Anno 2° - n. 1 - Gennaio/Aprile 2018

CARDIONEFRO MAGAZINE

IN QUESTO NUMERO...

L'efficacia dell'acido alfa-lipoico nel trattamento delle neuropatie diabetiche... 3

Il rene … allo sprint ... 3

Iperuricemia e malattia renale cronica: allopurinolo, febuxostat e benzbromarone a confronto ... 4

Nuovi progetti per Apixaban: non solo fibrillazione atriale…prima puntata .. 4

Dapaglifozin vs inibitori della dipeptidyl peptidasi – 4 (DDP – IV): i risultati dello studio CVD-REAL Nordic ... 5

Vitamina D e azioni extra-scheletriche: focus sull'apparato cardiovascolare ... 5

Anticoagulanti orali non vitamina K – dipendenti (NOACs) e progressione del danno renale: Dabigatran vs Warfarin ... 6

L'iperfiltrazione glomerulare: un marker precoce della nefropatia nella malattia di Fabry ... 6

Cancro e tromboembolismo venoso: i risultati dello studio Hokusai VTE cancer ... 7

Anemia: dalle linee guida alla nuova frontiera della terapia orale... 7

Il profilo di "safety" cardiovascolare degli inibitori della DPP-4 ... 8

ADPKD e nefrologie in Italia: un panorama in rapida trasformazione ... 8

L'anticorpo monoclonale anti PCSK-9 Alirocumab riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari e la mortalità in pazienti ad alto rischio: il trial Odyssey outcomes ... 9

NOVITÀ DAL WEB

Calcolo del filtrato glomerulare nel paziente over 70: CKD-EPI o BIS-2? ... 9

Evolocumab ed impatto sulla funzione endoteliale ... 10

CORSO PRATICO DI LETTURA ED INTERPRETAZIONE DELL'ESAME EMOGASANALITICO

La fase pre-analitica ... 10

Aderenza oltre la semplificazione: quale scelta terapeutica per la dislipidemia... 11

Il rene e la regolazione neurovegetativa cardio-vascolare ... 12

Supplemetazione con keto-acidi ed aminoacidi essenziali nei pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD) in trattamento con dieta ipoproteica: nuove evidenze in letteratura... 12

I nuovi farmaci antialdosteronici ... 13

Impiego di dulaglutide, un agonista recettoriale del GLP-1, in pazienti con diabete mellito tipo 2 con differente grado di compromissione della funzionalità renale ... 14

DALLA PARTE DEL PAZIENTE

Conosci il tuo numero: perché la creatinina non basta ... 15

CORSO DI STATISTICA MEDICA

3ª puntata: IIT-test osservazioni indipendenti ... 15

EDITORIALE

USA FOR CARDIONEFRO MAGAZINE…

Cari lettori,
Vi chiederete il perché di questo titolo di stampo anglosassone ma la spiegazione la trovate poche righe più in basso sulla copertina del numero 1 del 2018 del nostro/vostro periodico d'informazione cardionefrologica.
CardioNefro Magazine ha varcato i confini europei e, dopo aver compiuto un'ideale traversata atlantica, è stato accolto dai nostri Colleghi della Cardiorenal Society of America (CRSA) il cui Presidente, il Dott. Peter Mc Cullough, non solo ci ha onorato di questa speciale "joint – venture" ma ha anche accettato di condividere un editoriale nel quale ci spiega la mission della CRSA e le sue peculiarità in termini di presenza sul territorio e di attività svolte.
Vi invitiamo a leggere attentamente le sue parole perché troverete degli interessanti spunti di riflessione in merito all'interdisciplinarietà cardio – nefrologica.
Questo numero esce anche nei giorni successivi allo svolgimento del 1° Workshop Cardionefrologico tenutosi a Roma il 15 e 16 marzo 2018, dedicato alle innovazioni farmacologiche e tecnologiche in cardionefrologia, che ha visto la partecipazione di circa 100 delegati impegnati ad affrontare tematiche di grande impatto sulla pratica clinica quotidiana.
Siamo, però, già proiettati al grande evento del 2019, il congresso internazionale di cardionefrologia che cercherà di replicare e magari superare il successo dell'edizione 2017 grazie anche a delle succose novità che vi elencheremo strada facendo.
Si confermano le rubriche dedicate ai pazienti (Dott. Quintaliani), alla statistica medica (Dott. Tripepi), alle novità dal web (Dott. Floccari) ed alla corretta esecuzione ed interpretazione dell'esame emogasanalitico (Dott. Tulli).
A questo punto non ci resta che augurarvi una buona lettura dandovi appuntamento al numero estivo di luglio.

Luca Di Lullo
UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale Parodi Delfino, Colleferro

Antonio Bellasi
UOC Nefrologia e Dialisi, ASST Lariana
Ospedale S. Anna, Como

Boehringer Ingelheim

IL PUNTO DI VISTA

UN APPROCCIO FUTURISTICO (MA NON TROPPO) PER LE NECESSITÀ DELLA CARDIONEFROLOGIA NEL NUOVO MILLENNIO

L'aumento dell'età media della popolazione mondiale ha comportato un sostanziale miglioramento degli outcomes clinici dei pazienti affetti da cardiopatia e/o cerebrovasculapatia su base ischemica ma, allo stesso tempo, ha incrementato il numero dei pazienti affetti da patologia cardiovascolare: è il caso, ad esempio, dello scompenso cardiaco per il quale stiamo assistendo ad un costante incremento dello sviluppo di nuovi farmaci (vedi inibitori della guanilato ciclasi e della neprilisina) per il trattamento della fase acuta e della terapia cronica. Tutto questo, non solo ha determinato una maggiore presa di coscienza dei meccanismi fisiopatologici alla base del cross – talk cardio – renale, ma anche stimolato il nefrologo a studiare più da vicino il ruolo del rene nei diversi "setting" clinici della patologia cardiovascolare.
Fortunatamente, diversi nuovi "tools" si sono aggiunti tra quelli già a disposizione di nefrologi e cardiologi e tra questi nuovi strumenti per la corretta determinazione dei volumi intra ed extra – cellulari, nuove tecnologie nel

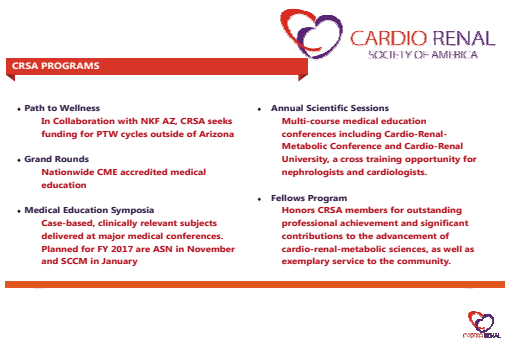
(continua a pagina 2)

EDITORIALE

COMING TOGETHER FOR PATIENTS WITH CARDIORENAL SYNDROMES

Clinicians and researchers are becoming acutely aware of the consistent and powerful risks for major adverse renal and cardiac events faced by patients with combined heart and kidney disease. Among patients with kidney disease, the incidence and prevalence of heart disease is not only increased, but its presence is usually the most important independent risk factor for survival. Conversely, among patients with acute or chronic cardiovascular disease, measures of renal filtration function and or albuminuria/proteinuria are strongly prognostic not only for the progression of kidney disease, but also for important cardiovascular events including heart failure, myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death. While both the major heart and renal societies have increasingly recognized cardiorenal syndromes as an important topic, there has been difficulty in bringing interested specialists and research sponsors together for the purposes of clinical interchange, biomedical research, clinical trials, and patient advocacy. In an effort to fill this gap, the National Kidney Foundation (USA) of Arizona started the Southwest Nephrology Conference in 1999 and was held in Scottsdale, Arizona. This conference was forward-thinking and progressively involved health professionals outside of nephrology. By 2011, the Cardio Renal Society of America (CRSA) was formed by nephrologists and cardiologists with the support of the National Kidney Foundation of Arizona. This backdrop of support was critical to develop key relationships, work to identify key objectives, identify stakeholders, and then establish an agenda for the organization. Figure 1 describes the mission statement of CRSA. Many have played a role in the meteoric rise of CRSA including skilled administrators, fundraisers, patient advocates, clinicians, scientists, and key opinion leaders. Figure 2 displays the organizational structure of CRSA and highlights key leaders from the US and Europe. Recently, board members have joined from Asia and we look forward to other regions coming on board.
Figure 3 displays several key programs that are

(continua a pagina 2)



EFFICACIA E SICUREZZA DI DIVERSI DOSAGGI DI RIVAROXABAN IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE IN PARTICOLARI POPOLAZIONI DI PAZIENTI

(a pagina 16)

SEGUE DA PAG. 1

campo della bio – impedenziometria e, soprattutto, nuovi devices integrati nei monitor di dialisi in grado di captare in tempo reale le modificazioni del volume intravascolare.
Alla luce di tutto questo, nasce l'esigenza di nuove proposte da e per i cardionefrologi che devono acquisire sempre nuove competenze in uno scenario lavorativo che si modifica giorno dopo giorno e che deve adattarsi alle esigenze di pazienti sempre più complessi. Ciò che viene richiesto dalla Cardionefrologia del XXI° secolo è un bagaglio di conoscenze che va ben al di là delle attuali competenze del nefrologo come abbiamo avuto modo di accennare nella rubrica del precedente numero della rivista nel quale abbiamo parlato delle idee di base per un nuovo curriculum formativo del cardionefrologo.
Le principali barriere che si frappongono ad un ulteriore sviluppo delle competenze cardionefrologiche sono essenzialmente rappresentate da limiti di natura economica (mancanza di fondi) e culturale. La nuova proposta di un curriculum orientato alle esigenze della cardionefrologia vuole dissociarsi, in primis, dalla necessità di dover recuperare ulteriori fondi per la formazione e trovare il suo sbocco naturale nella creazione di un gruppo di lavoro che metta insieme cardiologi, nefrologi ed intensivisti con competenze cardio – nefrologiche.
Il punto fondamentale attorno al quale ruota la capacità di costruirsi un curriculum cardionefrologico si chiama "formazione" a 360° che può partire dal secondo anno di scuola di specializzazione, ovvero incanalarsi, sin da subito, in un percorso più specialistico (ad esempio, cardionefrologia interventistica).
L'esperienza clinica sul campo deve rappresentare la pietra angolare dell'intera esperienza formativa e, anche allo scopo di sviluppare delle capacità ottimali in ambito accademico, sarebbe bene impiegare i futuri cardionefrologi in progetti di ricerca inerenti diversi aspetti clinici in campo cardionefrologico (sotto la diretta supervisione di esperti) e, soprattutto, in meeting clinici nei quali discutere di nuovi approcci diagnostico - terapeutici.
Diversi "topics" possono far parte del bagaglio culturale del cardionefrologo, siano essi legati a competenze specifiche nelle sindromi cardiorenali acute ovvero croniche, sia nel paziente ambulatoriale che in quello ricoverato in ambiente ospedaliero (tabella 1).
Una componente essenziale del programma educazionale risiede nell'apprendimento e nella pratica delle linee guida delle società scientifiche e professionali coinvolte (è il caso delle linee guida dell'American Heart Association per lo scompenso cardiaco). E così come il cardiologo ha l'obbligo di acquisire le basi del know – how nefrologico (ad es la gestione delle tecniche di depurazione extracorporee, così come quella del paziente trapiantato renale), il nefrologo deve acquisire competenze nel campo dell'elettrocardiografia, dell'ecocardiografia, dell'eco – Doppler vascolare e delle gestione dell'impedenziometria e delle tecniche ad essa correlate.
Diventa quindi importante, nel processo di crescita del cardionefrologo, il ruolo delle Società di Medicina coinvolte quali, ad esempio, la Cardiorenal Society of America (CRSA), l'American Society of Nephrology, la National Kidney Foundation, l'American College of Cardiology, l'American Heart Association, l'International Society of Nephrology e la European Society of Cardiology per citare esempi di Società scientifiche che hanno dimostrato attenzione verso tali sviluppi professionali interdisciplinari.
La CRSA ha cominciato a proporre le "Università Cardiorenali" per testare la fattibilità di un progetto che riesca a far convivere le "expertise" di nefrologi e cardiologi contaminando i propri campi d'azione: al momento i riscontri sono altamente positivi e tutto ciò apre interessanti prospettive per il futuro.
In conclusione, il campo della cardionefrologia risulta essere estremamente vasto ed in rapida ulteriore espansione ma necessita di programmi di formazione e di gruppi multidisciplinari internazionali adeguati allo scopo di valorizzare appieno le competenze e le peculiarità di entrambe le figure specialistiche.

Letture consigliate

1. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1527–1539.
2. Ronco C, Ronco F, McCullough PA. A Call to Action to Develop Integrated Curricula in Cardiorenal Medicine. Blood Purif 2017; 44: 251–259
3. Rangaswami J, Mathew RO, McCullough PA. Resuscitation for the specialty of nephrology: is cardionephrology the answer? Kidney Int 2018; 93: 25-26.

Claudio Ronco
International Renal Research Institute,
Ospedale "S. Bortolo", Vicenza

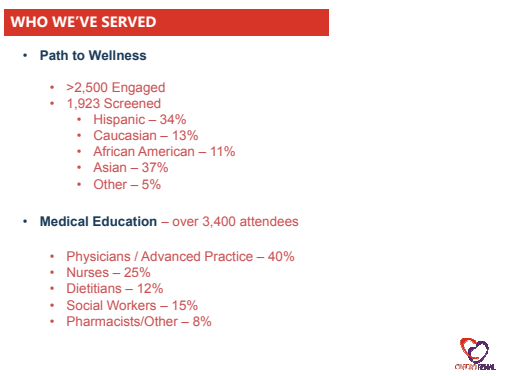
Topic	Dettagli
Paziente ricoverato	
"Assessment" dei volume corporei	Impiego bioimpedenziometria. Ecografia toracica ed addominale (studio vena cava inferiore)
Gestione del sovraccarico idrico	Impiego della SCUF e della PD in urgenza Impiego corretto della terapia diuretica
AKI (ADHF e degenza cardiochirurgica)	Impiego dei biomarcatori per la diagnosi precoce e la prognosi. Impatto delle modificazioni della funzione renale (WRF/IRF) sugli outcomes clinici.
Supporto meccanico alla circolazione extracorporea	Impatto della funzione renale sull'elegibilità dei pazienti per impianto di LVAD. Impatto delle modificazioni della funzione renale (WRF/IRF) sugli outcomes clinici.
Terapia sostitutiva renale (ADHF)	Scelta del RRT (HD, SCUF ovvero CRRT), Customizzazione di UFR, BFR, e DFR in HD, monitoraggio continuo di ematocrito e saturazione d'ossigeno.
Alterazioni della sodiemia (ADHF)	Corretto impiego degli antagonisti recettoriali della vasopressina – 2. Trattamento dell'ipernatremia in pazienti con sovraccarico idrico. Trattamento dell'AKI complicate da iponatremia.
Emodinamica cardiaca	Familiarità con le tecniche ecocardiografiche (TTE e TEE), interpretazione delle pressioni a livello delle sezioni cardiache di destra e di sinistra in relazione ai volumi ed all'emodinamica. Valutazione dei parametri nefrologici in corso di ipertensione polmonare.
Paziente ambulatoriale	
Trattamento dello scompenso cardiaco (HF)	Impiego degli inibitori della neprilisina e dei nuovi farmaci per il controllo dell'iperkalemia associate al trattamento dell'HF. Impiego della PD per lo scompenso cardiaco refrattario. Controllo ottimale della pressione arteriosa
ESRD	Diagnosi e classificazione dello scompenso cardiaco nei pazienti con ESRD. Confezionamento dell'accesso vascolare e trattamento emodialitico nei pazienti con HF severo. Ottimizzazione delle tecniche di PD per la rimozione di sodio ed acqua extracorporeal (ad es. Impiego di soluzioni a base di icodestrina).
Trapianto cardiaco	Gestione della terapia anti – rigetto (funzione renale, proteinuria, farmaci inibitori mTOR). Doppio trapianto cuore – rene, gestione della CKD in pazienti trapiantati di cuore.
Valvulopatie cardiache	Analisi della funzione renale in diverse valvulopatie cardiache (ad es stenosi aortica ed insufficienza tricuspidale). Impatto di TAVR e SAVR sulla funzione renale.
Aritmie	Impatto sulla funzione renale dei farmaci anti – aritmici e di quelli anticoagulanti. Gestione di ICD e PM nella popolazione con ESRD.
Protocolli diagnostico-terapeutici nei pazienti terminali	Gestione dei pazienti con sindrome cardiorenale di diversa eziologia, severità ed outcomes clinici (ad es LVAD come terapia nei pazienti con malattia renale cronica di grado severo ovvero ESRD)

Legenda - IVC: Inferior vena cava; SCUF: Slow Continuous Ultrafiltration; PD: Peritoneal Dialysis; WRF: Worsening Renal Function; IRF: Improvement in Renal Function; LVAD: Left Ventricular Assist Device; ADHF: Acute Decompensated Heart Failure; RRT: Renal Replacement Therapy; AKI: Acute Kidney Injury; HF: Heart Failure; mTOR: Mechanistic Target of Rapamycin; CKD: Chronic Kidney Disease; TAVR: Transcatheter Aortic Valve Replacement; SAVR: Surgical Aortic Valve Replacement; ESRD: End-Stage Renal Disease; ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator; PM: Pacemaker; CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy; UFR: Ultrafiltration Rate; BFR: Blood Flow Rate; DFR: Dialysate Flow Rate

Tab. 1 – Esempi di topics proposti per un curriculum validate in Cardionefrologia.

