1,4%	1,4%	1,4%	1,4%	1,4%

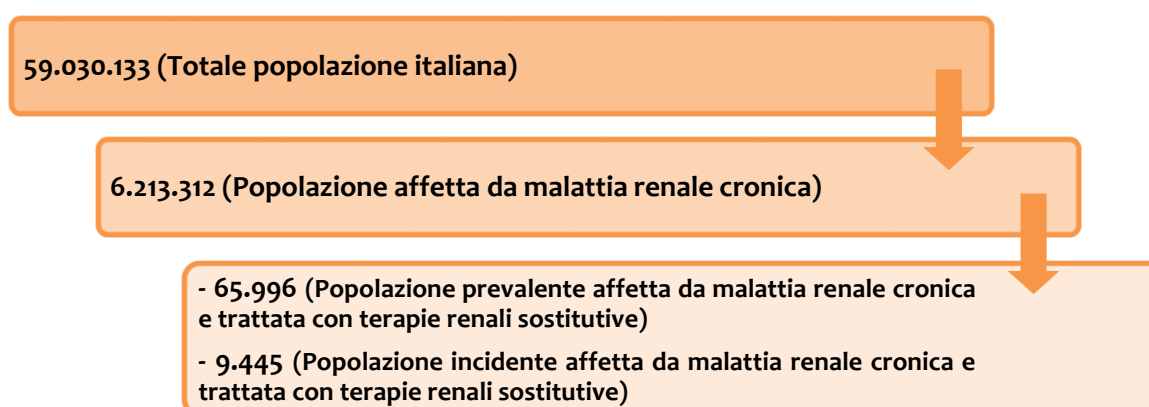
Tabella 47 Scenario TO BE - Revised Market mix

Revised market mix					
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5
Emodialisi ospedaliera (HD)	84,3%	79,3%	74,3%	69,3%	64,3%
Dialisi peritoneale (PD)	14,3%	19,3%	24,3%	29,3%	34,3%
Trapianto renale (TX)	1,4%	1,4%	1,4%	1,4%	1,4%

## Popolazione

Il modello di impatto sul budget considera una popolazione iniziale di 59.030.133, ovvero l'intera popolazione italiana residente al 1° Gennaio (ISTAT, 2023). A partire dalla popolazione generale, ed utilizzando il tasso di prevalenza, rispettivamente pari a 10,53% (De Nicola L., 2015) è stato possibile stimare il numero di soggetti affetti da MRC a livello nazionale, rispettivamente pari a 6.213.312. In un secondo momento, essendo le terapie renali sostitutive utilizzate per i pazienti affetti da MRC di stadio 4-5, si è proceduto ad identificare gli indici epidemiologici di prevalenza ed incidenza di tale sottogruppo di pazienti, rispettivamente pari a 1,06% e 0,15% (Nordio, 2020). Di conseguenza, si identifica una popolazione prevalente ed incidente di pazienti affetti da MRC di stadio 4-5 rispettivamente pari a 65.996 e 9.445. In conclusione, la popolazione eleggibile è stata stimata partendo dal totale della popolazione italiana ripartita sui tassi epidemiologici di incidenza e prevalenza relativi alla MRC di stadio 4-5. Per semplicità di lettura si riporta di seguito il *patient funnel* della popolazione di riferimento (Figura 29).

Figura 29 Patient funnel dei pazienti affetti da malattia renale cronica e trattati con terapie renali sostitutive



## Data input

Coerentemente con quanto svolto nella CUA, la definizione dei parametri presenti all'interno dell'analisi di impatto sul budget è stata svolta attraverso due diverse metodologie: la macrovoce dell'intervento definita all'interno del Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, e le metodiche dell'ABC. Tale attività è stata modellata sulla base di una ricerca di



letteratura ed una successiva validazione dei dati da un clinico esperto della patologia e dei trattamenti oggetto di indagine. Di fatto, la ricerca ha permesso di identificare, coerentemente con la prospettiva del SSN, le principali risorse dirette sanitarie e non sanitarie, con le relative frequenze di utilizzo/ricorso, utilizzate nel percorso clinico dei pazienti affetti da MRC di stadio 4-5 e sottoposti a PD (comprendendo sia la modalità APD che la modalità CAPD) o ad HD ospedaliera. In aggiunta all'identificazione delle risorse dirette sanitarie e non sanitarie, coerentemente con quanto svolto nella CUA nella prospettiva sociale, sono state incluse nella BIA le risorse indirette, ovvero la perdita di produttività derivante dall'attività di somministrazione dei trattamenti oggetto di indagine.

Per indagare nel dettaglio le risorse sopra indicate si fa riferimento alle Tabelle presenti nel Dominio "Costi ed efficacia economica" all'interno della sezione "Data Input", e nello specifico dalla Tabella 15 alla Tabella 24.

### **Input di costo**

Coerentemente con la prospettiva del SSN, nel modello sono stati inclusi i costi diretti sanitari e non sanitari sostenuti per la realizzazione delle terapie renali sostitutive, ovvero la PD, l'HD ed il trapianto renale. Più in dettaglio, coerentemente con quanto svolto all'interno della CUA, sono stati inclusi nell'analisi i costi relativi alla somministrazione, al monitoraggio e alla gestione degli eventi avversi, nonché i costi relativi alle risorse dirette non sanitarie, ovvero il trasporto ed il rimborso previsto per i pazienti sottoposti ai trattamenti dialitici oggetto di indagine. Tutti i costi sono stati identificati utilizzando fonti pubblicate o presenti in letteratura riportanti dati riferiti al contesto italiano. Infine, coerentemente con la prospettiva sociale e con quanto svolto nella CUA, sono state inclusi nell'analisi i costi indiretti, ovvero i costi derivanti dalla perdita di produttività generata dall'utilizzo dei trattamenti oggetto di indagine.

Per indagare nel dettaglio il costo unitario delle risorse sopra indicate si fa riferimento alle Tabelle presenti nel Dominio "Costi ed efficacia economica" all'interno della sezione "Input di costo", e nello specifico dalla Tabella 25 alla Tabella 39.

### **Analisi di sensibilità**

Coerentemente con quanto svolto nella CUA, ed al fine di valutare la robustezza dei risultati ottenuti, nella presente analisi di impatto sul budget è stata eseguita una DSA - *One way*.

### **Risultati**

#### ***Risultati I scenario - Prospettiva SSN e macro-voce di spesa***

##### ***Analisi di impatto sul budget***

I risultati del modello, nella prospettiva dell'SSN e con l'utilizzo della macro-voce di spesa per gli input di somministrazione, mostrano che l'introduzione incrementale nella pratica clinica della PD, e la corrispettiva proporzionale diminuzione nell'utilizzo dell'HD, è associata ad un risparmio di risorse finanziarie per il SSN incrementale nel corso degli anni. Tale risparmio



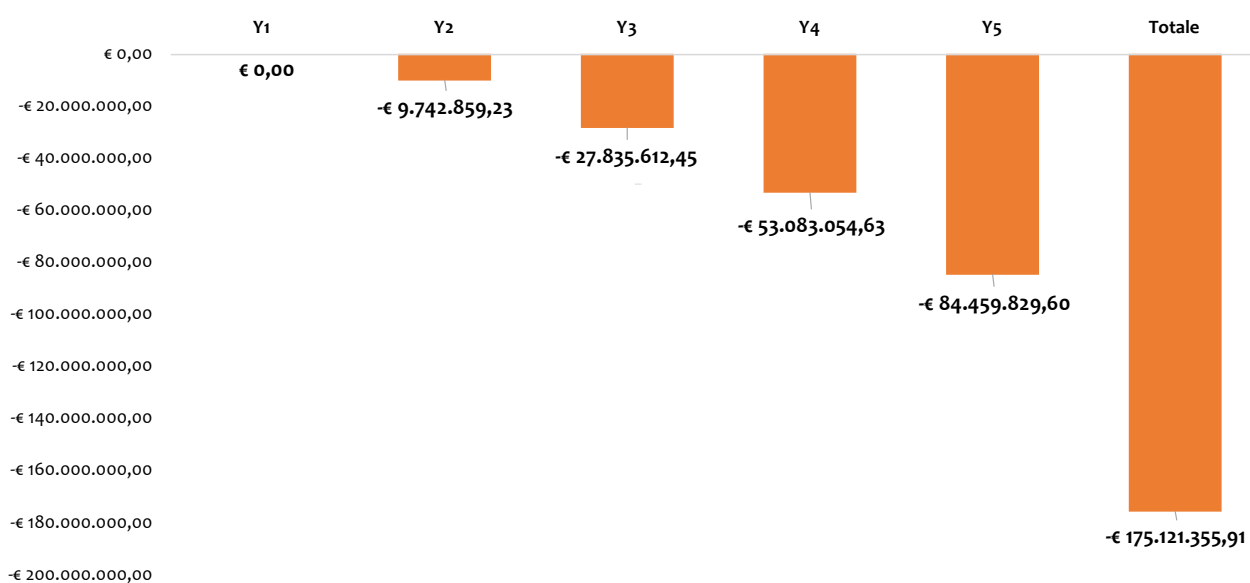
raggiunge, nell'orizzonte temporale considerato, il suo picco nel quinto anno d'analisi riportando un *saving* in termini di risorse finanziarie rispetto l'attuale pratica clinica pari a € 84.459.829,60, comportando un risparmio totale nei complessivi 5 anni di analisi pari a € 175.121.355,91.

Di seguito si riportano in forma tabellare (Tabella 48) e grafica (Figura 30) i risultati dell'analisi condotta.