SEGUE DA PAG. 1

operated by CRSA on a regular basis. "Path to Wellness" is a community outreach program staffed by CRSA volunteers. It targets underserved communities around the world and provides community screening events with priorities being the detection of kidney and cardiovascular risk factors using clinical evaluation and on-site blood/urine testing. Community members are given key feedback on their results and follow-up with community resources for primary care and management of risk factors and nascent disease. "Path to Wellness" is open to interested individuals and we encourage those who are active in the community to reach out to CRSA about an event in their area. The "Nationwide Continuing Medical Education Grand Rounds Series" is a supported program for community hospitals and regional consortia to have access to internationally renowned experts and content on cardiorenal syndromes, acute kidney injury and their contributing co-morbid conditions, such as diabetes and hemodynamic shock. Uniquely, the CRSA Grand Rounds Series attracts leaders from many hospitals in a given region and is a springboard for local collaboration. A European expansion of the series is planned for late 2018. CRSA has hosted an annual Scientific Session each year of its existence and at this key event nephrologists and cardiologists travel to Arizona in a resort environment to present and discuss key updates in the field. There are very well-attended plenary and breakout sessions as well as a primary care track that is very popular. Allied health professionals are welcome and add considerably to the conversations on nutrition, lifestyle, and psychosocial issues. The conference includes satellite symposia and advisory board meetings in a beautiful Southwest venue where there is a collaborative and enjoyable atmosphere. The CRSA annual meeting invites young investigators and poster presentations from junior physicians and allied health professionals. CRSA has also held satellite symposia at the American Society of Nephrology and Society of Critical Care Medicine meetings in unique venues including the Field Museum in Chicago, New Orleans Audubon Park, and The Alamo in San Antonio. In the last several years, CRSA has developed "Cardiorenal University", a program dedicated to cross-training cardiologists and nephrologists for improved management of cardiorenal patients that aspires to be a game-changer for improving outcomes. These hands-on symposia focus on content and clinical skills including interpretation of ECG rhythms, bioimpedence, lung ultrasound, cardiac and major vascular ultrasound, pulmonary artery pressure monitoring, assessment of dialysis vascular access, and body composition analysis. The advent of hand-held technologies holds the promise for more personalized assessment and management of the patient with cardiorenal disease, particularly patients with end-stage renal disease. Finally, to recognize scholarship, leadership, and stewardship, CRSA awards a number of "fellowships" each year to recognize professionals as "Fellows of the Cardiorenal Society of America."
CRSA is grateful to its >1,500 members, >7,000 social media followers and its growing list of corporate sponsors and grant providers, such as Fresenius NA, Sanofi, Mallinckrodt, DaVita, Merck, Astute Medical, Astra Zeneca, La Jolla Pharmaceuticals and Phillips USA. This is a new, exciting, and dynamic organization that encourages both young individuals and established leaders in the field to join. We welcome dedicated professionals who want to learn more, grow, and help move the field forward for the benefit of science and our patients (Figure 4). Please visit us at: http://www.cardiorenalsociety.org/.



Peter A. McCullough
MD, MPH, FCRSA,
President and Charles Paltzer, Executive Director,
Cardiorenal Society of America

L'EFFICACIA DELL'ACIDO ALFA-LIPOICO NEL TRATTAMENTO DELLE NEUROPATIE DIABETICHE

L'acido α-lipoico (α-LA), un ditiolo presente in natura, è da tempo noto per il suo ruolo come cofattore essenziale per gli enzimi bioenergetici mitocondriali. L'α-LA è un antiossidante che l'organismo è in grado di produrre autonomamente, ma le concentrazioni intravascolari sono estremamente basse e la sintesi endogena è limitata. L'α-LA esiste sotto 2 forme: come disolfuro ciclico (forma ossidata) o come catena aperta (acido diidrolipoico, DHLA, forma ridotta), entrambe con proprietà antiossidanti; le 2 forme sono facilmente interconvertibili attraverso reazioni redox. L'α-LA è anche detto "antiossidante universale" per le sue proprietà anfipatiche: la sua conformazione chimica comprende una porzione idrofila ed una lipofila, che lo rende capace di produrre i suoi effetti antiossidanti sia in ambiente acquoso, ad esempio il citosol, che in ambiente lipofilo, come lo spazio intramembrana. Grazie a queste specifiche proprietà, l'α-LA è in grado di svolgere la sua attività antiossidante in tutti i compartimenti cellulari e di arrivare direttamente ai siti bersaglio, difficilmente raggiungibili dalla maggior parte degli altri antiossidanti. Le sue azioni sono molteplici: interrompe la catena di reazioni dovute ai radicali liberi, agendo direttamente su di essi, chela gli ioni dei metalli di transizione, aumenta i livelli di glutatione citosolico e di vitamina C e previene la tossicità associata alla loro carenza. Sembra, inoltre, che l'α-LA eserciti anche un'azione antinfiammatoria, come documentato in numerose pubblicazioni su modelli *in vitro* e *in vivo*.

Queste proprietà aprono la possibilità a molteplici applicazioni salutistiche. Innanzitutto l'α-LA ha un uso ormai consolidato nelle neuropatie periferiche: viene utilizzato sia in trattamenti intravenosi che orali. In questo ambito, il trial clinico SIDNEY 2 ha valutato gli effetti dell'α-LA sui sintomi sensoriali positivi e sui deficit neuropatici nei pazienti diabetici con polineuropatia simmetrica distale, rivelando che il trattamento orale per 5 settimane migliora i sintomi neuropatici e i deficit, e che la dose orale di 600 mg una volta al giorno sembra fornire l'ottimale rapporto rischio-beneficio. Una recente review sul tema di sicurezza ed efficacia dell'α-LA nel trattamento "*pathogenesis-oriented*" della neuropatia diabetica conclude che l'α-LA è una valida opzione terapeutica, grazie alla sua elevata tollerabilità e alla rapidità d'azione nei confronti di sintomi quali parestesie, intorpidimento, deficit sensoriali e forza muscolare, oltre al dolore neuropatico. Va ricordato che in Germania l'α-LA è disponibile come farmaco, sia per uso orale sia parenterale, per il trattamento della polineuropatia diabetica.

Le proprietà antiossidanti dell'α-LA sembrano superare il semplice *scavenging* delle specie reattive dell'ossigeno, rendendolo un candidato interessante anche per il trattamento di malattie croniche con componente ossidativa, come le malattie cardiovascolari (CVD) e il diabete di tipo 2. Negli ultimi anni, indagini su modelli umani e animali hanno fornito prove consistenti sul ruolo che lo stress ossidativo correlato all'invecchiamento svolge nelle CVD. L'α-LA potrebbe trovare applicazione nella prevenzione primaria delle CVD, attraverso la riduzione dei biomarcatori dello stress ossidativo, processo comprovato da un numero sempre crescente di studi interventistici. Chelando gli ioni dei metalli di transizione, l'α-LA potrebbe inibire la formazione dello ione idrossido OH-, migliorando la funzione vascolare e riducendo la placca aterosclerotica, come già confermato da evidenze sperimentali.

In modelli animali, l'α-LA appare anche esercitare un ruolo protettivo contro lo sviluppo della nefropatia diabetica, attraverso meccanismi che inibiscono efficacemente la produzione di molecole ossidanti, proteggono la funzione mitocondriale ed aumentano l'espressione dei canali anionici voltaggio-dipendenti nei mitocondri. Questi organelli svolgono, infatti, un ruolo potenziale in una ampia varietà di malattie che implicano alterazioni nella produzione di energia, favorendo la produzione di specie reattive dell'ossigeno.

Altri risultati evidenziati in recenti studi hanno rilevato che l'integrazione di α-LA porta, inoltre, ad un miglioramento del controllo glicemico, del profilo lipidico e ad un effetto diretto di riduzione delle lipoproteine.

Per le proprietà farmacologiche e per le attività evidenziate, l'α-LA soddisfa, quindi, i criteri per essere un antiossidante ideale: può ridurre gli effetti avversi dello stress ossidativo, ha proprietà anfifiliche e non presenta effetti collaterali di rilievo. La sua efficacia terapeutica può, però, essere limitata a causa del tempo relativamente breve in cui si mantiene la concentrazione plasmatica attiva: l'emivita dell'α-LA è indipendente dalla dose, con una media complessiva di 0,5 ore. Nelle forme di somministrazione orale appare, pertanto, utile applicare tecnologie di *release* modificato, specifiche per l'α-LA.

Letture consigliate

1. Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P. A Clinical Trial about a Food Supplement Containing α-Lipoic Acid on Oxidative Stress Markers in Type 2 Diabetic Patients. Int J Mol Sci. 2016 Oct 28;17-11
2. Skibska B, Goraca A. The protective effect of lipoic acid on selected cardiovascular diseases caused by age-related oxidative stress. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:313021
3. Teichert J, Hermann R, Ruus P, Preiss R. Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2003;43(11):1257-67

Vincenzo Barbera
UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale L. Parodi Delfino – Colleferro

IL RENE ... ALLO SPRINT

Nel dibattito, mai sopito, sull'entità della riduzione pressoria che occorra ottenere per una riduzione del rischio cardiovascolare del paziente affetto da ipertensione essenziale, recentemente è stato dato ampio risalto all'analisi dei risultati dello studio SPRINT. Questo trial randomizzato in aperto, finanziato dal National Health Institutes, pubblicato su The NEJM nel 2015, come è noto, ha visto la partecipazione di oltre 100 centri medici negli Stati Uniti e a Puerto Rico, che hanno arruolato più di 9300 pazienti ipertesi non diabetici, di età maggiore di 50 anni, portatori di almeno un fattore di rischio cardiovascolare. Pazienti, inoltre, che non avevano storia di ictus né dovevano essere portatori di rene policistico. L'obiettivo primario dello studio era verificare se un trattamento farmacologico antipertensivo definito "trattamento aggressivo", volto ad ottenere valori sistolici inferiori a 120 mmHg, portasse benefici, in termini di mortalità, rispetto ad un "trattamento standard" che mantenesse valori pressori sistolici di 140 mmHg. Quest'ultimo valore veniva indicato come target pressorio ottimale dalle linee guida ESC-ESH 2013. Lo studio SPRINT, iniziato nel 2009, era stato concepito per avere una durata di 8 anni, ma è stato interrotto due anni prima del previsto, per gli evidenti benefici ottenuti in termini di mortalità dal trattamento aggressivo rispetto a quello standard (Fig.1). Questo dato scientifico fu enfatizzato ancor prima della sua pubblicazione e di una sua opportuna revisione critica, senza peraltro che gli autori stessi ne avessero autorizzato la divulgazione. La stampa laica parlò, generalizzando, di risultati eclatanti e sorprendenti, di riduzione del 27% di mortalità e del 25% di eventi cardiovascolari, quando i valori pressori sistolici sono inferiori a 120 mmHg (Fig. 2). Successivamente si è discusso sull'opportunità o meno di indicare il target pressorio sistolico di 120 mmHg, come valore ottimale da raggiungere nel paziente iperteso con caratteristiche dello studio SPRINT, che peraltro rappresentano i 2/3 dell'intera popolazione ipertesa. La prima obiezione sollevata è stata quella che la metodica adottata nello studio SPRINT, per la misurazione pressoria, ovvero l'auto-misurazione da parte del paziente, non a casa propria, ma in un ambiente medico, la cosiddetta "unattended Automated Office Blood Pressure" (uAOPB) non trova alcun riscontro in altri trial precedenti, né tantomeno nella pratica clinica. Pertanto non era possibile stabilire se i valori di pressione arteriosa così rilevati, corrispondessero agli analoghi valori riportati negli altri studi clinici o a quelli misurati con le metodiche di routine. In altre parole non vi è evidenza che il valore di 120 mmHg, rilevato nello studio SPRINT, corrisponda a quello ottenuto con lo sfigmo-manometro, anche se automatico. È stato calcolato che i "valori pressori SPRINT" siano di circa 10 mmHg inferiori rispetto a quelli presi a riferimento dalle linee guida. Ma a prescindere da questa considerazione, in questa sede, si impone un'altra importante riflessione, nell'ottica del nefrologo: le modalità con le quali la pressione arteriosa sistolica, al di sotto di valori di 120 mmHg, è stata ottenuta. Molti dei pazienti ipertesi dello studio, in gran parte quelli sottoposti a terapia "aggressiva" sono stati trattati anche con farmaci diuretici. Se da un lato ciò ha contribuito probabilmente, in questo gruppo, per i pazienti con scompenso cardiaco, ad una riduzione della mortalità rispetto a chi era stato trattato con terapia standard, dall'altro è altrettanto presumibile che questo abbia comportato una significativa differenza in termini di tollerabilità e sicurezza, soprattutto renale. Si sono infatti registrate differenze significative nell'insorgenza di eventi avversi seri nei due gruppi, riguardo ipotensione, sincope, squilibri elettrolitici ed infine insufficienza renale acuta. L'insufficienza renale acuta ha registrato un HR (Hazard Ratio) = 1.66 a carico dei soggetti sottoposti a trattamento aggressivo, ovvero quasi il doppio dei soggetti sottoposti al trattamento standard. Per avere una dimensione del fenomeno, l'evento ipotensione, che prevedibilmente era stato il più frequente fra chi si era sottoposto al trattamento aggressivo, mostra una HR molto simile (HR = 1.67) a quello dell'evento insufficienza renale acuta. In conclusione, senza voler sminuire il significato clinico pratico dello Studio SPRINT, nella "real life", non può essere trascurato il concetto che per ottenere un qualsiasi target pressorio, soprattutto se così ambizioso, si debba prima considerare il quadro clinico generale del paziente. Ogni scelta farmacologica deve ricadere sulle associazioni giuste per il singolo soggetto. Un esempio virtuoso, in tal senso, viene offerto da una review pubblicata da Volpe et al., nel 2014, dove si identifica la terapia antipertensiva più semplice, efficace e sicura per ogni tipologia di paziente iperteso, compreso compreso colui il quale manifesta elevati livelli di microalbuminuria o con danno renale più avanzato. Dobbiamo infatti ricordare che seppur sia importante identificare il target pressorio, a prescindere, occorre porre il massimo sforzo affinché il paziente possa continuare la sua terapia nel tempo, possibilmente senza, o con il minor numero di effetti collaterali possibili. Altrimenti qualsiasi SPRINT, ambizioso che sia, è destinato ad andare poco oltre i nastri di partenza...

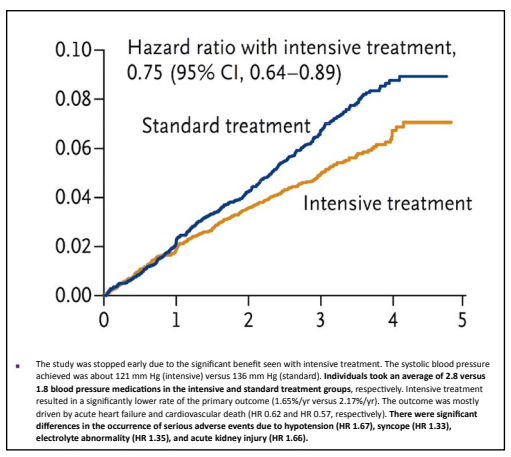


Fig. 1 – Evidenze di outcome nei pazienti trattati con terapia standard vs pazienti trattati con terapia farmacologica intensiva.

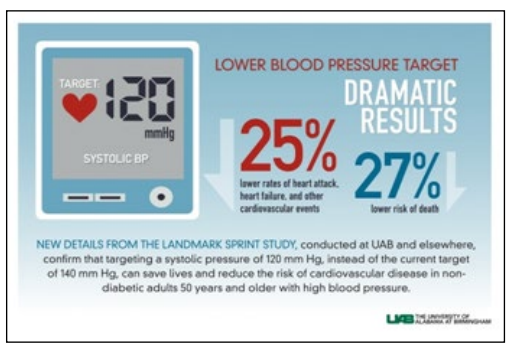


Fig. 2 – Evidenze correlate al trattamento ipotensivante intensivo.

Letture consigliate

1. The SPRINT Research Group (2015). A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure control. *N Engl J Med,* 373 2103-2116.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
3. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Zanchetti A, (2016) SPRINT Blood Pressure Sprinting Back to Smirk's Basal Blood Pressure? Hypertension.;69(1):15-19.
4. Sexton DJ, Canney M, O'Connell MDL, Moore P, Little MA, O'Seaghdha CM, Kenny RA (2017) Injurious Falls and Syncope in Older Community-Dwelling Adults Meeting Inclusion Criteria for SPRINTJAMA Intern Med. 177(9) 1385-1387.
5. Volpe, M., De La Sierra, A., Kreutz, R., Laurent, S., & Manolis, A. J. (2014). ARB-based single-pill platform to guide a practical therapeutic approach to hypertensive patients. *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention*, 21(2), 137-147.

Antonio De Pascalis
UOC Nefrologia e Dialisi,
Ospedale "V. Fazzi", Lecce

IPERURICEMIA E MALATTIA RENALE CRONICA: ALLOPURINOLO, FEBUXOSTAT E BENZBROMARONE A CONFRONTO

Alla fine del 2017 è stata pubblicata un'interessante review riguardante gli effetti di diverse molecole farmacologiche sugli outcomes renali in pazienti affetti da iperuricemia; si tratta del primo lavoro che si pone l'obiettivo di effettuare un confronto, in termini di efficacia/sicurezza, tra tre delle principali molecole impiegate per la gestione del paziente iperuricemico.
Quello preso in esame è uno studio di coorte condotto su 874 pazienti naive trattati con una delle tre molecole sopracitate e con un quadro di malattia renale cronica in stadio 3B-5.
Sono stati arruolati pazienti giunti in regime ambulatoriale tra Gennaio 2003 e Dicembre 2015 con livelli di uricemia superiori a 7 mg/dl nei pazienti di sesso maschile e a 6 mg/dl in quelli di sesso femminile.
L'outcome primario dello studio era rappresentato dall'inizio del trattamento dialitico (emodialisi ovvero dialisi peritoneale), mentre gli outcomes secondari erano rappresentati dalle modificazioni dei livelli di uricemia e di filtrato glomerulare (eGFR) dal tempo zero alla fine del periodo di follow-up.
Gli 874 pazienti arruolati rappresentano il risultato finale di uno screening che aveva visto l'identificazione di 2683 soggetti in trattamento con farmaci ipouricemizzanti; nell'ambito dei pazienti arruolati, i pazienti in trattamento con febuxostat ovvero allopurinolo presentavano un quadro di malattia renale cronica in stadi più avanzati rispetto al gruppo trattato con benzbromarone.
Allo stesso tempo, la coorte di soggetti che iniziava la terapia con allopurinolo/febuxostat presentava anche dei livelli di uricemia basale più elevati rispetto al terzo gruppo di soggetti trattati; infine, una quota significativa dei pazienti trattati con allopurinolo assumeva anche ipoglicemizzanti orali, insulina, diuretici ovvero calcio – antagonisti.
I tassi di incidenza per l'ingresso in dialisi erano pari a 122.9 per 1000/anno nel gruppo trattato con febuxostat, 128.9 nel gruppo allopurinolo e 23.1 per il gruppo benbromarone. Se confrontato con allopurinolo, i pazienti che assumevano benzbromarone presentavano un ridotto rischio di progressione verso l'insufficienza renale cronica terminale (ESRD, end-stage renal disease).
Allo stesso tempo, il trattamento con febuxostat non si associava ad un aumento del rischio di progressione verso l'ESRD se paragonato al gruppo trattato con allopurinolo.
Dal punto di vista dell'impatto sui livelli sierici di urato, il febuxostat ha evidenziato un impatto maggiore delle altre molecole sui livelli di urato ed i pazienti trattati con febuxostat hanno ottenuto una più rapida riduzione dei valori di uricemia rispetto al gruppo trattato con allopurinolo ovvero con benzbromarone.
Per quanto riguarda la velocità di progressione del danno renale, questa è risultata essere significativamente incrementata nel gruppo di pazienti trattato con allopurinolo, mentre il sottogruppo trattato con benzbromarone ha presentato un rischio significativamente ridotto di evoluzione verso l'ESRD.
Nel momento in cui si raggiungeva il valore target desiderato di uricemia (≤ 7 mg/dl), i gruppi trattati con febuxostat ovvero con benzbromarone hanno evidenziato un rischio ridotto di dipendenza dal trattamento dialitico.
Nel periodo di follow-up di 13 anni febuxostat e benzbromarone hanno dimostrato di poter rallentare la progressione verso l'ESRD rispetto all'allopurinolo che, allo stesso tempo, risulta impattare con minore incisività sui livelli di urato sierico nei pazienti affetti da malattia renale cronica (Fig. 1).
Nonostante siano evidenti le correlazioni cliniche tra iperuricemia e cardionefropatia da acido urico, non esistono linee di consenso definite in tema di livelli sierici di urato ottimali nei pazienti con malattia renale cronica e diverse metanalisi pubblicate in letteratura non hanno, tuttora, permesso di raggiungere conclusioni definitive su quello che potrebbe essere il trattamento migliore.
Allo stesso tempo non vi sono linee guida specifiche in merito alla scelta tra farmaci inibitori della xantino – ossidasi e farmaci uricosurici nei pazienti affetti da malattia renale.
Se l'allopurinolo è stato associato ad un più rapido declino della funzionalità renale (soprattutto negli stadi più avanzati) ed il benzbromazone viene sconsigliato in coloro i quali hanno un'anamnesi positiva per nefrolitiasi, il febuxostat rappresenta la scelta ragionevole nei pazienti con malattia renale cronica in quanto, oltre a presentare un buon rapporto costo/efficacia, possiede un rischio estremamente contenuto in merito all'incidenza di fenomeni allergici e di danno epatico acuto (come può avvenire in caso di trattamento con benzbromarone).
Inoltre, le proprietà farmacologiche del febuxostat vanno al di là dell'effetto metabolico come testimoniato dall'impatto favorevole sui marcatori di infiammazione cronica e di danno endoteliale (azione inibente sulla sintesi dei radicali liberi dell'ossigeno, soprattutto a livello miocardico), mentre ulteriori trials dovranno fornire le risposte appropriate in termini di effetti renoprotettivi.

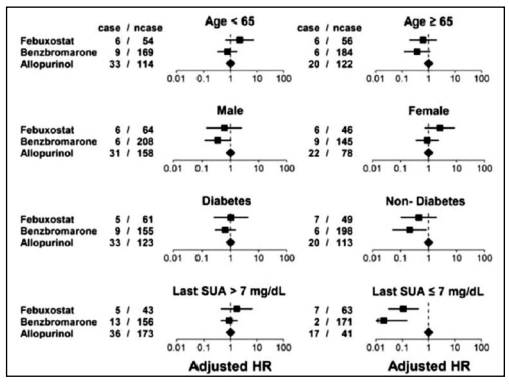
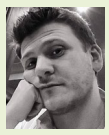


Fig. 1 – Rischio di progressione verso l'insufficienza renale terminale delle tre molecole prese in esame.

Letture consigliate

1. Chou HW, Chiu HT, Tsai CW, Ting IW, Yeh HC, Huang HC, Kuo CC, CMUH Research Group. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13 – year inception cohort study. Nephrol Dial Transplant (2017) 1-8
2. Nakagomi A, Siaki Y, Noma S et al. Effects of febuxostat and allopurinol on the inflammation and cardiac function in chronic heart failure patients with hyperuricemia. IJC Metab Endocr 2015; 8: 46-55.



Giovanni Otranto
UOC Nefrologia e Dialisi,
Ospedale "L. Parodi – Delfino", Colleferro

NUOVI PROGETTI PER APIXABAN: NON SOLO FIBRILLAZIONE ATRIALE…prima puntata

Nell'ambito degli anticoagulanti orali diretti non vitamina K – dipendenti (NOACs), Apixaban si è ritagliato un suo spazio grazie anche alla duttilità dei dosaggi, soprattutto nella popolazione dei pazienti affetti da malattia renale cronica, ed affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), in stadio 3A (eGFR compreso tra 30 e 49 ml/min) ovvero in trattamento emodialitico (anche se quest'ultima indicazione è valida solo per gli USA ed il Canada) come più volte discusso nei precedenti numeri del CardioNefro Magazine.
Ma parlare di Apixaban non vuol dire parlare esclusivamente di profilassi degli eventi tromboembolici nei pazienti affetti da FANV, bensì entrare anche nel campo della cardiopatia ischemica e della prevenzione del tromboembolismo venoso sistemico.
Sono diversi i trials clinici in partenza ovvero già partiti con Apixaban in altrettante condizioni patologiche.
Il primo di questi, l'AUGUSTUS, si propone di valutare il profilo di sicurezza di Apixaban nei confronti di warfarin ed aspirina in pazienti affetti da fibrillazione atriale e sindrome coronarica acuta eventualmente sottoposti a procedure di rivascolarizzazione per via percutanea. Si tratta di un trial randomizzato controllato che prevede di reclutare circa 4600 pazienti provenienti da oltre 700 centri in tutta Italia.
Il secondo studio, ARTESIA, si propone di valutare il ruolo profilattico di Apixaban nella riduzione degli eventi tromboembolici in pazienti affetti da FA sub – clinica rilevata a mezzo di device impiantabili. Più in particolare il trial ha lo scopo di valutare l'impatto della terapia con apixaban versus aspirina nel ridurre il rischio di stroke ischemico e di embolia sistemica nei pazienti affetti da FA sub-clinica con fattori di rischio aggiuntivi per stroke. Il reclutamento è tuttora in corso e si prevede di arruolare circa 4000 pazienti in USA ed Europa; si segnala, nell'ambito dei criteri di inclusione un profilo di rischio decisamente elevato con un CHA2DS2 – VASc score ≥4.
Lo studio AXAFA, che ha già visto conclusa la fase di arruolamento, si concentra sul ruolo di Apixaban ed il suo profilo di sicurezza, versus agonisti della vitamina K, in pazienti affetti da FANV che vanno incontro a procedure di ablazione trans-catetere. Il trial è stato condotto in 9 nazioni europee con l'aggiunta degli USA.
Lo studio AEIOU, rimanendo in tema di ablazione trans-catetere della FA, si propone, invece, di valutare l'eventuale impatto della sospensione ovvero della non-sospensione della terapia anticoagulante con Apixaban pre-procedura. Lo studio viene condotto sul solo territorio USA con un numero di pazienti arruolati intorno alle 400 unità.
Lo studio ATTICUS è, invece, un trial multicentrico, prospettico, condotto su 15 centri in Germania con una fase di arruolamento (circa 500 pazienti) che dovrebbe concludersi alla fine del 2019 e che si propone di dimostrare la superiorità di Apixaban nei confronti di acido acetilsalicilico nel trattamento del tromboembolismo da sorgente indeterminata. Lo studio verrà condotto con Apixaban a dosaggio pieno (5 mg x 2/die) per 12 mesi in pazienti che presentino almeno un fattore di rischio per tromboembolismo cardiaca (diametro atriale sinistro > 45 mm, eco-contrasto spontaneo in auricola sinistra, CHA2DS2 – VASc score ≥4, persistenza del forame ovale).
L'APPROACH – ACS – AF è un trial prospettico, randomizzato che ha l'obiettivo di confrontare la duplice terapia (apixaban + clopidogrel) con la triplice (aspirina, clopidogrel e Phenprocoumon) nei pazienti con FA e che hanno subito una procedura di rivascolarizzazione percutanea dopo sindrome coronarica acuta. Il trial prevede l'arruolamento di circa 400 pazienti e partirà entro la fine del 2018.
Dal punto di vista cardionefrologico, spunti interessanti potrebbero arrivare dallo studio RENAL – AF nel quale i pazienti (circa 800 in totale) verranno randomizzati in due gruppi, dei quali uno trattato con Apixaban al dosaggio di 5 mg x 2/die (2.5 mg x 2/die in pazienti ad alto rischio emorragico) e l'altro con warfarin allo scopo di raggiungere un valore di INR compreso tra 2 e 3. I pazienti arruolati dovranno avere un'età dialitica superiore ai 3 mesi ed un CHA2DS2 – VASc score ≥ 2 (fig. 1).
Sulla falsariga del precedente, anche il trial AXADIA (fase di arruolamento in completamento per Febbraio 2019), si propone di valutare l'impatto della terapia con Apixaban al dosaggio di 2.5 mg x 2/die versus Phenprocoumon, anticoagulante orale vitamina K – dipendente (valore traget di INR compreso tra 2 e 3). I criteri di inclusione dal punto di vista dell'età dialitica sono gli stessi del precedente e si tratta di uno studio totalmente europeo (Germania).

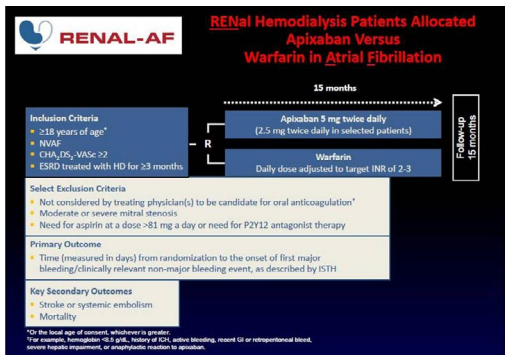
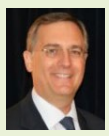


Fig. 1 – Disegno del trial RENAL - AF.



Rodolfo Rivera
Divisione di Nefrologia,
Ospedale S. Gerardo, Monza

NefroCom
Nefrologi in rete
NefroCom la community online dei Nefrologi Italiani

FENICIA EVENTI

OGNI EVENTO CHE IMMAGINI PUÒ DIVENTARE REALTÀ.
FENICIA EVENTI: ESPRIMI UN DESIDERIO.....

Meeting
Convegni
Seminari
Workshop
Convention Aziendali
Incentive
Incoming
Editoria Scientifica
Relazioni Pubbliche
Ufficio Stampa - Comunicazione 2.0

Fenicia Eventi è specializzata nell'organizzazione di congressi medici nazionali ed internazionali, formazione ECM e seminari, ma vanta anche un'esperienza che abbraccia altri settori.
Fenicia Eventi, da anni, si occupa di rispondere e adattarsi alle esigenze dei suoi clienti in ogni fase della progettazione dell'evento, attraverso proposte su misura, monitorando i preventivi e offrendo assistenza individuale.
Si occupa delle pratiche di iscrizione, di viaggi, dell'organizzazione e della gestione logistica dei Docenti. Accanto al supporto logistico, fornisce servizi di comunicazione garantendo la massima visibilità all'evento e al cliente, attraverso la creazione di apposite campagne di comunicazione 2.0 e utilizzando servizi di ufficio stampa.
Fenicia Eventi crede nell'importanza di rivoluzionare il modo di comunicare, mettendo le esigenze e le esperienze delle persone al primo posto di ogni obiettivo.
In virtù di questo, analizza la storia, la mission e il valore dei suoi clienti per impostare una comunicazione verso il pubblico basata sul lato umano, sulla risoluzione di problemi e sull'immedesimazione con il proprio pubblico invece che sull'autopromozione.

FENICIA EVENTI
Via Giuseppe Spataro, 65 - 00155 Roma Tel. 06.87756773 - Fax 06.62278787
facebook: Fenicia Eventi twitter: @FENICIAEVENTS LinkedIn: Fenicia Eventi Skype: FENICIAEVENTI
Web Site: www.fenicia-events.eu

DAPAGLIFOZIN vs INIBITORI DELLA DIPEPTIDYL PEPTIDASI – 4 (DDP – IV): I RISULTATI DELLO STUDIO CVD-REAL NORDIC

Diverse evidenze in letteratura suggeriscono come gli inibitori del cotrasportatore sodio – glucosio - 2 (SGLT – 2) presentino degli effetti particolarmente favorevoli in tema di riduzione di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), di infarto miocardico non fatale, stroke non fatale, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, fibrillazione atriale ed ipoglicemia severa.