**Tabella 48** Tabella di sintesi dei risultati dell'analisi di impatto sul budget (I scenario – SSN & Macro-voce di spesa)

Budget Impact Analysis						
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Totale
<b>Scenario AS IS - Totale</b>	€ 2.570.045.665,28	€ 2.550.685.125,39	€ 2.534.378.165,92	€ 2.520.705.037,59	€ 2.509.302.789,74	€ 12.685.116.783,92
<b>Scenario TO BE - Totale</b>	€ 2.570.045.665,28	€ 2.540.942.266,16	€ 2.506.542.553,47	€ 2.467.621.982,96	€ 2.424.842.960,14	€ 12.509.995.428,01
<b>Totale</b>	€ 0,00	-€ 9.742.859,23	-€ 27.835.612,45	-€ 53.083.054,63	-€ 84.459.829,60	-€ 175.121.355,91
<b>Totale per paziente</b>	€ 0,00	-€ 114,78	-€ 295,09	-€ 511,52	-€ 745,98	

**Figura 30** Risultati dell'analisi di impatto sul budget – Grafico a barre (I scenario – SSN & Macro-voce di spesa)



### Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way)

I risultati ottenuti dal modello sviluppato nella prospettiva dell'SSN sono inoltre confermati, e resi più robusti, dallo svolgimento della DSA-One way.

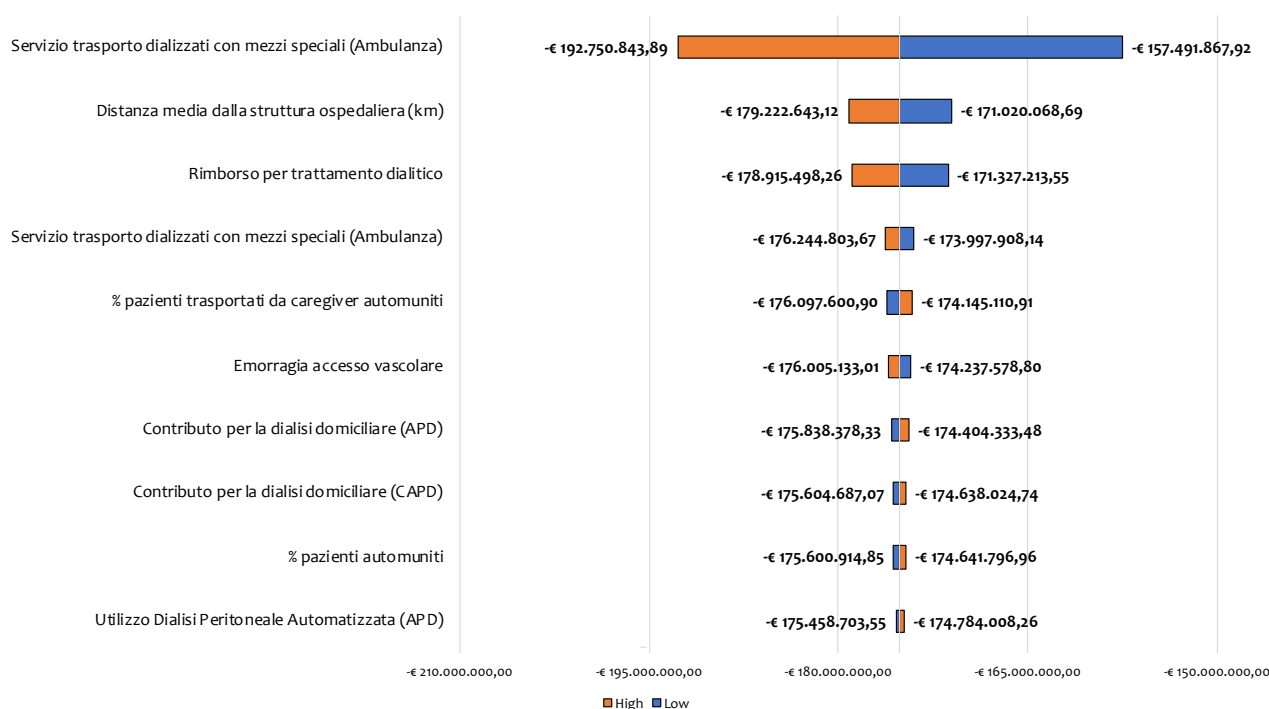
Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza dei parametri utilizzati nella BIA, è stata condotta, coerentemente con quanto svolto per la CUA, una DSA – One way, prevedendo uno scostamento pari al  $\pm 25\%$  dal loro valore nel caso base.

I risultati della DSA – One way sono mostrati graficamente attraverso un grafico a tornado, il quale riporta la sensibilità dei 10 parametri la cui incertezza ha un maggior impatto sui risultati del modello (Figura 31). I parametri che presentano la deviazione maggiore sono il costo legato



all'utilizzo dell'ambulanza per il trasporto dei dializzati, la distanza media dalla struttura ospedaliera, ed il rimborso per trattamento dialitico; al contrario i parametri che riportano un minore impatto sono la percentuale di utilizzo della APD, la percentuale di pazienti automuniti, ed il costo derivante dal rimborso del trattamento dialitico CAPD.

**Figura 31** Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way) – Grafico a tornado (I scenario – SSN & Macro-voce di spesa)



## Risultati Il scenario - Prospettiva sociale e macro-voce di spesa

### Analisi di impatto sul budget

I risultati del modello, nella prospettiva sociale e con l'utilizzo della macro-voce di spesa per gli input di somministrazione, mostrano che l'introduzione incrementale nella pratica clinica della PD, e la corrispettiva proporzionale diminuzione nell'utilizzo dell'HD, è associata ad un risparmio di risorse finanziarie incrementale nel corso degli anni. Tale risparmio raggiunge, nell'orizzonte temporale considerato, il suo picco nel quinto anno d'analisi riportando un *saving* in termini di risorse finanziarie rispetto l'attuale pratica clinica pari a € 116.695.409,02, comportando un risparmio totale nei complessivi 5 anni di analisi pari a € 241.899.535,98. Di seguito si riportano in forma tabellare (Tabella 49) e grafica (Figura 32) i risultati dell'analisi condotta.

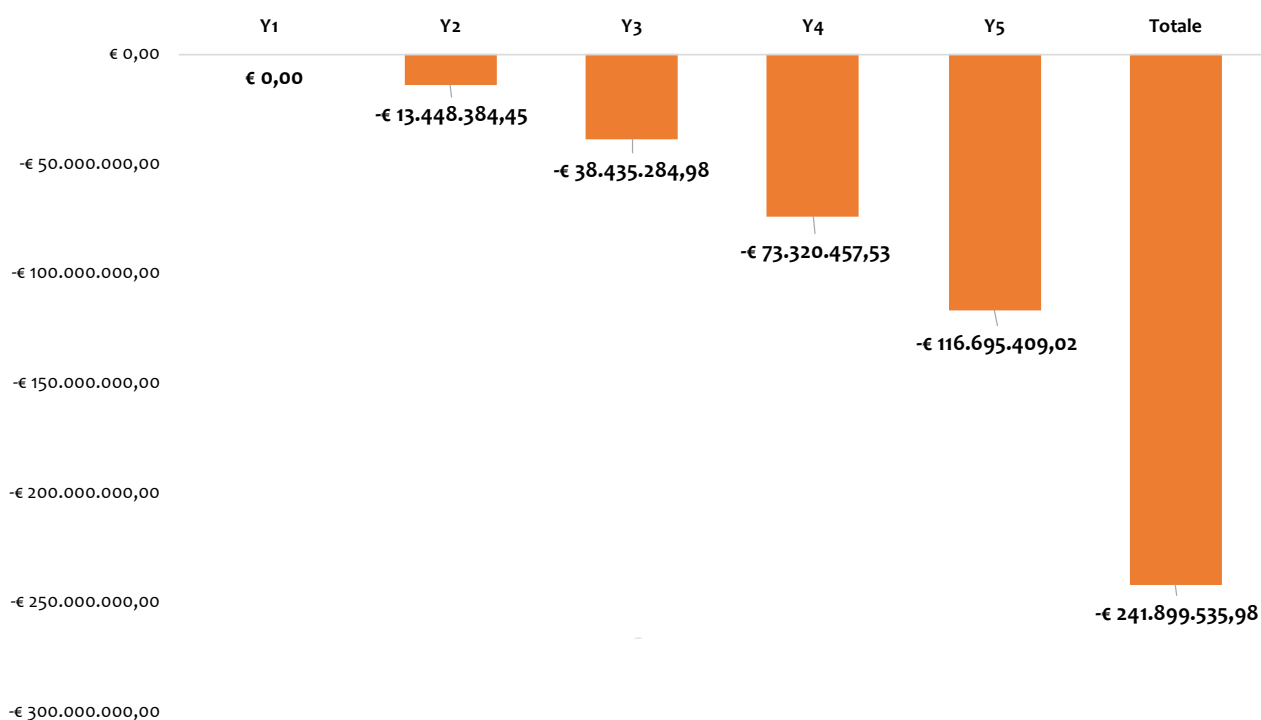
**Tabella 49** Tabella di sintesi dei risultati dell'analisi di impatto sul budget (II scenario – Prospettiva sociale & Macro-voce di spesa)

Budget Impact Analysis						
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Totale
Scenario AS IS - Totale	€ 3.331.439.662,0 6	€ 3.304.994.646,3 8	€ 3.282.559.689,7 8	€ 3.263.585.909,0 7	€ 3.247.598.653,9 0	€ 16.430.178.561,1 9



Scenario TO BE - Totale	€ 3.331.439.662,06	€ 3.291.546.261,93	€ 3.244.124.404,79	€ 3.190.265.451,54	€ 3.130.903.244,88	€ 16.188.279.025,21
Totale	€ 0,00	-€ 13.448.384,45	-€ 38.435.284,98	-€ 73.320.457,53	-€ 116.695.409,02	-€ 241.899.535,98
Totale per paziente	€ 0,00	-€ 158,43	-€ 407,45	-€ 706,53	-€ 1.030,70	