Nello studio CVD-REAL Nordic (condotto in Danimarca, Norvegia e Svezia) sono stati inclusi tutti i pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 ai quali era stata somministrata terapia con farmaci ipoglicemizzanti orali nel periodo 2012-2015.

I pazienti sono stati, quindi, suddivisi in due gruppi: un primo gruppo di pazienti che utilizzavano per la prima volta dapaglifozin ed un secondo gruppo che veniva avviato a terapia con inibitori della DPP-4.

I pazienti sono stati quindi sottoposti ad un matching 1:3 utilizzando il propensity score a partire dalle caratteristiche demografiche, dalle comorbidità e dal trattamento farmacologico. È stato poi utilizzato il modello di Cox per la stima del rischio (HR, hazard ratio) analizzando separatamente i tre gruppi di pazienti provenienti dai tre diversi Paesi.

Nel periodo di osservazione di tre anni, sono stati analizzati oltre 94000 pazienti che hanno iniziato una nuova terapia ipoglicemizzante con dapaglifozin ovvero un inibitore della DPP-4.

Prima di effettuare la procedure di "matching", i pazienti del gruppo trattato con dapaglifozin presentavano un'età media più bassa, una maggiore incidenza del sesso maschile, una più evidente malattia microvascolare ed un "burden" cardiovascolare meno pronunciato.

I due gruppi si presentavano alquanto omogenei per quanto riguardava la terapia concomitante con statine, farmaci anti-ipertensivi ed antiaggreganti (acido acetilsalicilico a bassi dosaggi).

I risultati del CVD-REAL Nordic hanno indubbiamente fornito dei risultati eclatanti dal punto di vista cardiovascolare in quanto il gruppo trattato con dapaglifozin presentava una significativa minore incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nella loro globalità (MACE) e di episodi di scompenso cardiaco acuto rispetto al gruppo in trattamento con farmaci inibitori della DPP-4; lo stesso dicasi per il tasso di ospedalizzazione per cause cardiovascolari.

Al contrario, non sono state riscontrate differenze significative in merito al rischio singolo di infarto miocardico non fatale, stroke non fatale, angina instabile e mortalità cardiovascolare.

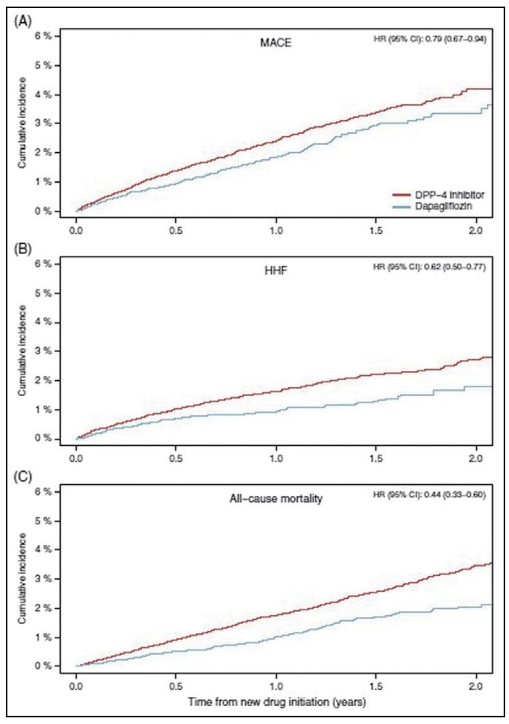


Fig. 1 – statistica degli outcomes clinici dello studio CVD-REAL Nordic.

Per quanto concerne gli outcomes non cardiovascolari, il gruppo di pazienti trattato con dapaglifozin ha evidenziato una ridotta incidenza di mortalità per tutte le cause ed una certa neutralità, rispetto al gruppo trattato con inibitori della DPP-4, in merito all'associazione con la fibrillazione atriale ovvero episodi di ipoglicemia severa.

In definitiva, quindi, considerando il numero cospicuo di pazienti arruolati nello studio, è possibile affermare come si sia assistito, nel gruppo dei pazienti trattato con dapaglifozin, ad una riduzione del rischio di MACE (21%) e di scompenso cardiaco (38%) rispetto al trattamento con inibitori della DPP-4, dati che ben collimano con altri provenienti da studi quali, ad esempio, l'EMPA-REG condotto su empaglifozin.

Come già accennato, tale differenze risultavano meno significative se si consideravano singolarmente l'incidenza di infarto del miocardio, stroke e mortalità cardiovascolare.

Il secondo end-point cardiovascolare di particolare importanza è quello rappresentato dall'incidenza di scompenso cardiaco che risulta significativamente inferiore nei pazienti trattati con dapaglifozin ad ulteriore suggello dell'azione preventiva, a livello cardiaco, esercitata dai farmaci della classe degli inibitori SGLT-2.

Un elemento interessante è rappresentato dalla sostanziale neutralità, sia da parte di dapaglifozin che da parte degli inibitori DPP-4, nei confronti degli episodi di fibrillazione atriale e di severa ipoglicemia.

Un ulteriore elemento distintivo rispetto al trial EMPA-REG è l'aspetto riguardante il ridotto rischio di stroke nei pazienti trattati con dapaglifozin, un dato che accomuna il CVD-REAL Nordic allo studio CANVAS.

In conclusione, è indubbio che i risultati del CVD-REAL Nordic diano ulteriore conforto a quanto già emerso sul ruolo cardioprotettivo (e non solo) degli inibitori SGLT-2 che non possono essere soltanto considerati dei meri nuovi agenti ipoglicemizzanti.

Come affermano gli stessi autori dello studio i fattori limitanti sono confinati al fatto che le conclusioni effettuate per dapaglifozin non possono essere applicate a tutta la famiglia degli inbitori SGLT-2 se non effettuando un esercizio di tipo speculativo; inoltre, non è stato possibile raccogliere informazioni in merito agli stili ed abitudini di vita ovvero ai parametri socio-economici della popolazione arruolata, elementi che avrebbero potuto influire, positivamente ovvero negativamente, sugli outcomes.

Letture consigliate

1. Persson F, Nystrom T, Jorgensen ME et al. Dapaglifozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: a multinational observational study. Diabetes Obes Metab. 2017; 1-8.
2. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapaglifozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. Cardiovasc Diabetol 2016; 15: 37.

Antonio Granata
UOC Nefrologia e Dialisi,
Ospedale "S. Giovanni di Dio", Agrigento

VITAMINA D E AZIONI EXTRA-SCHELETRICHE: FOCUS SULL'APPARATO CARDIOVASCOLARE

Nonostante l'importanza di vitamina D nella terapia del metabolismo osseo sia nota da circa un secolo, recentemente abbiamo assistito a un rinnovato interesse verso questo micronutriente a causa delle numerose evidenze scientifiche relative a diversi distretti dell'organismo.

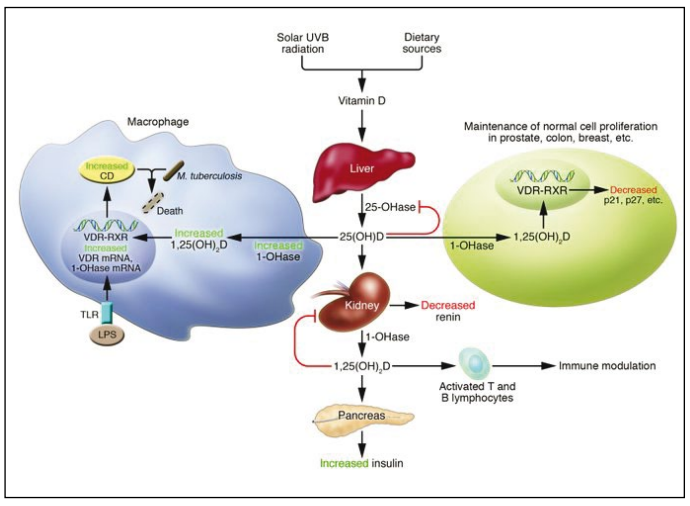
L'ipotesi di effetti extrascheletrici del colecalciferolo è stata postulata a fine anni '70, con la scoperta della presenza di VDR (Vitamin D Receptor) in tessuti e in cellule non direttamente coinvolti nel mantenimento dell'omeostasi del calcio, inclusi pancreas, pelle, placenta, cervello, e cellule T attivate.

A livello cardio-metabolico il colecalciferolo esercita numerosi effetti protettivi: ha un'azione sul sistema renina-angiotensina, contribuisce al controllo della pressione arteriosa e, attraverso un'azione della modulatrice della secrezione e della sensibilità periferica dell'insulina, può contribuire al controllo glicemico.

Vitamina D e Pressione Arteriosa

Numerose evidenze cliniche evidenziano come l'ipovitaminosi D sia correlata a un aumentato rischio di sviluppo di patologie cardiovascolari; i dati epidemiologici provenienti dallo studio NHANES-III mostrano che bassi livelli di 25(OH) D3 associati a valori più elevati di pressione arteriosa.

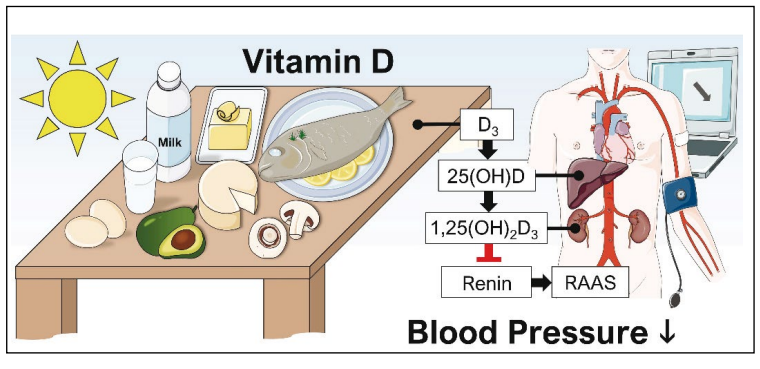
Al fine di fornire evidenze autorevoli circa l'azione del colecalciferolo in ambito cardiovascolare, è stato recentemente pubblicato il disegno dello studio VITAL (VITamin D e OmegA-3 TriaL), un trial clinico randomizzato, doppio cieco contro placebo, che valuterà l'efficacia dell'utilizzo della vitamina D3 (colecalciferolo, 2.000 UI/die) e/o acidi grassi omega3 (FA, 1g/die) nella prevenzione primaria del cancro e delle malattie cardiovascolari. Lo studio VITAL coinvolgerà 25.874 pazienti statunitensi (uomini di età ≥ 50 anni e donne di età ≥ 55 anni) per un periodo medio di 5 anni.



Studi recenti hanno osservato una migliorata funzione delle cellule beta pancreatiche e sull'insulino-resistenza successivamente alla normalizzazione dei livelli di 25(OH)D3.

La vitamina D agisce sia direttamente (stimolando il recettore dell'insulina, aumentando la risposta dell'insulina al glucosio e legando la forma attiva circolante al suo recettore nelle cellule beta) che indirettamente, regolando il contenuto di calcio intra ed extracellulare, un fattore essenziale per l'attività del trasportatore del glucosio.

L'insufficienza di vitamina D può modulare anche il sistema renina angiotensina delle isole pancreatiche, contribuendo a una situazione di stress metabolico.



Vitamina D e diabete mellito di tipo 2

La vitamina D e i suoi metaboliti sembrano avere effetti importanti anche sulla secrezione di insulina da parte delle isole pancreatiche, a causa dell'abilità delle cellule β di convertire la proinsulina in insulina.

La carenza di vitamina D

La concentrazione di 25(OH)D3 costituisce il miglior indicatore clinico della riserva di vitamina D biodisponibile.

La carenza di vitamina D è particolarmente frequente in Italia, specie negli anziani e nei mesi invernali. Tale deficit è tanto comune e di tale entità che l'86% delle donne italiane sopra i 70 anni presenta livelli ematici di 25(OH) D3 inferiori a 10 mg/ml alla fine dell'inverno. Questo dato assume ancor più rilevanza nei soggetti istituzionalizzati o con altre patologie concomitanti, con scarsa esposizione solare o squilibri dietetici.

A differenza di paesi oltreoceano, in Italia non è comune l'utilizzo di cibi fortificati e di conseguenza la correzione della carenza di vitamina D è comunemente affidata alla supplementazione farmacologica

Letture consigliate

1. Santos RKF et al. Vitamin D ratio and glycaemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. Diabetes Metab Res Rev. 2018 Mar;34(3).
2. Daraghmeh AH et al. Evidence for the vitamin D hypothesis: The NHANES III extended mortality follow-up. Atherosclerosis. 2016 Dec;255:96-101.

XARENEL
COLECALCIFEROLO

Alberto Santoboni
UOC Nefrologia e Dialisi,
Ospedale "L. Parodi – Delfino", Colleferro

ANTICOAGULANTI ORALI NON VITAMINA K – DIPENDENTI (NOACS) E PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE: DABIGATRAN VS WARFARIN

Sin dall'immissione in commercio dei nuovi farmaci anticoagulanti orali non vitamina – K dipendenti, molto attenzione è stata posta al loro impiego nei pazienti con malattia renale cronica, soprattutto alla luce del fatto che gran parte dell'eliminazione degli stessi avviene proprio attraverso l'emuntorio renale.
Nell'ambito dei NOACs, la prima molecola ad essere sintetizzata è stata il Dabigatran con tutti i pro ed i contro di ogni precursore, soprattutto per quanto riguarda i potenziali effetti nefrotossici.
Le linee guida EHRA/ESC hanno posto dei paletti in merito all'impiego del Dabigatran nei pazienti con compromissione della funzione renale ma, allo stato attuale, diversi dati in letteratura (soprattutto derivati da ciò che avviene nel mondo reale piuttosto che nei trials clinici) devono far dubitare di alcune posizioni assolutistiche.
In questo breve commento, desideriamo porre l'attenzione dei lettori su ciò che è stato riportato su due articoli, uno leggermente più datato, reperibili in letteratura.
Il primo di questi, una review del 2015 apparsa sul Journal of American College of Cardiology, esamina attentamente i dati del RE – LY, lo studio registrativo che ha permesso al Dabigatran di essere commercializzato.
Degli oltre 18000 pazienti arruolati nello studio, ben 16000 presentavano dei dati sequenziali della funzione renale con la possibilità di monitorare l'andamento della creatinina sierica (e, quindi, del filtrato glomerulare) in un periodo di tempo di oltre 30 mesi sia nel gruppo di pazienti trattati con dosi piene del farmaco (150 mg x 2 volte/die), sia con dosaggi ridotti (110 mg x 2/die).
Dall'attento esame dell'andamento della funzione renale, è chiaramente evidente come, pur assistendo ad un declino del filtrato glomerulare in ambedue i gruppi trattati con dabigatran, questo è risultato significativamente meno evidente di quanto avvenuto nel gruppo di pazienti trattati con warfarin, soprattutto in coloro i quali presentavano uno scarso controllo dei valori di INR (international normalized ratio).
Inoltre, il livello di declino della funzionalità renale non sembra essere significativamente correlato al dosaggio di Dabigatran impiegato, a meno che i pazienti non fossero stati trattati in precedenza con warfarin ovvero fossero affetti da diabete mellito.
Quanto emerso dalla review sopradescritta, è stato confermato in lavori più recenti tra i quali va citato quello di Hijazi e coll i quali, riprendendo in esame i dati dello studio RE-LY, concludono che il 75% dei pazienti arruolati non ha presentato alcun peggioramento della funzione renale nel periodo di osservazione e che il profilo di efficacia e sicurezza di Dabigatran nei confronti del warfarin è assolutamente sovrapponibile.
Inoltre, i tassi più elevati di sanguinamenti maggiori e di rischio di mortalità per tutte le cause era significativamente più elevato nei pazienti (25% del totale) che presentavano un peggioramento degli indici di funzionalità renale ma, in questo caso, si trattava, per lo più, della coorte di pazienti diabetici proteinurici.
Ma le conclusioni più significative sono fondamentalmente due: un ottimo profilo di efficacia/sicurezza nel periodo di osservazione indipendentemente dal grado di funzionalità renale e la cospicua ridotta incidenza di complicanze emorragiche nel gruppo di pazienti trattati con il dosaggio ridotto di 110 mg x 2/die, incidenza che si azzera (o quasi) nei pazienti con funzione renale pressochè normale (eGFR > 80 ml/min).
Ad ulteriore conferma dei dati di sicurezza efficacia della molecole giungono anche le conclusioni di una review pubblicata sull'American Journal of Medicine alla fine del 2017 (fig. 1) la quale conferma non solo il dosaggio di 150 mg x /die nei pazienti che presentino un valore di filtrato glomerulare > 30 ml/min (con riduzione del dosaggio a 110 mg x 2/die in soggetti che assumono altri farmaci inibitori del P-gp), ma introduce quello di 75 mg/die nei pazienti con valori di filtrato glomerulare compreso tra 15 e 30 ml/min (dosaggio non commercializzato in Europa ma solo in USA e Canada).

Dabigatran[a]		Rivaroxaban[b]		Edoxaban		Apixaban[c]	
CrCl mL/min	Dose	CrCl mL/min	Dose	CrCl mL/min	Dose	Metric	Dose
>30	150 mg BID	>50	20 mg QD	>95	Avoid Use		5 mg BID
				>50–≤95	60 mg QD		
30–15	75 mg BID	50–15	15 mg QD	50–15	30 mg QD	2 of 3: ≥80 y SCr >1.5 mg/dL Weight ≤60 kg	2.5 mg BID
<15	Avoid Use	<15	Avoid Use	<15	Avoid Use		
		Hemodialysis	15 mg QD[d]			Hemodialysis	5 mg BID[e]

Fig. 1 – Dosi raccomandate di NOACs negli USA per la prevenzione dello stroke nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (modificata da Fanikos J et al The Am J of Med (2017); 130: 1015 – 1023.

Letture consigliate

1. John Fanikos, RPh, MBA,a Allison E. Burnett, PharmD,b Charles E. Mahan, PharmD,c Paul P. Dobesh, PharmDd. Renal Function Considerations for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. The American Journal of Medicine (2017) 130, 1015-1023
2. Ziad Hijazi, Stefan H. Hohnloser, Jonas Oldgre, Ulrika Andersson, Stuart J. Connolly, John W. Eikelboom, Michael D. Ezekowitz, MB, Paul A. Reilly, Salim Yusuf, Lars Wallentin. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time – A RE-LY trial analysis. American Heart Journal DOI: https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.10.015 (Article in press)

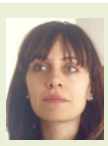
Antonio Bellasi
UOC Nefrologia e Dialisi,
ASST Lariana, Ospedale "S. Anna", Como

L'IPERFILTRAZIONE GLOMERULARE: UN MARKER PRECOCE DELLA NEFROPATIA NELLA MALATTIA DI FABRY

La malattia di Fabry è una malattia da accumulo lisosomiale, ereditaria, sistemica e progressiva con una incidenza annuale stimata di 1/100.000 nati vivi. È trasmessa con modalità X-linked ed è causata dalla mutazione del gene che codifica per l'enzima lisosomiale alfa-Galattosidasi A.
Una sua assente o ridotta attività causa un progressivo accumulo di un glicosfingolipide, il globotriaosilceramide (GB3), all'interno dei lisosomi di una grande varietà di cellule (endoteliali, renali, cardiache e del sistema nervoso). A tale accumulo consegue una progressiva disfunzione cellulare che porta negli anni al coinvolgimento tissutale fino all'insufficienza d'organo, con insorgenza di insufficienza renale cronica, aritmie, cardiopatie, ischemie cerebrali che riducono l'aspettativa di vita dei pazienti affetti.
Le donne eterozigoti, per il fenomeno della lyonizzazione, hanno una manifestazione della malattia molto eterogenea che varia dalle forme asintomatiche a quelle con una severa compromissione d'organo.
La nefropatia, una delle caratteristiche principali della Malattia di Fabry, è causata dall'accumulo di GB3 in tutti i tipi di cellule renali (endotelio glomerulare, podociti, cellule mesangiali, interstiziali e tubulari) ed è caratterizzata da una malattia renale progressiva che conduce i pazienti non trattati verso l'insufficienza renale cronica terminale dalla terza alla quinta decade di vita. Nonostante alcuni segni della malattia siano già presenti durante l'infanzia, la diagnosi è spesso tardiva per l'assenza di marker clinici specifici.
Attualmente, l'albuminuria è l'unico marker di coinvolgimento renale precoce. Tuttavia, è stata dimostrata la presenza di alterazioni funzionali e istologiche che insorgono prima dell'evidenza clinica della proteinuria. Quindi la sensibilità di questo marker di individuare un coinvolgimento renale precoce viene messa in discussione.
In letteratura è riportato che l'iperfiltrazione glomerulare potrebbe rappresentare il marker precoce del coinvolgimento renale nella Malattia di Fabry. La prevalenza di questa condizione nella Malattia di Fabry non è nota, così come i meccanismi patogenetici che ne sono alla base. L'obiettivo della nostra recente valutazione, pertanto, è stato quello di determinare la prevalenza dell'iperfiltrazione glomerulare e delle sue cause in un gruppo di pazienti affetti dalla forma classica della Malattia di Fabry.
Dati clinici e laboratoristici di pazienti affetti dalla forma classica della Malattia di Fabry che afferivano al reparto di Nefrologia dell'AOU Federico II di Napoli sono stati raccolti retrospettivamente, al momento della diagnosi.
Ciò che è emerso è che la prevalenza dell'iperfiltrazione è pari a circa il 21% tra i pazienti studiati, senza alcuna differenza significativa tra maschi e femmine, e che tale prevalenza raggiunge il 50% quando solo i giovani adulti vengono considerati (età inferiore ai 40 anni). Confrontando poi i due gruppi di pazienti con e senza iperfiltrazione, si è osservato che i pazienti con iperfiltrazione sono più giovani e hanno meno proteinuria di quelli senza iperfiltrazione. Inoltre, la prevalenza delle manifestazioni sia cardiache che della Malattia di Fabry è più bassa nei soggetti con iperfiltrazione glomerulare.
Queste evidenze, quindi, sembrano suggerire che l'iperfiltrazione può essere associata a una condizione che precede l'instaurarsi di un danno renale cronico e progressivo e che possa rappresentare uno stadio reversibile della disfunzione renale. È noto, infatti, che l'iperfiltrazione segue un aumento della pressione intraglomerulare e conduce con il tempo ad albuminuria; il filtrato glomerulare si riduce progressivamente, la proteinuria aumenta fino all'instaurarsi dell'insufficienza renale cronica.
Ad oggi, i meccanismi che sono alla base dell'iperfiltrazione non sono del tutto noti. Sicuramente una combinazione di fattori patogenetici sono necessari per determinarne l'insorgenza. Tra questi annoveriamo l'attivazione del sistema nervoso simpatico, l'aumento dello stress ossidativo, l'azione delle citochine infiammatorie e dell'angiotensina II che agendo sul tono dell'arteriola afferente ed efferente causa un aumento della pressione intraglomerulare. Sono stati chiamati in causa anche l'alterazione dei vasi periferici, in parte legata alla disfunzione endoteliale e alle modifiche funzionali micro e macrovascolari che insorgono nei pazienti affetti. Inoltre, è stata avanzata "l'ipotesi tubulare", secondo la quale a un danno precoce del tubulo distale segue una compromissione dei glomeruli a monte. La riduzione della massa nefronica porta a una ipertrofia compensatoria dei glomeruli non danneggiati con conseguente insorgenza di iperfiltrazione glomerulare.
In conclusione, l'iperfiltrazione glomerulare è una condizione comune nella prima fase della Malattia di Fabry e il suo riconoscimento potrebbe giocare un ruolo chiave per guidare l'inizio di un trattamento nefroprotettivo in uno stadio precoce della nefropatia in corso di Malattia di Fabry.

Letture consigliate

1. Pisani A, Visciano B, Imbriaco M, et al. The kidney in Fabry's disease. Clin Genet, 2014; 86(4): 301-309.
2. Pisani A, Visciano B, Roux GD, et al. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. Mol Genet Metab, 2012; 107(3): 267-275.
3. Pisani A, Petruzzelli Annicchiarico L, Pellegrino A, et al. Parapelvic cysts, a distinguishing feature of renal Fabry disease. Nephrol Dial Transplant, 2017; doi: 10.1093/ndt/gfx009.



Angela Maria Pellegrino
Università degli Studi di Napoli
"Federico II"

CANCRO E TROMBOEMBOLISMO VENOSO: I RISULTATI DELLO STUDIO HOKUSAI VTE CANCER

L'associazione fra tromboembolismo venoso (TEV) e cancro è ben definita da molti anni, così come è noto il ruolo della malattia neoplastica maligna quale fattore di rischio indipendente per TEV.
I pazienti con cancro hanno un rischio da 4 a 6 volte aumentato di sviluppare eventi tromboembolici rispetto ai pazienti non oncologici, con un'incidenza che varia dall'1 all' 8%. Oltre ad avere un maggiore rischio di sviluppare una trombosi venosa ovvero un 'emobolia polmonare, i pazienti neoplastici hanno anche un maggior rischio di avere rischio di recidive di trombosi e complicanze emorragiche durante la terapia anticoagulante con conseguenze anche dal punto di vista socio-sanitario.
La trombosi è, dopo il tumore stesso, la seconda causa di morte nei pazienti oncologici e si accompagna ad un peggioramento della qualità e dell'aspettativa di vita. Lo sviluppo di TEV impatta negativamente sulla prognosi dei pazienti, indipendentemente dalle condizioni cliniche, dal trattamento e dallo stadio di malattia.
La patogenesi della trombosi associata a cancro è complessa e comprende molteplici fattori. Oltre che con lo stato di ipercoagulabilità determinato da varie sostanze prodotte dalle cellule tumorali, il rischio correla con aspetti legati al paziente (comorbidità mediche, fattori di rischio ereditari, TEV precedente), al tumore (sito del cancro, grado istologico, stadiazione), al trattamento (chirurgia, chemioterapia, radioterapia, terapia ormonale, terapie di supporto).
Ad oggi, le linee guida internazionali raccomandano l'uso di eparina a basso peso molecolare per la profilassi ed il trattamento del tromboembolismo venoso nel paziente oncologico, per una durata minima di tre o sei mesi con possibilità di estendere ulteriormente il trattamento in base al profilo di rischio del paziente.
Nonostante le eparine a basso peso molecolare riducano in maniera importante il rischio di TEV rispetto agli antagonisti della vitamina K (AVK) senza differenze significative in termini di sanguinamenti, la ricorrenza di eventi in questa categoria di pazienti rimane alta, soprattutto in conseguenza di una bassa aderenza terapeutica.
I nuovi anticoagulanti orali diretti (DOACs) che, come le eparine a basso peso molecolare, hanno un profilo farmacodinamico prevedibile e minori interazioni con farmaci e alimenti rispetto agli AVK, potrebbero superare questo limite, offrendo l'alternativa di una somministrazione orale alle iniezioni sottocutanee.

Nonostante i DOACS abbiano dimostrato negli studi di fase III relativi a TVE analoga efficacia e miglior profilo di sanguinamento rispetto agli AVK nel trattamento e la prevenzione delle recidive di episodi tromboembolici, fino ad ora il loro utilizzo nelle forme di trombosi associate a cancro è stato limitato a causa del basso numero di pazienti oncologici arruolati e soprattutto per l'assenza di dati di confronto diretto con l'eparina.
Diversi studi dedicati sono stati quindi disegnati al fine di valutare il rapporto rischio-beneficio dei DOACs rispetto al trattamento con eparina a basso peso molecolare nei pazienti affetti da cancro e, a dicembre 2017, sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine i risultati del primo trial clinico controllato, lo studio Hokusai VTE Cancer condotto con Edoxaban.

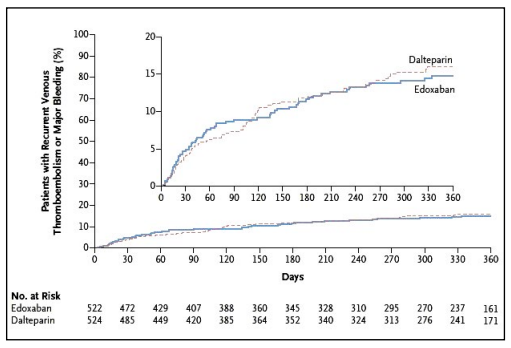


Fig. 1 – Analisi statistica dell'end-point primario dello studio (tromboembolismo venoso ricorrente e sanguinamento maggiore).

È uno studio di fase 3b, multicentrico, prospettico, randomizzato in aperto con valutazione in cieco degli eventi (PROBE), che ha dimostrato che il trattamento con dose fissa di Edoxaban è non inferiore rispetto alla Dalteparina, somministrata per via sottocutanea, per la prevenzione dell'esito combinato di recidiva di TEV o sanguinamento maggiore in pazienti con TEV associato a cancro.
È stato arruolato un ampio spettro di pazienti con cancro attivo o diagnosticato negli ultimi due anni e TEV acuto (trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare sintomatica o incidentale) confermato dall'imaging, per un periodo di osservazione complessivo di dodici mesi, con la possibilità di estendere il trattamento dopo i primi sei mesi in base ad un'attenta ed individuale valutazione dei fattori di rischio.
1050 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 60 mg di Edoxaban in monosomministrazione giornaliera dopo un trattamento iniziale di almeno cinque giorni con eparina a basso peso molecolare oppure Dalteparina sottocutanea al dosaggio di 200 UI/Kg per i primi 30 giorni seguita da una dose di 150 UI/kg per i mesi successivi. Come negli studi di registrazione, anche in questo caso è stata prevista la riduzione del dosaggio di Edoxaban a 30 mg in pazienti con CrCl = 30-50 mL/min, peso corporeo ≤ 60 Kg e/o utilizzo concomitante di potenti inibitori delle P-gp prespecificati.
Al momento della randomizzazione il 53% dei pazienti aveva una malattia metastatica ed il 72% era sottoposto a chemioterapia.
Sono stati registrati 67 eventi sui 522 pazienti (12,8%) nel gruppo Edoxaban rispetto ai 71 sui 524 pazienti (13,5%) del gruppo Dalteparina (hazard ratio 0,97; 95% CI, 0,70 a 1,36; p=0,005 per non inferiorità).
Lo studio ha anche soddisfatto l'outcome secondario di sopravvivenza libera da eventi (la proporzione di soggetti che nel tempo non presentano recidive di TEV, sanguinamenti maggiori e morte) a 12 mesi, e le frequenze sono risultate simili tra Edoxaban e Dalteparina (55% e 56,5% rispettivamente).
Rispetto all'interruzione permanente del trattamento anticoagulante, il 14,9% dei pazienti nel braccio dalteparina e solo il 4% dei pazienti nel braccio Edoxaban ha scelto di non assumere più la terapia, a conferma di quanto un regime di somministrazione orale possa essere preferibile rispetto alle iniezioni sottocutanee.
I risultati di questo studio offrono ai medici e soprattutto ai loro pazienti con cancro un'alternativa terapeutica efficace e maneggevole per il TEV, con il vantaggio di una modalità di somministrazione orale.