Figura 32 Risultati dell'analisi di impatto sul budget – Grafico a barre (II scenario – Prospettiva sociale & Macro-voce di spesa)



### Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way)

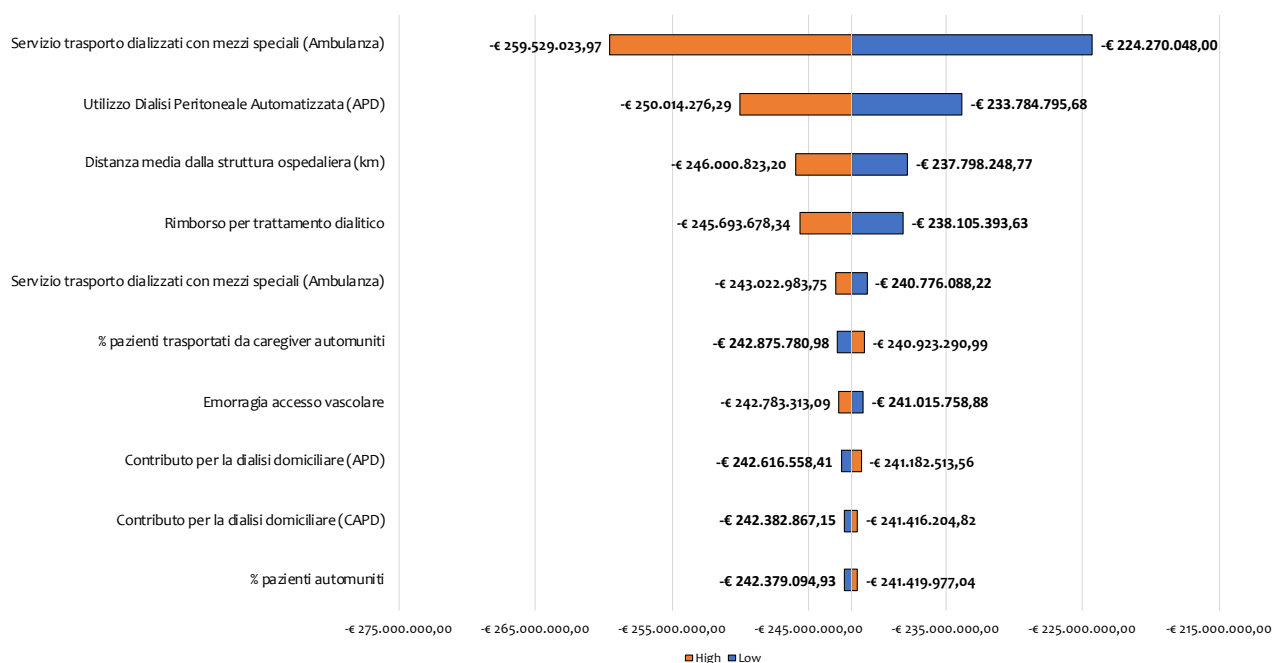
I risultati ottenuti dal modello sviluppato nella prospettiva sociale sono inoltre confermati, e resi più robusti, dallo svolgimento della DSA-One way.

Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza dei parametri utilizzati nella BIA, è stata condotta, coerentemente con quanto svolto per la CUA, una DSA – One way, prevedendo uno scostamento pari al  $\pm 25\%$  dal loro valore nel caso base.

I risultati della DSA – One way sono mostrati graficamente attraverso un grafico a tornado, il quale riporta la sensibilità dei 10 parametri la cui incertezza ha un maggior impatto sui risultati del modello (Figura 33). I parametri che presentano la deviazione maggiore sono il costo legato all'utilizzo dell'ambulanza per il trasporto dei dializzati, la percentuale di utilizzo dell'APD, e la distanza media dalla struttura ospedaliera; al contrario i parametri che riportano un minore impatto sono la percentuale di pazienti automuniti, il costo derivante dal rimborso del trattamento dialitico CAPD, ed il costo derivante dal rimborso del trattamento dialitico APD.



**Figura 33** Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way) – Grafico a tornado (II scenario – Prospettiva sociale & Macro-voce di spesa)



### Risultati III scenario - Prospettiva SSN e Activity Based Costing (ABC)

#### Analisi di impatto sul budget

I risultati del modello, nella prospettiva dell'SSN e con l'utilizzo dell'ABC per gli input di somministrazione, mostrano che l'introduzione incrementale nella pratica clinica della PD, e la corrispettiva proporzionale diminuzione nell'utilizzo dell'HD, è associata ad un risparmio di risorse finanziarie per il SSN incrementale nel corso degli anni. Tale risparmio raggiunge, nell'orizzonte temporale considerato, il suo picco nel quinto anno d'analisi riportando un saving in termini di risorse finanziarie rispetto l'attuale pratica clinica pari a € 30.508.426,09, comportando un risparmio totale nei complessivi 5 anni di analisi pari a € 63.644.784,57. Di seguito si riportano in forma tabellare (Tabella 50) e grafica (Figura 34) i risultati dell'analisi condotta.

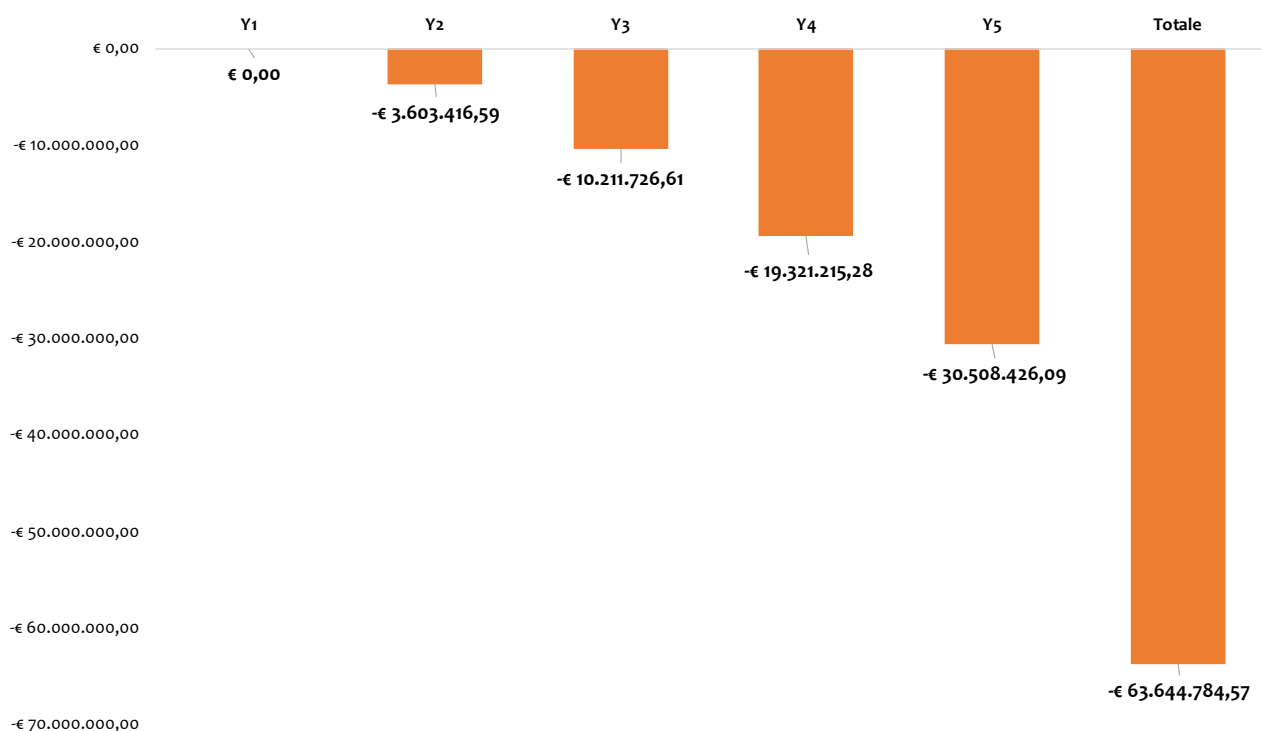
**Tabella 50** Tabella di sintesi dei risultati dell'analisi di impatto sul budget (III scenario – SSN & ABC)

Budget Impact Analysis						
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Totale
<b>Scenario AS IS - Totale</b>	€ 2.284.824.985,46	€ 2.269.046.304,31	€ 2.255.837.806,30	€ 2.244.844.981,58	€ 2.235.761.313,98	€ 11.290.315.391,62
<b>Scenario TO BE - Totale</b>	€ 2.284.824.985,46	€ 2.265.442.887,72	€ 2.245.626.079,69	€ 2.225.523.766,29	€ 2.205.252.887,89	€ 11.226.670.607,06
<b>Totale</b>	€ 0,00	-€ 3.603.416,59	-€ 10.211.726,61	-€ 19.321.215,28	-€ 30.508.426,09	-€ 63.644.784,57
<b>Totale per paziente</b>	€ 0,00	-€ 42,45	-€ 108,26	-€ 186,18	-€ 269,46	