Letture consigliate

1. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):615-624.
2. Hirsh J, Ginsberg JS. Edoxaban for the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med. 2018 Feb 15;378(7):673-674

Fulvio Floccari
UOC Nefrologia e Dialisi,
Ospedale "S. Paolo", Civitavecchia

ANEMIA: DALLE LINEE GUIDA ALLA NUOVA FRONTIERA DELLA TERAPIA ORALE

Con il continuo incremento della vita media della popolazione, cardiologi, nefrologi, ematologi, internisti e geriatri si trovano quotidianamente ad affrontare il problema dell'anemia.
L'anemia può essere dovuta ad alterazioni della produzione dei globuli rossi o ad una ridotta emivita degli stessi (sia perdita che distruzione cellulare).
Secondo i criteri dell'OMS, si definisce anemia una riduzione della concentrazione di emoglobina inferiore a 130 g/L (ovvero 13 mg/dl) o una riduzione dell'ematocrito al di sotto del 39% negli uomini oppure una riduzione della concentrazione dell'emoglobina inferiore a 120 g/L (ovvero 12 mg/dl) o una riduzione dell'ematocrito al di sotto del 37% nelle donne.
Escludendo le condizioni di estrema gravità come l'emorragia gastro-intestinale o la comparsa di angina, che richiedono il trattamento trasfusionale con emazie concentrate l'anemia può essere trattata con la supplementazione di nuove fonti di ferro e cofattori quali vitamina C ed acido folico con alcuni oligoelementi come rame, zinco e selenio

Un recente lavoro effettuato dal nostro gruppo di ricerca, diretto dal Prof. Gianfranco Raimondi ha messo in evidenza l'importanza del trattamento dell'anemia mediante la supplementazione orale di complessi nutraceutici contenenti ferro sodico EDTA, acido folico, vitamina C, rame, zinco e selenio confrontandone l'efficacia terapeutica con la terapia endovenosa (Gold standard, secondo le linee guida).
Attualmente in commercio esiste un prodotto contenente questi principi attivi col nome di **FERACHEL FORTE** ed utilizzato nel nostro studio di confronto.
I dati estrapolati dal nostro studio hanno permesso di porre in evidenza l'attuale possibilità di trattare i pazienti con nuove formulazioni di ferro somministrabili per via orale ottenendo dati assimilabili alla terapia endovenosa. Questo premettendo che, laddove il medico usi correttamente il ferro in vena, secondo anche linee guida EMA 2013, la somministrazione endovenosa di ferro rappresenta l'unica terapia utilizzabile per il recupero veloce del paziente. Spesso pero, questo non accade e molti colleghi usano il ferro in vena anche quando non è indicato come da linee guida EMA.
I soggetti inseriti nel nostro studio sono stati suddivisi in due gruppi. Un primo gruppo è stato trattato con il complesso ferro sodico EDTA, acido folico, vitamina C, rame, zinco e selenio (**FERACHEL FORTE**®) ed un secondo gruppo è stato trattato con ferro gluconato addizionato a soluzione fisiologica 500 cc.
I dati estrapolati dalla registrazione continua non invasiva del tracciato elettrocardiografico e dalla registrazione dei valori di resistenza e reattanza mediante bio-impedenziometria ci ha permesso di evidenziare una modificazione statisticamente significativa del rischio cardiovascolare in corso di terapia endovenosa legata all'infusione di ferro gluconato ed una variazione statisticamente significativa dei valori di resistenza e reattanza legati alla quotidiana somministrazione di soluzione fisiologica 500 cc nella quale veniva diluito il ferro gluconato.
La diluizione del ferro gluconato è indispensabile per la somministrazione e l'infusione deve essere effettuata in ambiente protetto per il rischio di aritmie e di reazioni avverse anche gravi (come riportato nel foglietto illustrativo).
La somministrazione della nuova formulazione orale di ferro EDTA, anche ad alto dosaggio non determina una modificazione statisticamente significativa del rischio aritmico cardiovascolare e non comporta una modificazione statisticamente significativa degli di resistenza e reattanza valutati mediante bio-impedenziometria data la minima necessità di liquidi necessaria per la somministrazione orale.
I soggetti arruolati nel gruppo di studio trattato con terapia orale ad alte dosi hanno ben tollerato il farmaco. È stato evidenziato solo un caso di gastro-enterite probabilmente legato all'alto dosaggio di EDTA presente nel complesso terapeutico.
Una considerazione a parte merita la valutazione dei possibili costi dovuti alla somministrazione in ambiente protetto che è praticamente doverosa per la somministrazione del ferro gluconato per via endovenosa ed i costi dovuti alle possibili complicanze dell'infusione come flebilti o tromboflebiti che richiedono terapia antibiotica ed anticoagulante.
In conclusione, la terapia con ferro sodico EDTA, in combinazione con Vitamina C, acido folico, rame gluconato, zinco gluconato e selenio metionina (**FERACHEL FORTE**®) è una nuova formulazione di ferro usata per il trattamento per via orale dei soggetti affetti da anemia secondaria. Fe^{++}, Cu^{++}, Zn^{++}, Se^{++}, Vitamina C ed acido Folico contribuiscono alla normale funzione del sistema immune. La nostra esperienza ci ha permesso di evidenziare una reale superiorità del complesso utilizzato (**FERACHEL FORTE**®) rispetto al ferro gluconato per via endovenosa per ciò che concerne il rischio aritmico valutato mediante il calcolo del Tpeak-to-Tend index ed il rischio dovuto alla supplementazione di un notevole carico idrico-salino necessario all'infusione del ferro gluconato che può aggravare condizioni morbose preesistenti quali lo scompenso cardiaco o l'insufficienza renale. I nostri dati si sono rivelati confortanti ma non sono applicabili a tutti i pazienti affetti da anemia secondaria senza una preliminare valutazione specialistica ematologia finalizzata a discriminare le differenti cause di anemia.
Data l'importanza dell'anemia in pazienti dializzati, sono attualmente in corso ulteriori studi, in collaborazione con il collega della nefrologia Dott. Mobilia P. ed il Primario del Servizio di Dialisi Dr. Stranges V. al fine di stadiare i pazienti nelle rispettive classi di gravità dell'insufficienza renale.

Letture consigliate

1. Van Thuy P1, Berger J, Nakanishi Y, Khan NC, Lynch S, Dixon P. The use of NaFeEDTAfortified fish sauce is an effective tool for controlling iron deficiency in women of childbearing age in rural Vietnam.
2. Xiu X Han MD1, Yong Y Sun MD1, Ai G Ma MD1, Fang Yang MD2, Feng Z Zhang MD3, Dian C Jiang MD4, Yong Li. Moderate NaFeEDTA and ferrous sulfate supplementation can improve both hematologic status and oxidative stress in anemic pregnant women.

Nicola Marchitto
Ospedale Alfredo Fiorini di Terracina
sede distaccata Università La Sapienza di Roma

IL PROFILO DI "SAFETY" CARDIOVASCOLARE DEGLI INIBITORI DELLA DPP-4

Negli ultimi anni a fronte di un numero sempre crescente di pazienti diabetici, sono stati introdotti sul mercato nuove classi di farmaci per migliorare il controllo del target glicemico. L'introduzione della classe dei DPP-4 inibitori ha rappresentato una delle principali innovazioni terapeutiche per il trattamento della patologia diabetica. Un aspetto particolarmente interessante di questa innovativa classe di farmaci è sicuramente rappresentato dal loro meccanismo d'azione, che si basa su concetti noti di fisiologia degli ormoni incretinici e dell'enzima DPP-4. Al contrario le molecole ad oggi largamente utilizzate come Metformina, Sulfaniluree e Glitazoni hanno un meccanismo d'azione ancora non del tutto compreso. In letteratura i dati di efficacia mostrano una riduzione media di emoglobina glicosilata oltre mezzo punto percentuale, con un tasso di ipoglicemie estremamente basso. Come suggerisce l'ultima review della Società Italiana di Diabetologia (SID), al di là degli effetti "di classe" può essere importante per la pratica clinica conoscere le peculiarità delle singole molecole appartenenti alla classe dei diversi inibitori del DPP-4 disponibili in commercio. Le cinque molecole ad oggi disponibili, sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin e alogliptin, differiscono tra loro in termini di struttura chimica, potenza, durata d'azione, metabolismo ed eliminazione. Sulla base della diversa struttura chimica vengono divise in peptidomimetici e non peptidomimetici e tali differenze sono inoltre alla base della differente emivita e del diverso dosaggio massimo (Fig. 1).

In generale, l'emivita dei diversi composti oscilla tra 1,5 e 40 ore; in base all'emivita, tutti i farmaci vengono somministrati una volta al giorno eccetto vildagliptin, che richiede la doppia somministrazione giornaliera. Gli inibitori della DPP-4 vengono tutti assunti per via orale e assorbiti rapidamente. La biodisponibilità orale è generalmente elevata, con valori più contenuti per linagliptin (Fig. 1).

Nel plasma, in genere, solo una bassa percentuale di farmaco circolante forma legami reversibili con le proteine; unica eccezione è linagliptin, per cui è noto che a dosi terapeutiche la maggior parte del farmaco circolante è legato alle proteine seriche ed è proprio questo il meccanismo alla base della diversa escrezione di linagliptin rispetto agli altri inibitori della DPP-4

Tabella 1. *Quadro sinottico delle caratteristiche farmacologiche degli inibitori del DPP-4.*

		Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Alogliptin	Linagliptin
Chimica	Struttura: derivato di	Beta amminoacido	Cianopirrolidina	Cianopirrolidina	Pirimidinedione	Xantina
	Peptidomimetico	SI	SI	SI	NO	NO
Farmacocinetica	Emivita (ore)	8-24	1,5-4,5	2-4 (progenitrice); 3-7 (metabolita)	12-21	10-40
	Dose/die (mg)	100	50	5	25	5
	Somministrazioni/die	1	2	1	1	1
	Inibizione max del DPP-4	97%	95%	80%	90%	80%
	Inibizione del DPP-4 a 24 ore	> 80%	> 80%	70%	75%	70%
	Selettività recettoriale	Alta	Moderata	Moderata	Alta	Moderata
	Frazione legata (%)*	38	< 10	< 10	20	~99 a <1nmol/L (70-80% a 100nmol/L)
Farmacodinamica	Biodisponibilità	87%	85%	67%	ND	30%
	Volume di distribuzione allo steady state (L) (*)	198	71	151	300	368-918
	Metabolismo	Non apprezzabile	Metaboliti inattivi	Metabolita attivo + metaboliti inattivi	Non apprezzabile	Non apprezzabile
	Escrezione	Renale	Renale	Renale	Renale	Biliare (< 6% per via renale)
	Profarmaco escreto (%)	80%	22%	12-29%	> 70%	> 70%

Fig. 1 – Caratteristiche farmacologiche degli inbitori DPP-4.

Sitagliptin, vildagliptin e linagliptin non subiscono un metabolismo apprezzabile. Per quanto riguarda l'escrezione, tutti i farmaci sono eliminati per via renale eccetto linagliptin che è escreto per via renale solo per il 6% della dose; l'escrezione del farmaco avviene con un meccanismo epatico per cui il 78% del farmaco è rilevabile immodificato nelle feci. Questa differenza è probabilmente imputabile all'elevata affinità per le proteine plasmatiche e all'alta percentuale di legame con esse.

Gli inibitori della DPP-4 sono farmaci generalmente ben tollerati e non sono associati ad un aumento del rischio di ipoglicemia e di peso corporeo. Recentemente, sono stati pubblicati nuovi dati sulla sicurezza di questa classe di farmaci. In particolare per il sitagliptin, lo studio Tecos ha sancito la grande tollerabilità e maneggevolezza del farmaco sulla popolazione anziana fragile. Negli ultimi anni proprio nella popolazione anziana sono aumentati progressivamente i ricoveri per ipoglicemia rispetto ai ricoveri per iperglicemia. Per ovviare all'aumentata incidenza di ipoglicemie, specie in pazienti anziani e con malattia cardiovascolare, non solo è necessario ricercare un target glicemico più consono alle aspettative di vita del paziente e alle reali necessità di prevenzione, ma è anche imperativo utilizzare farmaci che non inducano ipoglicemia. L'avvento delle incretine in tale contesto è stato una delle maggiori innovazioni terapeutiche nel campo del trattamento del diabete.

La sicurezza delle gliptine è stata ampiamente studiata anche a livello cardiovascolare. Gli studi clinici dei diversi inibitori della DPP-4, SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction), EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin vs Standard Care) e TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) sono stati disegnati per valutare la non inferiorità del trattamento con l'inibitore della DPP-4 rispetto al placebo in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante preesistente (ipoglicemizzanti orali o insulina) in pazienti affetti da DMT2 ad alto rischio cardiovascolare (Fig. 2). In tutti e tre gli studi, l'outcome composito cardiovascolare primario comprendeva la morte cardiovascolare, l'infarto del miocardio non fatale, l'ictus non fatale, con l'eccezione dello studio TECOS che includeva anche l'ospedalizzazione per angina instabile (Fig. 2). I tre studi, analizzando un numero complessivo di oltre 36 000 soggetti, hanno dimostrato la non inferiorità del trattamento con inibitori della DPP-4 rispetto al placebo in termini di sicurezza cardiovascolare (Fig. 2)

	SAVOR-TIMI 53 (n=16 492) Saxagliptin vs placebo	EXAMINE (n=5380) Alogliptin vs placebo	TECOS (n=14 671) Sitagliptin vs placebo
Profilo di rischio cardiovascolare	Storia di MCV ed età >40 anni oppure età >55 anni in uomini/60 anni in donne con almeno uno dei seguenti fattori di rischio: dislipidemia, ipertensione, tabagismo	SCA entro 15-90 giorni dalla randomizzazione	Storia di malattia coronarica, malattia cerebrovascolare ischemica, arteriopatia periferica obliterante e età >50 anni
HbA_{1c} (%)	6.5-12	6.5-11 (7-11 se in trattamento insulinico)	6.5-8.0
Follow-up (anni)	2.1	1.5	3
Differenza media di HbA_{1c} tra inibitore del DPP4 e placebo	-0.20 (p<0.001)	-0.36 (IC 95% -0.43,-0.28)	-0.29 (IC 95% -0.32,-0.27)
Endpoint primario	Mortalità cardiovascolare, IM non fatale o ictus non fatale	Mortalità cardiovascolare, IM non fatale o ictus non fatale	Mortalità cardiovascolare, IM non fatale o ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile
HR per l'endpoint primario	1.00 (IC 95% 0.89-1.12)	0.96 (limite superiore di "1-sided repeated" IC 1.16)	0.98 (IC 95% 0.88-1.09)
HR per morte da tutte le cause	1.11 (IC 95% 0.96-1.27) p=0.15	0.88 (IC 95% 0.70-1.09) p=0.23	1.01 (IC 95% 0.90-1.14) p=0.88

DPP4, dipeptidil peptidasi 4; HbA_{1c}, emoglobina glicata; HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; IM, infarto miocardico; MCV, malattia cardiovascolare; SCA, sindrome coronarica acuta.

Fig. 2 – Effetti della terapia con inibitori della DPP-4 sul rischio cardiovascolare.

Gli inibitori della DPP-4 rappresentano un progresso nella terapia del diabete di tipo 2, perché associano all'efficacia ipoglicemizzante una elevata sicurezza, tuttavia, non permettono di evidenziare una superiorità rispetto al placebo in termini di protezione da eventi cardiovascolari. È probabile che l'effetto benefico sugli eventi cardiovascolari della terapia con inibitori della DPP-4 necessiti di un periodo di osservazione più lungo. Al contrario, i risultati degli studi con inibitori della DPP-4 hanno un periodo di osservazione medio che va da 1.5 a 3 anni che permette di valutare gli effetti precoci sull'insorgenza di eventi avversi mentre sono necessari studi a lungo termine per una comprensiva valutazione del potenziale effetto positivo di questi farmaci sul rischio cardiovascolare.

Letture consigliate

1. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. Diabetes Metab 38:89-101, 2012.
2. Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. Expert Opin Pharmacother 14:2047-58, 2013.
3. Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. Drugs Aging 31:203-14, 2014.
4. POSITION STATEMENT, Farmaci ipoglicemizzanti, malattie cardiovascolari e renali, Enzo Bonora, Antonio Bossi Farmaci ipoglicemizzanti, malattie cardiovascolari e renali (Position Paper – SID).

Antonio De Pascalis
UOC Nefrologia e Dialisi,
Ospedale "V. Fazzi", Lecce

ADPKD E NEFROLOGIE IN ITALIA: UN PANORAMA IN RAPIDA TRASFORMAZIONE

A partire dall'11 settembre 2017, è stata ufficializzata la rimborsabilità di tolvaptan, il primo trattamento per il rene policistico autosomico dominante, per i pazienti a rapida progressione di malattia che, all'inizio del trattamento, presentano uno stadio di malattia 2-3a ed un'età compresa tra i 18 e i 50 anni.

Attualmente, le Regioni, con modalità e tempistiche differenti, stanno individuato le unità di nefrologia abilitate alla prescrizione del farmaco. Alcune hanno individuato tutti i centri di nefrologia sul territorio, altre invece hanno scelto di limitare la prescrizione solo ad alcuni centri regionali mentre in altre ancora il processo di definizione dei centri prescrittori è in corso.

Finora, a causa dell'assenza di una opzione terapeutica in grado di modificare il decorso della malattia, la gestione e la presa in carico del paziente ADPKD erano limitate alla diagnosi, al controllo della sintomatologia e al monitoraggio della progressione verso la terapia renale sostitutiva. L'approccio, seppure di natura multidisciplinare, non richiedeva quindi risorse dedicate alla gestione di questi pazienti, che venivano convogliati negli ambulatori per la MRC (Malattia Renale Cronica).

Con l'avvento del tolvaptan il panorama per le nefrologie italiane è cambiato. Guardando l'approccio al paziente, assume un ruolo ancora più importante la multidisciplinarietà, che oggi deve offrire non solo risposte cliniche ma anche servizi e assistenza non solo al paziente, ma anche alle famiglie e ai caregivers. Dal lato organizzativo, inoltre, il monitoraggio reso necessario per un ottimale controllo della terapia, rende necessario un controllo periodico del paziente, che impone alle nefrologie uno sforzo organizzativo e una maggiore focalizzazione su questa malattia genetica.

In alcune realtà sono stati già attivati ambulatori dedicati alla malattia policistica. Al loro interno un team con competenze specifiche, guidato dal nefrologo coadiuvato, dove possibile, da infermiere e psicologo, si rivolge al paziente tenendo conto non solo delle problematiche cliniche legate alla progressione della malattia, ma anche degli aspetti psicologici e familiari. Non stupiscono infatti i risultati di una recente ricerca condotta su pazienti e familiari/caregivers, la quale ha messo in luce come la malattia dia origine ad un generale stato di malessere dettato da ansia, depressione e preoccupazione per il futuro, tutti aspetti su cui la terapia ha un impatto complessivo positivo aldilà dell'efficacia clinica.

L'ambulatorio per l'ADPKD permette di fornire un percorso volto a ridurre l'impatto delle complicanze legate alla patologia, ma soprattutto garantisce una presa in carico completa e integrata, dando un chiaro punto di riferimento per i pazienti. Non da ultimo, avere risorse dedicate può aiutare a ricostruire velocemente le casistiche dei pazienti afferenti al centro, agevolando la ricostruzione degli alberi genealogici e la rivalutazione di quei pazienti persi al follow-up e che oggi potrebbero beneficiare del trattamento.

In alternativa all'ambulatorio, in altre realtà, il clinico referente della struttura per l'ADPKD ed il suo team hanno scelto di riservare periodicamente spazi dedicati alla diagnosi, al monitoraggio della patologia e al counselling del paziente e dei familiari.

Gli ambulatori e le giornate dedicate alla malattia policistica, tramite specialisti dedicati all'ADPKD per ciascun centro, diventano a tutti gli effetti un punto di riferimento per i pazienti e per le loro famiglie.

Il panorama però non è cambiato solo per l'avvento della terapia, ma anche per la trasformazione su temi come l'assistenza sanitaria e le prestazioni garantite, su cui il Ministero della Salute si è espresso definendo i nuovi LEA con il D.P.C.M. del 12 Gennaio 2017.

Il rene policistico autosomico dominante è stato inserito nell'elenco delle malattie croniche invalidanti, per cui ai pazienti sono garantite in esenzione una serie di prestazioni sanitarie, che si aggiungono alla possibilità di richiedere l'invalidità civile, che per questa patologia è riconosciuta in una percentuale pari o superiore al 70%.

Alla luce di tutte le novità sulla malattia policistica renale, è ormai concreta l'opportunità di offrire celermente una diversa prospettiva di vita per alcuni di questi pazienti, cambiando così il paradigma di cura.

Marco Galliani
UOC Nefrologia – Dialisi,
Ospedale "S. Pertini", Roma

L'ANTICORPO MONOCLONALE ANTI PCSK-9 ALIROCUMAB RIDUCE SIGNIFICATIVAMENTE IL RISCHIO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI E LA MORTALITÀ IN PAZIENTI AD ALTO RISCHIO: IL TRIAL ODYSSEY OUTCOMES

Nel corso del Congresso 2018 dell'American College of Cardiology sono stati discussi i risultati del trial clinico ODYSSEY OUTCOMES i cui punti fondamentali sono i seguenti:

- Lo studio clinico ODYSSEY OUTCOMES ha raggiunto l'endpoint primario, dimostrando che la somministrazione di Alirocumab, in aggiunta al dosaggio massimo rispetto alle sole statine alla dose massima tollerata.
- Per la prima volta, l'aggiunta di una terapia ipocolesterolemizzante al dosaggio massimo tollerato è risultata associata ad una ridotta mortalità per tutte le cause.
- Un effetto più pronunciato si è osservato nei pazienti con un livello di colesterolo LDL (LDL-C) pari o superiore a 100 mg/dL nonostante le statine al massimo dosaggio tollerato, a elevato rischio di sviluppare un evento cardiovascolare in futuro; in questo gruppo, Alirocumab ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari maggiori del 24% ed è associato a una diminuzione del 29% del rischio di morte per tutte le cause.
- In questo studio di lungo periodo condotto su 18.924 pazienti, il profilo di sicurezza di Alirocumab è rimasto invariato rispetto ai trial precedenti e non si sono osservati problemi di sicurezza.

In definitiva, Alirocumab riduce significativamente il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) in pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) recente. I risultati dello studio sono stati presentati nel corso del 67° congresso annuale dell'American College of Cardiology che si è tenuto dal 10 al 12 marzo a Orlando, Florida.

Ad oggi, dunque, possiamo dire di avere solide evidenze a sostegno dell'utilizzo di Alirocumab a seguito di un evento di sindrome coronarica acuta. Questo inibitore della PCSK-9 ha, infatti, dimostrato di ridurre ulteriormente il rischio cardiovascolare residuo anche in pazienti già trattati con la migliore terapia disponibile.

Ecco una sintesi dei principali risultati:

- Rispetto all'*endpoint* primario, Alirocumab ha ridotto del 15% il rischio complessivo di MACE (HR=0,85; CI: 0,78-0,93; p=0,0003). L'*endpoint* composito di MACE comprendeva il verificarsi di infarto, ictus ischemico, morte per malattia coronarica (CHD) oppure ospedalizzazione per angina instabile.
- Alirocumab si è anche associato a una riduzione del rischio di mortalità complessiva, conosciuta come "morte per tutte le cause" (HR=0,85; CI: 0,73-0,98: nominale p=0,026), e anche a un numero minore di decessi per CHD rispetto al gruppo di controllo (HR=0,92; CI: 0,76-1,11; p=0,38).
- In un'analisi pre-specificata, l'effetto di Alirocumab è stato più pronunciato nei pazienti con LDL-C pari o superiore 100 mg/dL al basale, riducendo il loro rischio di MACE del 24% (HR=0,76; CI: 0,65-0,87). In un'analisi post-hoc di questo gruppo, è emerso che Alirocumab si è associato a una riduzione del rischio di morte per tutte le cause pari al 29%.
- Le analisi descritte sopra includono i risultati di 730 pazienti (8%) che erano stati trattati con Alirocumab e che continuavano a essere valutati nel braccio Alirocumab nonostante non avessero più una terapia con Alirocumab in corso, come specificato nel protocollo per i pazienti che mostravano un livello di LDL-C costantemente al di sotto di 15 mg/dL.
- Nel braccio in trattamento con Alirocumab, i pazienti sono stati per circa il 75% del tempo in trattamento con il dosaggio a 75 mg.
- Lo studio non ha registrato alcuno nuovo segnale inerente la sicurezza, al di là delle reazioni nel sito di iniezione che sono stati più frequenti nel braccio in trattamento con Alirocumab rispetto a quello in trattamento solo con statine alla massima dose tollerata (3,8% Alirocumab; 2,1% placebo). Nessuna differenza invece negli eventi neurocognitivi (1,5% Alirocumab; 1,8% placebo) o nell'insorgenza del diabete (9,6% Alirocumab; 10,1% placebo).

I risultati dello studio sembrano essere in linea con i precedenti studi sulle statine, e dimostrano che si ottiene un maggior beneficio in pazienti con livelli di colesterolo al basale più elevati. Molti pazienti che sono sopravvissuti a un recente infarto o a un altro evento coronarico non riescono a ridurre il livello di colesterolo LDL al di sotto di 100 mg/dL e hanno urgente bisogno di nuove opzioni terapeutiche, avendo un maggior rischio di incorrere in un ulteriore evento. Nello studio, questi pazienti trattati con Alirocumab in aggiunta a statine alla massima dose tollerata hanno ridotto in maniera importante il loro rischio.

Lo studio ODYSSEY OUTCOMES (fig. 1) ha valutato gli effetti di Alirocumab sul verificarsi di MACE (infarto, ictus ischemico, morte per malattia coronarica oppure ospedalizzazione per angina instabile) in 18.924 pazienti che avevano avuto una sindrome coronarica acuta (SCA) da 1 a 12 mesi (mediana 2,6 mesi) prima dell'ingresso nello studio, e che erano in trattamento con la dose massima tollerata di statine. Tutti i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con Alirocumab (n=9.462) oppure placebo (n=9.462) e sono stati trattati per una durata mediana di 2,8 anni, con alcuni pazienti fino a 5 anni di trattamento. Circa il 90% dei pazienti era in trattamento con una statina ad alta intensità.

Lo studio è stato disegnato per mantenere i livelli di LDL-C tra 25 e 50 mg/dL, utilizzando due diversi dosaggi di Alirocumab (75 mg e 150 mg). I pazienti trattati con Alirocumab hanno iniziato lo studio con 75 mg ogni 2 settimane, passando a 150 mg ogni 2 settimane se il livello di LDL-C rimaneva sopra i 50 mg/dL (n=2.615). Alcuni pazienti passati a 150 mg sono ritornati al dosaggio di 75 mg quando i loro livelli di LDL-C sono scesi sotto i 25 mg/dL (n=805). I pazienti che hanno registrato livelli di LDL-C inferiori a 15 mg/dL in due misurazioni consecutive mentre erano in trattamento con la dose da 75 mg (n=730) hanno sospeso il trattamento con Alirocumab per il resto dello studio.

Ricordiamo che Alirocumab è un anticorpo monoclonale che impedisce il legame tra la proteina PCSK-9 (proproteina della convertasi subtilisina/Kexin tipo 9) e i recettori del colesterolo LDL, aumentando conseguentemente il numero dei recettori LDL presenti sulla superficie delle cellule epatiche e riducendo così il colesterolo "cattivo" in circolazione nel sangue. L'utilizzo di Alirocumab per ridurre il rischio di MACE è ancora in fase di sperimentazione e non è stato valutato da alcuna agenzia regolatoria.

Alirocumab è approvato in oltre 60 Paesi nel mondo, inclusi Stati Uniti, Giappone, Canada, Svizzera, Messico e Brasile e nell'Unione Europea.

Negli Stati Uniti, Alirocumab è approvato in aggiunta alla dieta e alla dose massima tollerata di statine per il trattamento di adulti con ipercolesterolemia familiare eterozigote oppure con evidenze cliniche di malattia cardiovascolare aterosclerotica che necessitano di un ulteriore riduzione dei livelli di LDL-C.

In Europa (In Italia è disponibile in fascia A da marzo 2017), Alirocumab è approvato per il trattamento di adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare e non) oppure dislipidemia mista in aggiunta alla dieta e: a) in combinazione con una statina, oppure con una statina e altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non riescono a raggiungere i propri obiettivi terapeutici di LDL-C con il dosaggio massimo tollerato di statine, oppure b) in monoterapia o in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che sono intolleranti alle statine o per i quali il loro utilizzo è controindicato. Gli effetti di Alirocumab su mortalità e morbilità cardiovascolare non sono ancora stati determinati ma ne è sconsigliato l'impiego in pazienti con filtrato glomerulare inferiore a 30 ml/min/1.73 m^2

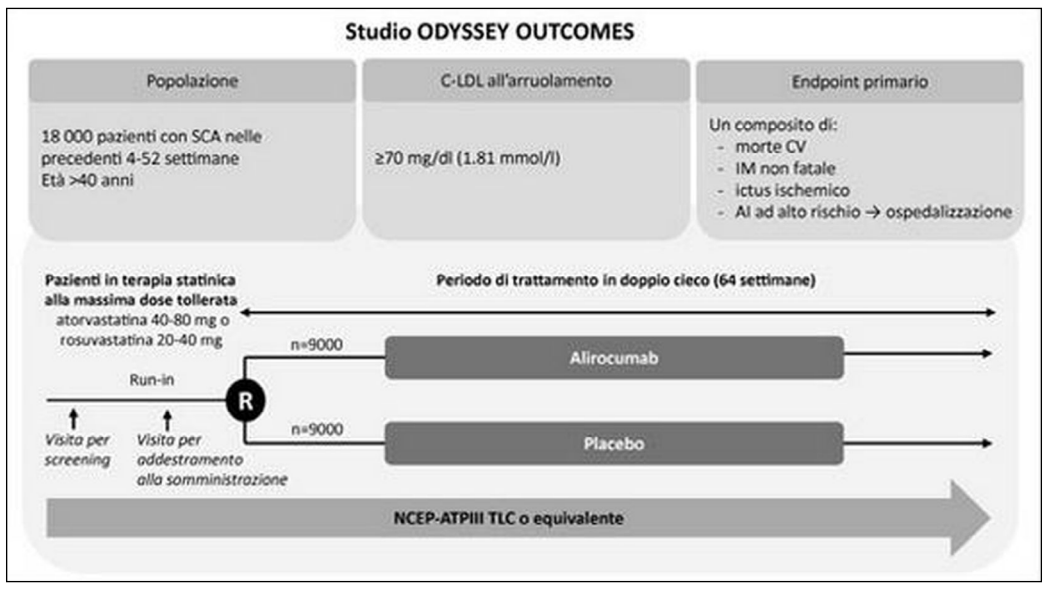


Fig. 1 – Disegno del trial ODYSSEY OUTCOMES.

Letture consigliate

1. Glueck CJ, Brown A, Goldberg AC, McKenney JM, Kantaros L, Stewart J, Elassal J, Koren A. Alirocumab in high-risk patients: Observations from the open-label expanded use program. J Clin Lipidol. 2018 Feb 7. pii: S1933-2874(18)30033-3. doi: 10.1016/j.jacl.2018.01.013.
2. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, Colhoun HM, Rader DJ, Upadhyay A, Louie MJ, Koren A, Letierce A, Mandel J, Banach M. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. Kidney Int. 2018 Mar 8. pii: S0085-2538(18)30055-3. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.011.

Vincenzo Barbera
UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale L. Parodi Delfino – Colleferro

NOVITA DAL WEB

CALCOLO DEL FILTRATO GLOMERULARE NEL PAZIENTE OVER 70: CKD-EPI O BIS-2?

Il calcolo del filtrato glomerulare è un'attività con la quale ognuno di noi ha grandissima confidenza e sulla quale impostiamo gran parte delle decisioni cliniche quotidiane. Abbiamo così imparato negli anni ad abbandonare la formula di Cockroft e Gault, passando all'equazione MDRD e quindi ancora alla CKD-Epi.

Occorre però ricordare come la formula CKD-Epi, oramai comunemente accettata come standard internazionale, non sia stata validata in soggetti al di sotto dei 18 anni ed al di sopra dei 70 anni. In questo secondo caso è utile poter stimare il filtrato con la formula prodotta dal Berlin Initiative Study (BIS), di recente acquisizione, particolarmente nella forma BIS-2 (Ann Intern Med. 2012;157(7):471-481.).

Fig. 1 – Il portale web di riferimento per le equazioni relative al calcolo del GFR.

All'indirizzo web ***http://touchcalc.com/bis2.html*** (fig. 1) è possibile calcolare rapidamente il filtrato glomerulare del nostro paziente con le formule "classiche" e con le due formule del BIS Study, partendo dai valori di creatinina (ma è disponibile anche l'opzione per il calcolo basato sulla cistatina).

Aspettiamo a questo punto che gli sviluppatori del sito rendano disponibile tale funzione di calcolo anche su app per smartphone.

Fulvio Floccari
UOC Nefrologia e Dialisi,
Ospedale "S. Paolo", Civitavecchia

EVOLOCUMAB ED IMPATTO SULLA FUNZIONE ENDOTELIALE

Come è già stato detto in un precedente numero del Magazine, ormai usciti dagli studi più strettamente sperimentali, gli anticorpi monoclonali anti PCSK9 stanno affrontando il vaglio della clinica confermando quanto ottenuto nella fase clinica di sperimentazione con la dimostrazione di una marcata riduzione del colesterolo LDL (oltre il 50%) in pazienti di solito poco o nulla sensibili ai trattamenti farmacologici usuali, come quelli con ipercolesterolemia familiare e non solo. Accanto alla conferma dell'effetto ipocolesterolemizzante che è rimasto pressochè costante per un anno circa, si conferma anche la buona tollerabilità di Evolocumab: solo nel 3.7% dei casi, l'Evolocumab ha dovuto essere sospeso per effetti collaterali. Anche le reazioni in sede di iniezione sono state abbastanza contenute ed hanno interessato non più del 5.2% dei pazienti, risultati dunque in linea con quelli emersi dagli studi preliminari di più breve durata.