**Figura 34** Risultati dell'analisi di impatto sul budget – Grafico a barre (III scenario – SSN & ABC)



#### **Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way)**

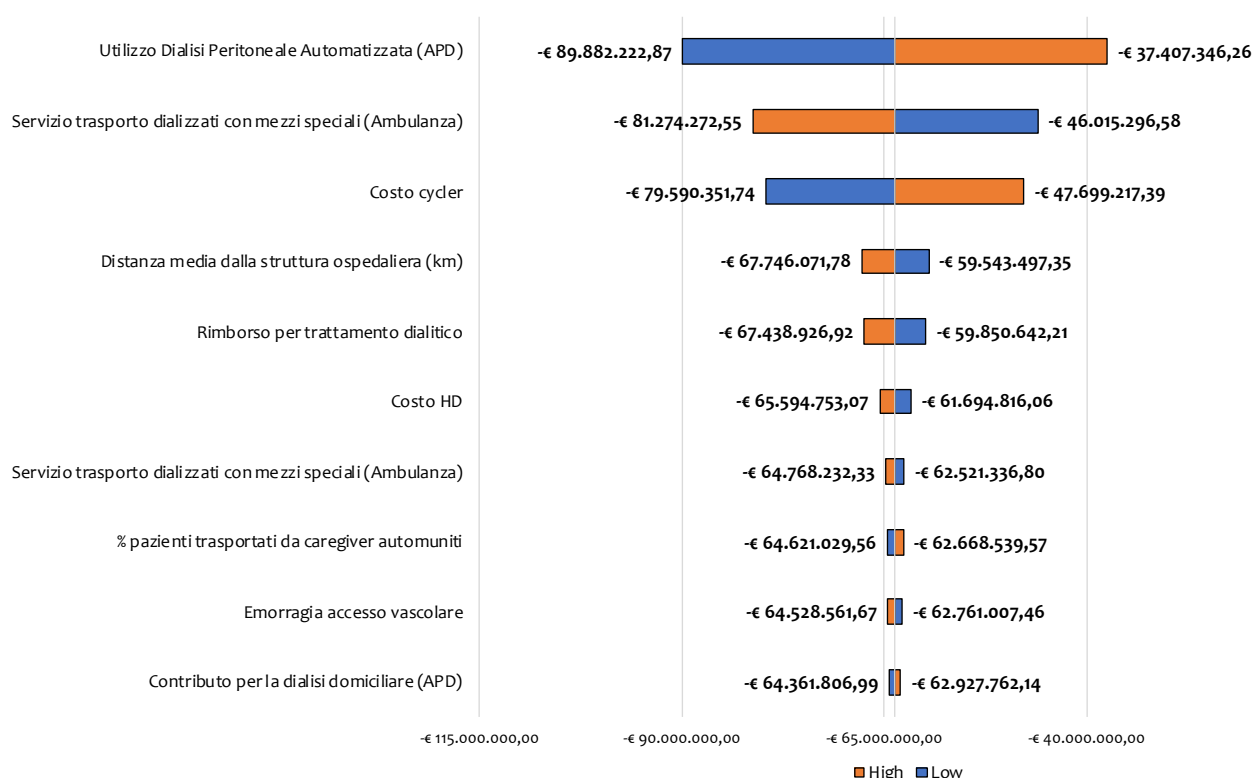
I risultati ottenuti dal modello sviluppato nella prospettiva dell'SSN sono inoltre confermati, e resi più robusti, dallo svolgimento della DSA-One way.

Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza dei parametri utilizzati nella BIA, è stata condotta, coerentemente con quanto svolto per la CUA, una DSA – One way, prevedendo uno scostamento pari al  $\pm 25\%$  dal loro valore nel caso base.

I risultati della DSA – One way sono mostrati graficamente attraverso un grafico a tornado, il quale riporta la sensibilità dei 10 parametri la cui incertezza ha un maggior impatto sui risultati del modello (Figura 35). I parametri che presentano la deviazione maggiore sono la percentuale di utilizzo dell'APD, il costo legato all'utilizzo dell'ambulanza per il trasporto dei dializzati, ed il costo del *cycler*; al contrario i parametri che riportano un minore impatto sono il costo derivante dal rimborso dell'APD, il costo per la gestione dell'emorragia dell'accesso vascolare, e la percentuale di pazienti trasportati da *caregiver* automuniti.



**Figura 35** Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way) – Grafico a tornado (III scenario – SSN & ABC)



## Risultati IV scenario – Prospettiva sociale e Activity Based Costing (ABC)

### Analisi di impatto sul budget

I risultati del modello, nella prospettiva sociale e con l'utilizzo dell'ABC, mostrano che l'introduzione incrementale nella pratica clinica della PD, e la corrispettiva proporzionale diminuzione nell'utilizzo dell'HD, è associata ad un risparmio di risorse finanziarie per il SSN incrementale nel corso degli anni. Tale risparmio raggiunge, nell'orizzonte temporale considerato, il suo picco nel quinto anno d'analisi riportando un *saving* in termini di risorse finanziarie rispetto l'attuale pratica clinica pari a € 62.744.005,50, comportando un risparmio totale nei complessivi 5 anni di analisi pari a € 130.422.964,64.

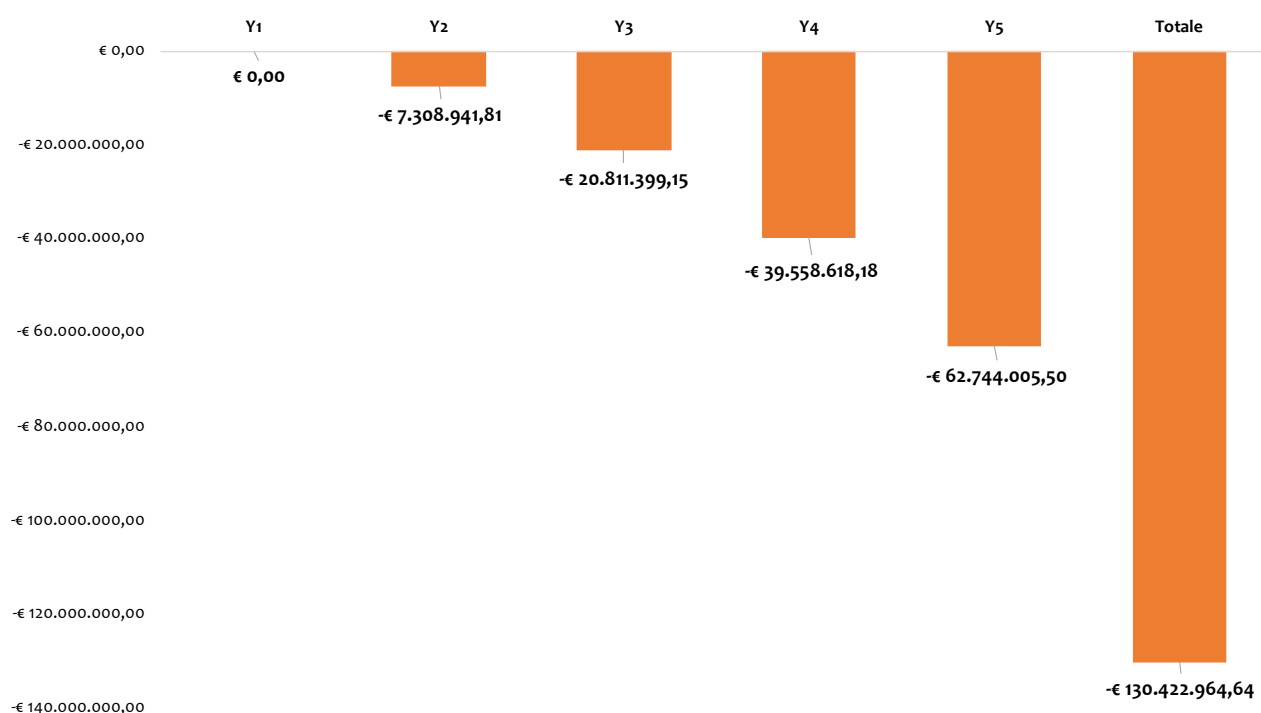
Di seguito si riportano in forma tabellare (Tabella 51) e grafica (Figura 36) i risultati dell'analisi condotta.

**Tabella 51** Tabella di sintesi dei risultati dell'analisi di impatto sul budget (IV scenario – Prospettiva sociale & ABC)

Budget Impact Analysis						
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Totale
<b>Scenario AS IS - Totale</b>	€ 3.046.218.982,24	€ 3.023.355.825,30	€ 3.004.019.330,16	€ 2.987.725.853,06	€ 2.974.057.178,14	€ 15.035.377.168,90
<b>Scenario TO BE - Totale</b>	€ 3.046.218.982,24	€ 3.016.046.883,49	€ 2.983.207.931,01	€ 2.948.167.234,87	€ 2.911.313.172,64	€ 14.904.954.204,25
<b>Totale</b>	€ 0,00	-€ 7.308.941,81	-€ 20.811.399,15	-€ 39.558.618,18	-€ 62.744.005,50	-€ 130.422.964,64
<b>Totale per paziente</b>	€ 0,00	-€ 86,10	-€ 220,62	-€ 381,20	-€ 554,18	



Figura 36 Risultati dell'analisi di impatto sul budget – Grafico a barre (IV scenario – Prospettiva sociale & ABC)



#### Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way)

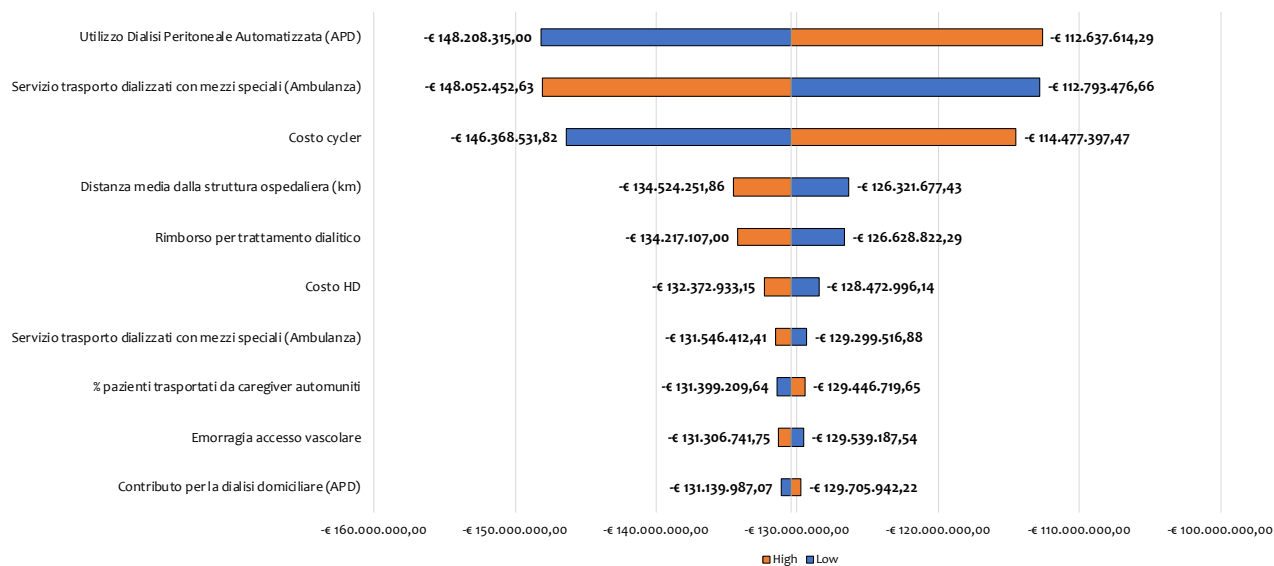
I risultati ottenuti dal modello sviluppato nella prospettiva sociale sono inoltre confermati, e resi più robusti, dallo svolgimento della DSA-One way.

Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza dei parametri utilizzati nella BIA, è stata condotta, coerentemente con quanto svolto per la CUA, una DSA – One way, prevedendo uno scostamento pari al  $\pm 25\%$  dal loro valore nel caso base.

I risultati della DSA – One way sono mostrati graficamente attraverso un grafico a tornado, il quale riporta la sensibilità dei 10 parametri la cui incertezza ha un maggior impatto sui risultati del modello (Figura 37). I parametri che presentano la deviazione maggiore sono la percentuale di pazienti che utilizzano l'APD, il costo legato all'utilizzo dell'ambulanza per il trasporto dei pazienti dializzati, ed il costo del dispositivo *cycler*; al contrario i parametri che riportano un minore impatto sono il costo derivante dal rimborso del trattamento dialitico APD, il costo legato alla gestione dell'emorragia dell'accesso vascolare, e la percentuale di pazienti trasportati da *caregiver* automunito.



**Figura 37** Analisi di sensibilità deterministica univariata (DSA – One way) – Grafico a tornado (IV scenario – Prospettiva sociale & ABC)





## Bibliografia

Albaker RB, Bargman JM. A Comparison of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis in Patients with Cardiovascular Disease. *Cardiol Clin.* 2021 Aug;39(3):447-453.

Akoh J. A. (2012). Peritoneal dialysis associated infections: An update on diagnosis and management. *World journal of nephrology*, 1(4), 106–122. <https://doi.org/10.5527/wjn.v1.i4.106>

Alfano G., Fontana F., Mori G., La definizione di malattia renale cronica: occorre considerare l'età renale nel contesto di una popolazione sempre più longeva, *Giornale Italiano di Nefrologia*. Disponibile presso: <https://giornaleitalianodinefrologia.it/2020/08/37-04-2020-4/>

Andreoli MCC, Totoli C. Peritoneal Dialysis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s37-s44

Boateng EA, East L. The impact of dialysis modality on quality of life: a systematic review. *J Ren Care.* 2011 Dec;37(4):190-200. doi: 10.1111/j.1755-6686.2011.00244.x. PMID: 22035363.

Boonpheng B, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W. The comparison of risk of stroke in patients with peritoneal dialysis and hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2018 Aug;11(3):158-168. doi: 10.1111/jebm.12315. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30070027.

Boonpheng B, Thongprayoon C, Mao MA, Wijarnpreecha K, Bathini T, Kaewput W, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Risk of hip fracture in patients on hemodialysis versus peritoneal dialysis: A meta-analysis of observational studies. *J Evid Based Med.* 2019 May;12(2):98-104. doi: 10.1111/jebm.12341. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30701673.

Cavalli A., Pontoriero G. È possibile ridurre le complicanze infettive dei CVC per dialisi? Se sì, come? *Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi (GCND)*, DOI: <https://doi.org/10.33393/gcnd.2014.869>

Censis. I trattamenti sostitutivi della funzione renale in Italia: aspetti clinici, economici e sociali. 2009

Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2021. Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2021

Chen, T. K., Knicely, D. H., & Grams, M. E. (2019). Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *Jama*, 322(13), 1294-1304.

Chuasuwana A, Pooripussarakul S, Thakkestian A, Ingsathit A, Pattanaprateep O. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2020 Jun 18;18(1):191.

Cupisti, A., & Trapianti, U. N. (2018). La terapia dietetica nutrizionale nella gestione del paziente con Malattia Renale Cronica in fase avanzata per ritardare l'inizio e ridurre la frequenza della dialisi, e per il programma di trapianto pre-emptive. *G Ital Nefrol*, 1-21.



De Nicola L., Donfrancesco C., Minutolo R., et al. (2015). Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 30(5), 806–814. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu383>

De Nicola L., Minutolo R. et al. Epidemiologia della malattia renale cronica in Italia: stato dell'arte e contributo dello studio CARHES. *G Ital Nefrol* 2011; 28 (4): 401-407

Ekart R, Hojs R. Obese and diabetic patients with end-stage renal disease: Peritoneal dialysis or hemodialysis? *Eur J Intern Med*. 2016 Jul;32:1-6.

Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC, Davies S, Dashora U, Yousef Z, Patel DC, Strain WD. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther*. 2022 Jan;39(1):33-43.

Gallieni M, Giordano A, Ricchiuto A, Gobatti D, Cariati M. Dialysis access: issues related to conversion from peritoneal dialysis to hemodialysis and vice versa. *J Vasc Access*. 2017 Mar 6;18(Suppl. 1):41-46.

GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733.

Han SS, Park JY, Kang S, Kim KH, Ryu DR, Kim H, Joo KW, Lim CS, Kim YS, Kim DK. Dialysis Modality and Mortality in the Elderly: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jun 5;10(6):983-93.

Ho YF, Li IC. The influence of different dialysis modalities on the quality of life of patients with end-stage renal disease: A systematic literature review. *Psychol Health*. 2016 Dec;31(12):1435-1465.

Holden, R. M., Harman, G. J., Wang, M., Holland, D., & Day, A. G. (2008). Major bleeding in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 3(1), 105–110. <https://doi.org/10.2215/CJN.01810407>

HS REPORT N.1/2021 CReHTA The management of patient in tele-dialysis: the experience of Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Bari (IT). 2021

Htay H, Johnson DW, Craig JC, Teixeira-Pinto A, Hawley CM, Cho Y. Urgent-start peritoneal dialysis versus haemodialysis for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jan 27;1(1):CD012899.

Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for peritoneal dialysis (2009)

Kaplan AA. Peritoneal Dialysis or Hemodialysis: Present and Future Trends in the United States. *Contrib Nephrol*. 2017;189:61-64.



Kim YL. What Is the Best Dialysis Therapy in Developed and Developing Countries? Peritoneal Dialysis and/or Hemodialysis: The Trend in Korea. *Contrib Nephrol.* 2017;189:65-70.

Klinger M, Madziarska K. Mortality predictor pattern in hemodialysis and peritoneal dialysis in diabetic patients. *Adv Clin Exp Med.* 2019 Jan;28(1):133-135. doi: 10.17219/acem/76751. PMID: 30156388.

Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2003 Dec;64(6):2222-8.

Krzanowski, M., Janda, K., Chowaniec, E., & Sułowicz, W. (2011). Hemodialysis vascular access infection and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Przegląd Lekarski*, 68(12), 1157–1161.

Leurs P., Machowska A, Lindholm B. Timing of dialysis initiation: when to start? Which treatment? *J Ren Nutr.* 2015 Mar;25(2):238-41.

Li PK, Ma TK. Global impact of nephropathies. *Nephrology (Carlton).* 2017 Dec;22 Suppl 4:9-13.

Li, P. K., Chow, K. M., Cho, Y., Fan, S., Figueiredo, A. E., Harris, T., Kanjanabuch, T., Kim, Y. L., Madero, M., Malyszko, J., Mehrotra, R., Okpechi, I. G., Perl, J., Piraino, B., Runnegar, N., Teitelbaum, I., Wong, J. K., Yu, X., & Johnson, D. W. (2022). ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. *Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 42(2), 110–153. <https://doi.org/10.1177/08968608221080586>

Lozier MR, Sanchez AM, Lee JJ, Tamariz LJ, Valle GA. Comparison of Cardiovascular Outcomes by Dialysis Modality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Perit Dial Int.* 2019 Jul-Aug;39(4):306-314. doi: 10.3747/pdi.2018.00227. PMID: 31296776.

Merchant AA, Quinn RR, Perl J. Dialysis modality and survival: does the controversy live on? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 May;24(3):276-83.

Ministero della Salute - Tariffario delle prestazioni di assistenza ambulatoriale; disponibile a: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea);

Moradpour A., Hadian M., Tavakkoli M., Economic evaluation of End Stage Renal Disease treatments in Iran, *Clinical Epidemiology and Global Health*, Volume 8, Issue 1, 199-204, March 2020, <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2019.07.001>

Neri, L., Viglino, G., Marinangeli, G., D'Ostilio, A., Matalone, M., Ragusa, A., ... & Cabiddu, G. (2022). La Dialisi Peritoneale in Italia: il 7 censimento del GSDP-SIN 2019. *G Ital Nefrol*, 39(3), 2022.

Nordio, M., Limido, A., Postorino, M., & Italian Dialysis and Transplantation Registry (2020). Present and future of kidney replacement therapy in Italy: the perspective from Italian Dialysis



and Transplantation Registry (IDTR). *Journal of nephrology*, 33(6), 1195–1200.  
<https://doi.org/10.1007/s40620-020-00750-z>

Pani, A., & Capasso, G. (2022). Global Dialysis Perspective: Italy. *Kidney360*, 3(11), 1948–1952.  
<https://doi.org/10.34067/KID.0007462021>

Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale del paziente in dialisi peritoneale. U.O.C.

Piano Nazionale della Cronicità - Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016.

Quarello F., Forneris G., Pozzato M., La sorveglianza clinica e strumentale della fistola arterovenosa. Disponibile presso:  
[http://www.nephromeet.com/web/eventi/GIN/dl/storico/2004/gin\\_4\\_2004/317-Quarello-330.pdf](http://www.nephromeet.com/web/eventi/GIN/dl/storico/2004/gin_4_2004/317-Quarello-330.pdf)

Quencer, K. B., & Oklu, R. (2017). Hemodialysis access thrombosis. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 7(Suppl 3), S299–S308. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.09.08>

Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, Daly C, Vale L, Macleod AM. Automated vs continuous ambulatory peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Oct;22(10):2991-8.

Rizki N., Hartanti D., Analysis of Cost Calculation System at X Hospital based on Traditional Costing and Time Driven Activity based Costing: Study at Unit Cost Hemodialysis Services. Disponibile presso <https://www.scitepress.org/Papers/2018/95040/95040.pdf>

Sinnakirouchenan R, Holley JL. Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011 Nov;18(6):428-32.

Soffritti S, Russo G, Cantelli S, Gilli G, Catizone L. Maintaining over time clinical performance targets on anaemia correction in unselected population on chronic dialysis at 20 Italian centres. Data from a retrospective study for a clinical audit. *BMC Nephrol*. 2009 Oct 24;10:33.

Subramonian A. and Frey N. Conservative Management of Chronic Kidney Disease in Adult Patients: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness. CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. 2020 Jul 10.

Teitelbaum I. Peritoneal Dialysis. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1786-1795.

Tian X, Guo X, Xia X, Yu H, Li X, Jiang A. The comparison of cognitive function and risk of dementia in CKD patients under peritoneal dialysis and hemodialysis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(6):e14390. doi: 10.1097/MD.00000000000014390. PMID: 30732180; PMCID: PMC6380759.

Wańkiewicz Z. Peritoneal dialysis and its role in the demography and epidemiology of chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2009 Dec;119(12):810-4.





Wang J, Zeng J, Liu B, Cai B, Li Y, Dong L. Outcomes after transfer from hemodialysis to peritoneal dialysis vs peritoneal dialysis as initial therapy: A systematic review and meta-analysis. *Semin Dial.* 2020 Jul;33(4):299-308.

Wang WN, Zhang WL, Sun T, Ma FZ, Su S, Xu ZG. Effect of peritoneal dialysis versus hemodialysis on renal anemia in renal in end-stage disease patients: a meta-analysis. *Ren Fail.* 2017 Nov;39(1):59-66. doi: 10.1080/0886022X.2016.1244079. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27852131; PMCID: PMC6014401.

Xieyi G, Xiaohong T, Xiaofang W, Zi L. Urgent-start peritoneal dialysis in chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis compared with planned peritoneal dialysis and with urgent-start hemodialysis. *Perit Dial Int.* 2021 Mar;41(2):179-193.

Xue J, Li H, Zhou Q, Wen S, Zhou Q, Chen W. Comparison of peritoneal dialysis with hemodialysis on survival of diabetic patients with end-stage kidney disease: a meta-analysis of cohort studies. *Ren Fail.* 2019 Nov;41(1):521-531. doi: 10.1080/0886022X.2019.1625788. PMID: 31216914; PMCID: PMC6586097.

Zhan X, Yang M, Chen Y, Zhang L, Yan C, Wang Y. Comparison of risk of stroke in patients treated with peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2019 Nov;41(1):650-656. doi: 10.1080/0886022X.2019.1632210. PMID: 31296101; PMCID: PMC6691832.

Zimmerman AM. Peritoneal dialysis: increasing global utilization as an option for renal replacement therapy. *J Glob Health.* 2019 Dec;9(2):020316.



## Sitografia

<https://mykidneyjourney.baxter.ch/it/esplora-le-opzioni-terapeutiche>  
<https://www.freseniusmedicalcare.it/it/professionisti-sanitari/terapie-domiciliari/panoramica-terapie-domiciliari>  
<https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/kidney-failure/hemodialysis>  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>  
<https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/i/insufficienza-renale#sintomi>  
<https://www.pharmadoc.it/download/la-gestione-della-malattia-renale-cronica-e-della-dialisi-peritoneale-a-livello-regionale/>  
[https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)  
[https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2244\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2244_allegato.pdf)  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>  
[https://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_3\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo&fabbricanteImput=baxter+&dispositivoImput=homechoice+claria&tipologiaImput=Selezione+un+termine&btnCerca=](https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_3_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo&fabbricanteImput=baxter+&dispositivoImput=homechoice+claria&tipologiaImput=Selezione+un+termine&btnCerca=)  
[https://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_3\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo&fabbricanteImput=fresenius+medical+care&dispositivoImput=sleep&tipologiaImput=Selezione+un+termine&btnCerca=](https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_3_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo&fabbricanteImput=fresenius+medical+care&dispositivoImput=sleep&tipologiaImput=Selezione+un+termine&btnCerca=)  
<https://www.area-c54.it/public/il%20catetere%20venoso%20centrale.pdf>  
[http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS\\_POPRES1](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_POPRES1)  
<https://www.ispor.org/heor-resources/more-heor-resources/pharmacoeconomic-guidelines/peguideline-detail/italy>  
<https://bur.regione.emilia-romagna.it/bur/area-bollettini/bollettini-in-lavorazione/n-399-del-03-12-2019-parte-seconda.2019-12-02.5780338583/2208-definizione-del-percorso-diagnostico-terapeutico-assistenziale-per-le-persone-con-malattia-renale-cronica-nella-regione-emilia-romagna-linee-di-indirizzo-alle-aziende-sanitarie-in-attuazione-della-delibera-di-giunta-regionale-n-696-2018/allegato-bis-drg-pdta-mrc-defi.2019-12-02.1575281693>  
<https://www.aslroma1.it/rimborsi-per-trattamento-dialitico-e-plasmaferesi-terapeutica>  
<https://dialisiperitoneale.org/2017/07/18/capd-vs-apd/>  
<http://131.1.244.243/index.php/2019/05/pubblicazione-determinazioni-dirigenziali-in-data-27-maggio-2019/>  
<https://www.aned-onlus.it/wp-content/uploads/2017/02/2-friuli-allegato-nefrologia-linee-guida.pdf>  
<https://congressi.sinitaly.org/2017/03/22/il-malfunzionamento-precoce-del-catetere-peritoneale-da-tessuto-neoformato-vascolarizzato-analisi-di-10-casi/>  
<https://www.ausl.imola.bo.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/1647>  
<https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/nomenclatore-tariffario-rer/ottobre-2022>  
<https://www.asst-settelaghi.it/documents/41522/0/determina+n.+909+del+2.7.2020+trattamenti+dialitici.pdf/7e8fcd09-17e8-c068-d3f3-e3724f2550f6>



[https://aslnapoli1centro.portaleamministrazionetrasparente.it/moduli/downloadFile.php?file=oggetto\\_allegati/211431241110O\\_\\_ODETERMINA++AFFIDAMENTO+1535.pdf](https://aslnapoli1centro.portaleamministrazionetrasparente.it/moduli/downloadFile.php?file=oggetto_allegati/211431241110O__ODETERMINA++AFFIDAMENTO+1535.pdf)

<https://amministrazionetrasparente.auslromagna.it/amministrazione-trasparente/bandi-gara-contratti/avvisi-bandi-inviti/contratti-servizi-forniture-soprasoglia-comunitaria/1345-fornitura-prodotti-materiali-emodialisi-202107090912#documentazione-di-gara>

<https://www.atssardegna.it/index.php?xsl=119&s=12&v=9&c=4818&id=385644&nodesc=1&httpst=www.atssardegna.it>

[https://www.aulss6.veneto.it/trasparenza/bando\\_apridoc/id/3573/allegato/5881](https://www.aulss6.veneto.it/trasparenza/bando_apridoc/id/3573/allegato/5881)

[https://maggioreospnovara.etrasparenza.it/moduli/downloadFile.php?file=oggetto\\_allegati/23101308000O\\_\\_ODETERMINA+AFFIDAMENTO+1449+del+12+-07+-2021+.pdf](https://maggioreospnovara.etrasparenza.it/moduli/downloadFile.php?file=oggetto_allegati/23101308000O__ODETERMINA+AFFIDAMENTO+1449+del+12+-07+-2021+.pdf)

[https://www.asst-pg23.it/sites/default/files/upload/Bandi/2019/12/13/Delibera%2520n.2272%2520del%252012.12.2019\\_1576236408.pdf](https://www.asst-pg23.it/sites/default/files/upload/Bandi/2019/12/13/Delibera%2520n.2272%2520del%252012.12.2019_1576236408.pdf)

<https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/>

<https://web.aci.it/servizi/calcolo-costi-chilometrici/>

<https://dgsaie.mise.gov.it/prezzi-mensili-carburanti>



## Appendice 1 Issue Core Model EUnetHTA

**Tabella 52** Topics and issues del dominio CUR (Health Problem and Current Use of the Technology)

Topic	Issue	Assessment element ID
Target Population	What is the target population in this assessment?	A0007
Target Population	How many people belong to the target population?	A0023
Target Condition	What is the disease or health condition in the scope of this assessment?	A0002
Target Condition	What are the known risk factors for the disease or health condition?	A0003
Target Condition	What is the natural course of the disease or health condition?	A0004
Target Condition	What are the symptoms and the burden of disease or health condition for the patient?	A0005
Current Management of the Condition	How is the disease or health condition currently diagnosed according to published guidelines and in practice?	A0024
Current Management of the Condition	How is the disease or health condition currently managed according to published guidelines and in practice?	A0025
Utilisation	For which health conditions and populations, and for what purposes is the technology used?	A0001
Utilisation	How much are the technologies utilised?	A0011
Utilisation	Who decides which people are eligible for the technology and on what basis?	G0009

**Tabella 53** Topics and issues del dominio TEC (Description and technical characteristics of technology)

Topic	Issue	Assessment element ID
Features of the technology	What is this technology and the comparator(s)?	B0001
Features of the technology	What is the claimed benefit of the technology in relation to the comparator(s)?	B0002
Features of the technology	What is the phase of development and implementation of the technology and the comparator(s)?	B0003
Regulatory Status	For which indications has the technology received marketing authorisation or CE marking?	A0020
Investments and tools required to use the technology	What equipment and supplies are needed to use the technology and the comparator(s)?	B0009
Other	Who manufactures the technology?	A0022

**Tabella 30** Topics and issues del dominio SAF - EFF (Safety and clinical effectiveness)

Topic	Issue	Assessment element ID
Patient safety	How safe is the technology in relation to the comparator(s)?	C0008
Patient safety	Are the harms related to dosage or frequency of applying the technology?	C0002
Patient safety	What are the susceptible patient groups that are more likely to be harmed through the use of the technology?	C0005
Mortality	What is the expected beneficial effect of the technology on mortality?	D0001
Morbidity	How does the technology modify the effectiveness of subsequent interventions?	D0026
Morbidity	How does the technology affect symptoms and findings (severity, frequency) of the disease or health condition?	D0005
Morbidity	How does the technology modify the magnitude and frequency of morbidity?	D0032
Morbidity	How does the technology affect progression (or recurrence) of the disease or health condition?	D0006
Function	What is the effect of the technology on patients' body functions?	D0011
Function	What is the effect of the technology on work ability?	D0014



<b>Function</b>	How does the use of the technology affect activities of daily living?	D0016
<b>Health-related quality of life</b>	What is the effect of the technology on generic health-related quality of life?	D0012
<b>Health-related quality of life</b>	What is the effect of the technology on disease-specific quality of life?	D0013
<b>Change-inmanagement</b>	How does the technology modify the need for hospitalisation?	D0010

**Tabella 31** Topics and issues del dominio ECO (Cost and economic effectiveness)

<b>Topic</b>	<b>Issue</b>	<b>Assessment element ID</b>
<b>Resource utilisation</b>	What types of resources are used when delivering the assessed technology and its comparators (resource-use identification)?	E0001
<b>Resource utilisation</b>	What amounts of resources are used when delivering the assessed technology and its comparators (resource-use measurement)?	E0002
<b>Resource utilisation</b>	What were the measured and/or estimated costs of the assessed technology and its comparator(s) (resource-use valuation)?	E0009
<b>Measurement and estimation of outcomes</b>	What is(are) the measured and/or estimated health-related outcome(s) of the assessed technology and its comparator(s) (outcome identification, measurement and valuation)?	E0005
<b>Examination of costs and outcomes</b>	What are the estimated differences in costs and outcomes between the technology and its comparator(s)?	E0006
<b>Characterising uncertainty</b>	What are the uncertainties surrounding the costs and economic evaluation(s) of the technology and its comparator(s)?	E0010

**Tabella 32** Topics and issues del dominio ORG (Organizational aspect)

<b>Topic</b>	<b>Issue</b>	<b>Assessment element ID</b>
<b>Health delivery process</b>	How does the technology affect the current work processes?	G0001
<b>Health delivery process</b>	What kind of patient/participant flow is associated with the new technology?	G0100
<b>Health delivery process</b>	What kinds of co-operation and communication of activities have to be mobilised?	
<b>Structure of health care system</b>	How do de-centralisation or centralisation requirements influence the implementation of the technology?	G0005
<b>Process-related costs</b>	How does the technology modify the need for other technologies and use of resources?	D0023
<b>Process-related costs</b>	What are the likely budget impacts of implementing the technologies being compared?	G0007
<b>Management</b>	What management problems and opportunities are attached to the technology?	G0008



## Appendice 2 Componenti della tecnologia APD e CAPD di Baxter

Tabella 54 Componenti tecnologia di dialisi peritoneale APD e CAPD di Baxter (Baxter, 2021)

Componente	Codice	Descrizione	Metodica
Homechoice Claria cycler per APD	5C6M40	Cycler destinato al controllo automatico degli scambi di soluzione di dialisi nel trattamento di pazienti adulti e pediatrici che soffrono di insufficienza renale sottoposti a dialisi peritoneale	APD
Piattaforma di connettività su Web Sharesource	5CGM01	Piattaforma di connettività web che consente agli utenti autorizzati, tra cui nefrologi, clinici e infermieri del centro di dialisi, di visualizzare e gestire da remoto le informazioni di trattamento inviate dal sistema per APD Homechoice Claria	APD
Flexicap	SPC4456	Tappo per la sconnessione temporanea del paziente in dialisi peritoneale automatizzata (APD), concepito per isolare il connettore della linea paziente del set Homechoice (cod. R5C4478, R5C4479, R5C8303)	APD
Antenna da esterno per modem cellulare	5H32404	Antenna dipolo multibanda per modem cellulare per posizionamento su finestra che copre le frequenze globali 2G/3G e 4G. Da utilizzarsi per offrire la migliore potenza del segnale disponibile in una posizione preferita del cycler per APD entro la portata del cavo dell'antenna	APD
Valigia in tela per cycler per APD Homechoice Claria	BXU526325	Da utilizzarsi per il trasporto del cycler per APD Homechoice Claria cod.5C6M10	APD
Carrello per valigia in tela per Homechoice Claria	BXU526326	Da utilizzarsi per il trasporto del cycler per APD Homechoice Claria cod.5C6M10	APD
Carrello per Homechoice Claria	LC371B	Progettato per consentire al paziente in trattamento APD di posizionare il cycler Homechoice Claria all'altezza del letto	APD
Sacca di drenaggio da 15 litri	M2MC4145M	Questo prodotto, destinato agli utilizzatori di cycler per dialisi peritoneale, è studiato per raccogliere il liquido drenato dal paziente attraverso la linea di scarico del cycler	APD
Rubinetto per canestro	PL1394	Rubinetto per canestro di drenaggio dialisato	APD
Canestro di drenaggio da 25 litri	PL4122	Canestro per drenaggio dialisato. Utilizzabile per la raccolta del dialisato drenato durante terapie APD	APD
Piovera 5 vie Luer Lock	R5C4427	Questo prodotto, destinato agli utilizzatori di cycler per dialisi peritoneale, è studiato per moltiplicare il numero delle sacche raccordabili al set principale	APD
Prolunga di drenaggio per APD	R5C4464F	Dispositivo medico da utilizzarsi per prolungare la linea di drenaggio del set Homechoice per APD	APD
Set HomeChoice/HomeChoice PRO	R5C4478 R5C4479 R5C8303	Il set monouso HomeChoice/HomeChoice PRO consiste in una cassetta di plastica, in una serie di linee per il collegamento di altrettante sacche contenenti soluzione di dialisi peritoneale, una linea paziente e una linea di scarico. Set standard dotato di num. 4 linee di rifornimento (cod. R5C4479), Set standard dotato di num. 8 linee di rifornimento (cod. R5C4478), Set pediatrico dotato di num. 4 linee di rifornimento (cod. R5C8303)	APD
Prolunga con connettori luer-lock per linea paziente del set Homechoice	R5C4480F	Questo dispositivo, destinato agli utilizzatori del cycler per APD Homechoice Claria/Homechoice PRO consente di prolungare la linea paziente del set Homechoice	APD



<b>RenalSoft</b>	RENLSFT	RenalSoft è un software utilizzato per gestire l'insufficienza renale e monitorare i pazienti in dialisi peritoneale	APD
<b>Asta da tavolo</b>	LCLC329	Asta appendisacca in acciaio inox, divisa in 2 segmenti per una maggiore praticità	CAPD
<b>Riscaldatore per sacche dialisi peritoneale</b>	1510WTPV3	Veba Meditemp, modello 1510WTP-V3, è un pratico sistema di sacche riscaldate con soluzione PD da utilizzare a casa, destinato ai pazienti affetti da PD	CAPD
<b>Morsetto per asta da tavolo</b>	LCLC330	Morsetto di materiale plastico rigido da fissare al piano di lavoro del paziente, dotato di filettatura per l'innesto dell'asta da tavolo (cod. LCLC329)	CAPD
<b>Pinza blu per sacca</b>	SPC4527	Pinza monoscatto in plastica di colore blu per chiusura linee sacche durante le fasi di scambio CAPD	CAPD
<b>Dinamometro per CAPD</b>	SABNo4100010000	Dispositivo di pesatura "Super Samson" portatile e leggero con protezione da sovraccarico e meccanismo di tara	CAPD
<b>Tappino per adattatore al titanio</b>	R5C4169	Tappino di protezione per adattatore al titanio con connessione luer-lock (a vite)	APD / CAPD
<b>Sacca di drenaggio PD da 3 litri</b>	XMC4284	Set di drenaggio da utilizzare in dialisi peritoneale, studiato per raccogliere il liquido drenato dal paziente	APD / CAPD
<b>Adattatore al titanio</b>	SPC4129	Adattatore al titanio a vite per cateteri di dialisi peritoneale	APD / CAPD
<b>Pinza Bianca per Catetere</b>	RPC4171	Pinza (o clamp) da posizionare sul catetere peritoneale per garantirne la chiusura durante il "cambio set"	APD / CAPD
<b>Miniset</b>	R5C4483 R5C4482	Set di trasferimento paziente da utilizzarsi come prolunga del catetere peritoneale. Lunghezza: 18 cm (cod. R5C4483) - 24 cm (cod. R5C4482)	APD / CAPD
<b>Tappino per Miniset</b>	SPC4466	Tappino in plastica con impugnatura ergonomica per la chiusura del Miniset Baxter	APD / CAPD
<b>Conchiglia per Miniset</b>	SPC4211	Conchiglia in plastica con impugnatura ergonomica per la protezione miniset-sacca Twin-Bag durante la fase di scambio CAPD e/o APD	APD / CAPD



### Appendice 3 Soluzione per la dialisi peritoneale di Baxter

Nella Tabella sottostante sono state riportate alcune delle soluzioni di dialisato, prodotte da Baxter, utilizzabili in ambito peritoneale. Le soluzioni di dialisato riportate di seguito sono suddivise per eccipienti, indicazioni terapeutiche, posologia, differenziando la somministrazione della soluzione tra popolazione adulta e pazienti pediatrici; inoltre, non sono utilizzabili per uso endovenoso ma esclusivamente per uso intraperitoneale. Dall'utilizzo di tali soluzioni, la maggiore controindicazione segnalata dal produttore è l'ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di cui la soluzione è costituita.





Tabella 55 Soluzioni per i trattamenti di APD e CAPD (Baxter, 2021)

Denominazione del medicinale	Elenco degli eccipienti	Indicazioni terapeutiche	Posologia	Adulti	Popolazione pediatrica (≤18 anni)	AIC (Autorizzazione immissione in commercio)
<b>DIANEAL (Presente a differenti concentrazioni di Glucosio, Calcio e Lattato)</b>	Acqua per preparazioni iniettabili	per CAPD: 4 scambi al giorno APD: 4-5 scambi durante la notte e fino a 2 scambi durante il giorno	Il tipo di terapia, la frequenza del trattamento, il volume di scambio, il tempo di permanenza nella cavità peritoneale e la lunghezza della dialisi devono essere stabiliti e supervisionati dal clinico	CAPD: 4 scambi al giorno APD: 4-5 scambi durante la notte e fino a 2 scambi durante il giorno Volume riempimento: 2-2,5 litri	Volume riempimento: 800-1400 ml/m2 Volume riempimento bambini con età ≤ 2 anni: 200-1000 ml/m2	AIC 031503182, AIC 031503358, AIC 031503244, AIC 031503257, AIC 031503295, AIC 031503194, AIC 031503360, AIC 031503269, AIC 031503271, AIC 031503307, AIC 031503206, AIC 031503372, AIC 031503283, AIC 031503319, AIC 031503218, AIC 031503384, AIC 031503321, AIC 031503220, AIC 031503396, AIC 031503333, AIC 031503232, AIC 031503408, AIC 031503345 (GU Serie Generale n.88 del 16-04-2005)
<b>EXTRANEAL: Icodestrina 7,5%</b>	Acqua per preparazioni iniettabili Acido cloridrico o sodio idrossido (per la regolazione del pH)	per Indicato per lo scambio una volta al giorno in luogo di uno scambio singolo di glucosio come parte di un trattamento di CAPD o di APD	Raccomandato per l'impiego durante il tempo di sosta più lungo (ad es. nella CAPD durante la notte e nella APD per il tempo di sosta prolungato diurno). Il tipo di terapia, la frequenza del trattamento, il volume di scambio, il tempo di permanenza nella cavità peritoneale e la lunghezza della dialisi devono essere iniziati e supervisionati dal clinico	Scambio singolo nell'arco delle 24 ore come parte di un trattamento CAPD o APD Volume di riempimento: 2-2,5 litri	La sicurezza e l'efficacia non sono state dimostrate in pazienti pediatrici	AIC 033302 011, AIC 033302 023, AIC 033302 035, AIC 033302 290, AIC 033302 302, AIC 033302 314, AIC 033302 326, AIC 033302 047, AIC 033302 050, AIC 033302 062, AIC 033302 074, AIC 033302 163, AIC 033302 199, AIC 033302 201, AIC 033302 213, AIC 033302 225, AIC 033302 338, AIC 033302 340, AIC 033302 237, AIC 033302 249, AIC 033302 086, AIC 033302 098, AIC 033302 100, AIC 033302 112, AIC 033302 175, AIC 033302 252, AIC 033302 264, AIC 033302 276, AIC 033302 288, AIC 033302 124, AIC 033302 136, AIC 033302 148, AIC 033302 151, AIC 033302 187 (GU n.89 del 16-04-2012 - Suppl. Ordinario n.74)



<p><b>FIXIONEAL (Presente in differenti concentrazioni di Glucosio)</b></p>	<p>Acqua per preparazioni iniettabili Acido cloridrico Sodio idrossido</p>	<p>Indicato per il trattamento di dialisi peritoneale</p>	<p>La modalità della terapia, la frequenza del trattamento, il volume di scambio, il tempo di permanenza del liquido dialitico nella cavità peritoneale e la durata della dialisi devono essere stabiliti dal clinico</p>	<p>CAPD: 4 scambi al giorno APD: 4-5 scambi durante la notte e fino a 2 scambi durante il giorno; Volume di riempimento: 2-2,5 litri</p>	<p>La sicurezza e l'efficacia non sono state dimostrate in pazienti pediatrici</p>	<p>AIC 036567 016, AIC 036567 028, AIC 036567 030, AIC 036567 042, AIC 036567 079, AIC 036567 081, AIC 036567 093, AIC 036567 105, AIC 036567 131, AIC 036567 143, AIC 036567 156, AIC 036567 168, AIC 036567 194, AIC 036567 206, AIC 036567 220, AIC 036567 232, AIC 036567 257, AIC 036567 749, AIC 036567 752, AIC 036567 764, AIC 036567 776, AIC 036567 802, AIC 036567 814, AIC 036567 826, AIC 036567 838, AIC 036567 865, AIC 036567 877, AIC 036567 889, AIC 036567 891, AIC 036567 927, AIC 036567 941, AIC 036567966, AIC 036567 978, AIC 036567 992 (GU Serie Generale n.38 del 14-02-2008)</p>
<p><b>NUTRINEAL PD4: 1,1% aminoacidi</b></p>	<p>Acqua per preparazioni iniettabili Acido cloridrico</p>	<p>Indicato come soluzione per dialisi peritoneale priva di glucosio da utilizzare come parte di un regime di dialisi peritoneale per il trattamento dei pazienti con insufficienza renale cronica</p>	<p>Il tipo di terapia, la frequenza del trattamento, il volume di scambio, il tempo di permanenza nella cavità peritoneale e la lunghezza della dialisi devono essere stabiliti e supervisionati dal clinico</p>	<p>Volume riempimento: 2-2,5 litri</p>	<p>La sicurezza e l'efficacia non sono state dimostrate in pazienti pediatrici Volume riempimento: 800-1400 ml/m2 Volume riempimento bambini con età ≤ 2 anni: 200-1000 ml/m2</p>	<p>AIC 029204 017, AIC 29204 029, AIC 029204 031, AIC 029204 043, AIC 029204 082 (GU n.12 del 17-01-2005, GU n.23 del 28-01-2012, GU n.247 del 22-10-2012 – Suppl. Ordinario n.196)</p>
<p><b>PHYSIONEAL (Presente in differenti concentrazioni di Glucosio)</b></p>	<p>Acqua per preparazioni iniettabili Anidride carbonica</p>	<p>Indicato per il trattamento di dialisi peritoneale</p>	<p>La modalità della terapia, la frequenza del trattamento, il volume di scambio, il tempo di permanenza del liquido dialitico e la durata della dialisi</p>	<p>CAPD: 4 scambi al giorno APD: 4-5 scambi durante la notte e fino a 2 scambi durante il giorno</p>	<p>La sicurezza e l'efficacia non sono state dimostrate in pazienti pediatrici Volume riempimento: 800-1400 ml/m2</p>	<p>AIC 034415 733, AIC 034415 772, AIC 034415 745, AIC 034415 784, AIC 034415 758, AIC 034415 796, AIC 034415 760, AIC 034415 808, AIC 036164 642, AIC 036164 655, AIC 034415 810, AIC 034415 859, AIC 034415 822, AIC 034415 861, AIC 034415 834, AIC 034415 873, AIC 034415 846, AIC 034415 885, AIC</p>



			devono essere stabiliti dal clinico	Volume riempimento: 2-2,5 litri	Volume riempimento bambini con età ≤ 2 anni: 200-1000 ml/m2	036164 667, AIC 036164 679, AIC 034415 897, AIC 034415 935, AIC 034415 909, AIC 034415 947, AIC 034415 911, AIC 034415 950, AIC 034415 923, AIC 034415 962, AIC 036164 681, AIC 036164 693, AIC 034415 012, AIC 036164 832, AIC 034415 024, AIC 036164 820, AIC 034415 036, AIC 036164 844, AIC 034415 048, AIC 036164 857, AIC 036164 477, AIC 036164 869, AIC 034415 051, AIC 036164 871, AIC 034415 063, AIC 036164 883, AIC 034415 075, AIC 036164 895, AIC 034415 087, AIC 036164 907, AIC 036164 491, AIC 036164 919, AIC 034415 099, AIC 036164 921, AIC 034415 101, AIC 036164 933, AIC 034415 113, AIC 036164 945, AIC 034415 125, AIC 036164 958, AIC 036164 515, AIC 036164 960 (GU Serie Generale n.109 del 12-05- 2005, GU Serie Generale n.61 del 15- 03-2011)
--	--	--	--	---------------------------------------	---	---