Lo studio Fourier e le successive analisi dei sottogruppi dello stesso hanno permesso di evidenziare il ruolo inconfutabile dell'inibizione del PCSK – 9 nel trattamento dell'ipercolesterolemia nei pazienti non responsivi alla terapia con statine ad alte dosi ovvero intolleranti alle stesse.

Due recenti rivisitazioni della letteratura hanno permesso di sottolineare ancora una volta il ruolo di Evolocumab non solo nella gestione degli elevati livelli di colesterolo sierico, ma anche nella evoluzione del danno endoteliale causato dalla condizione di dislipidemia.

Una prima review di Wiggins e coll fa il punto sull'azione favorevole esercitata sui livelli circolanti di colesterolo LDL (C-LDL) in pazienti con malattia cardiovascolare su base aterosclerotica ed iperlipidemia.

Il lavoro, oltre a ribadire gli evidenti risultati provenienti da studi di fase II e di fase III, segnala come tali risultati si siano ottenuti sia utilizzando Evolocumab sia in terapia d'associazione con statine, sia in monoterapia nei pazienti intolleranti alle statine con ipercolesterolemia familiare eterozigote ovvero monozigote. Inoltre, il trattamento con Evolocumab non solo comporta una riduzione dei livelli sierici di C – LDL, bensì agisce positivamente anche su altri parametri come, ad esempio, le apolipoproteine A1 e B, la lipoproteina A ed i trigliceridi.

La riduzione dei livelli sierici di C-LDL è alla base della riduzione degli eventi cardiovascolari ed è associata alla regressione della placca aterosclerotica. Sono soprattutto i pazienti con i più elevati livelli di C-LDL a giovarsi del trattamento con Evolocumab suggerendo come la disponibilità del farmaco possa essere perfettamente compatibile con l'esigenza (uno dei classici "umet mediacl need") di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori in una popolazione di pazienti ad elevato rischio aterosclerotico.

Ai dati della review appena citata, si associano le osservazioni pubblicate su un lavoro altrettanto recente (pubblicato nel mese di febbraio 2018) che si basa sul presupposto di poter ottenere un miglioramento della funzione endoteliale contestuale alla riduzione cospicua dei livelli di C-LDL.

Per avvalorare la loro ipotesi, il gruppo italiano di Maulucci e coll ha impiegato il test di vasoreattività a livello dell'arteria brachiale in 14 pazienti con pregresso infarto miocardico prima e dopo un ciclo di terapia di due mesi con Evolocumab al dosaggio di 140 mg ogni 15 giorni. Sono stati valutati il diametro medio dell'arteria brachiale, l'integrale tempo/velocità a livello della stessa, il grado di dilatazione flusso - mediato (FMD) ed i livelli di C-LDL.

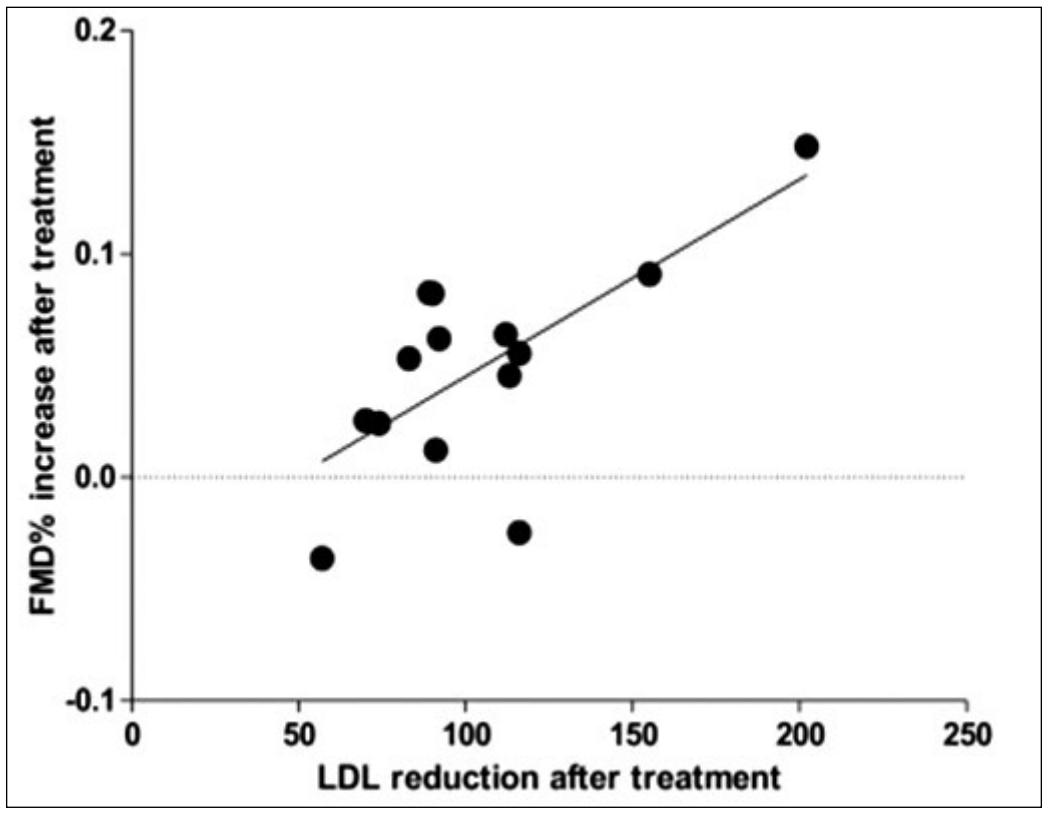


Fig. 1 – Riduzione C – LDL ed incremento FMD (flow – mediated dilation) in pazienti trattati con evolocumab.

Dopo due mesi di trattamento si è osservato un decremento statisticamente significativo pari al 48% dei livelli di colesterolo totale e del 59% di C-LDL con un contestuale incremento (direttamente proporzionale alla riduzione dei livelli di C-LDL), pari al 60%, dei valori di FMD. La terapia con evolocumab, inoltre, si associa con aumento statisticamente significativo del diametro dell'arteria brachiale nei test di vasoreattività e con quello dell'integrale velocità/tempo a testimoniare l'impatto diretto dell'intervento terapeutico sulla funzione endoteliale, proporzionale alla riduzione dei livelli di C-LDL.

In conclusione, quindi, la terapia con Evolocumab non solo garantisce migliori outcomes cardiovascolari in virtù di un'azione antiaterosclerotica, bensì agisce in maniera direttamente positiva sui meccanismi fisiopatologici alla base del danno endoteliale, primum movens del processo aterosclerotico

Letture consigliate

1. Maulucci G, Cipriani F, Russo D, Casavecchia G, Di Staso C, Di Martino L, Ruggiero A, Di Biase M, Brunetti ND. Improved endothelial function after short-term therapy with evolocumab. J Clin Lipidol. 2018 Feb 14. pii: S1933-2874(18)30047-3. doi: 10.1016/j.jacl.2018.02.004
2. Wiggins BS, Senfield J, Kassahun H, Lira A, Somaratne R. Evolocumab: Considerations for the Management of Hyperlipidemia. Curr Atheroscler Rep. 2018 Mar 6;20(4):17. doi: 10.1007/s11883-018-0720-3.

Luca Di Lullo
UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale Parodi Delfino, Colleferro

CORSO PRATICO DI LETTURA ED INTERPRETAZIONE DELL'ESAME EMOGASANALITICO

LA FASE PRE-ANALITICA

FASE PRE-ANALITICA DELL'EMOGASANALISI

L'emogasanalisi è il prelievo di sangue arterioso atto a valutare la qualità dello scambio gassoso polmonare, della ventilazione alveolare e dell'equilibrio acido-base e per monitorare l'efficacia dei trattamenti. L'EGA valuta la ventilazione misurando il pH del sangue, la pressione parziale di ossigeno arterioso (Pa O2) e la pressione parziale di anidride carbonica (PaCO2). Inoltre può essere utilizzato per valutare la saturazione di ossigeno, la concentrazione di ione bicarbonato (HCO3), i lattati e gli elettroliti. Bastano piccole quantità di sangue intero per ottenere analisi di particolare rilevanza clinica per il Medico prescrittore.

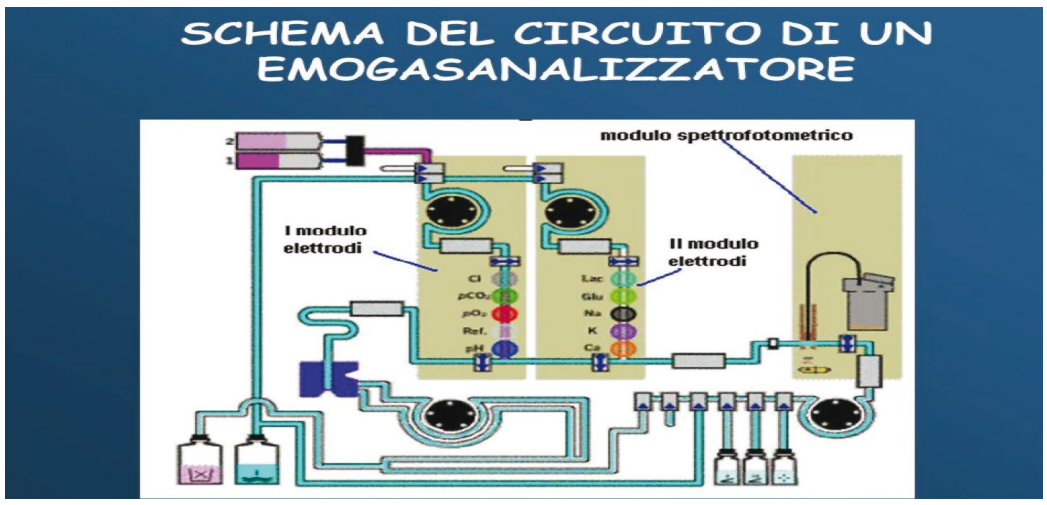
La sua accuratezza diagnostica dipende dalla corretta taratura e manutenzione dell'apparecchio emogasanalizzatore, dalla tecnica del prelievo e dagli aspetti rilevanti della fase pre-analitica.

Il sito più comune per effettuare il prelievo è l'arteria radiale (polso) poiché risulta facilmente accessibile alla palpazione, nel tratto in cui l'arteria diviene più superficiale.

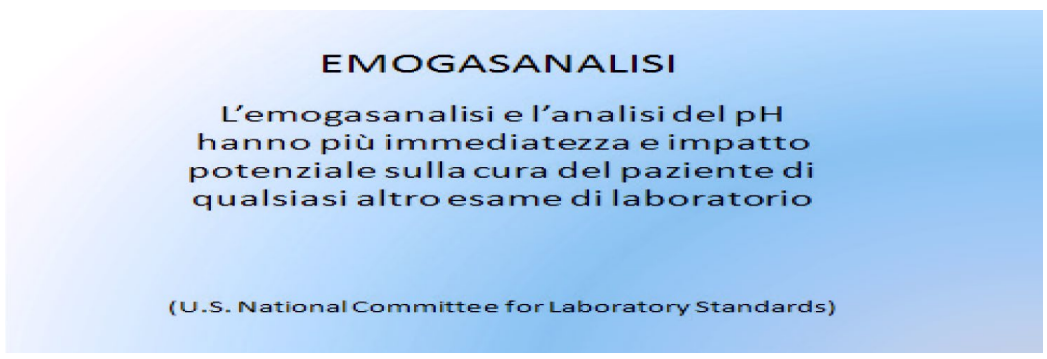
L'arteria femorale (inguine), rappresenta una scelta importante nei pazienti in scadenti condizioni cliniche, nei quali sono difficilmente apprezzabili altri polsi. Ha un rischio maggiore d'infezione e sanguinamento.

L'arteria brachiale (faccia anteriore del gomito) è utilizzata raramente, poiché la scarsità del circolo collaterale espone a seri problemi ischemici dell'arto, in caso di eventi trombotici.

Capita, nei reparti di degenza, di scontrarsi con i medici su argomenti riguardanti le diverse competenze medico-infermiere, uno di questi argomenti è il prelievo arterioso per emogasanalisi (EGA). Durante la Seduta per EGA del 23 giugno 2005 il Consiglio Superiore di Sanità esprime parere favorevole all'effettuazione del prelievo arterioso dall'arteria radiale per emogasanalisi da parte dell'infermiere ponendo due condizioni che costituiscono vincolo essenziale all'espletamento dell'attività assistenziale specifica:



Infermiere ed EGA



- l'infermiere ne abbia acquisito la completa competenza, secondo le modalità definite dalle vigenti normative in materia di profilo ed attività professionali, ordinamenti didattici e deontologia.
- sia prevista sempre, per le correlate implicazioni sia mediche che infermieristiche, l'esistenza nell'unità operativa o nella struttura sanitaria di riferimento di un protocollo operativo correttamente redatto, condiviso ed approvato, che sia in grado di:

1. *assicurare la buona pratica di tecnica del prelievo arterioso dall'arteria radiale per emogasanalisi;*
2. *garantire l'adozione di ogni utile misura di prevenzione delle complicanze e del necessario trattamento, nonché la tempestiva gestione dei rischi connessi.*

Umberto Tulli
Tutor Clinico e Docente Universitario
Corso di Laurea in Infermieristica
Università Tor Vergata sede di Tivoli

ADERENZA OLTRE LA SEMPLIFICAZIONE: QUALE SCELTA TERAPEUTICA PER LA DISLIPIDEMIA

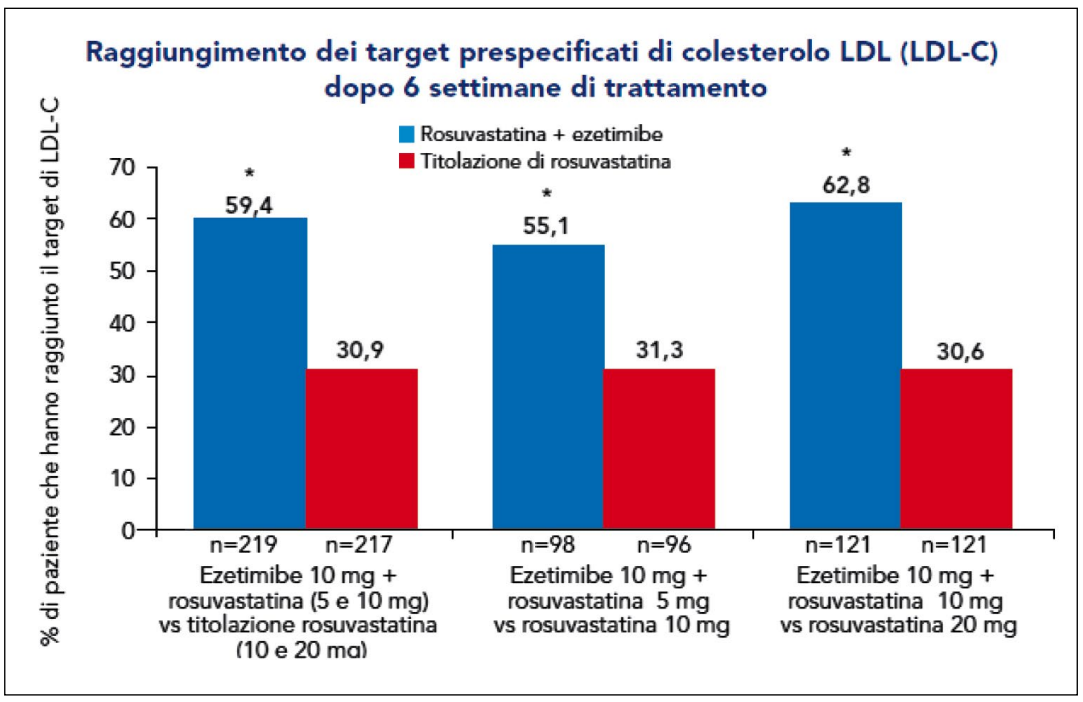
Le malattie cardiovascolari (CV) riconoscono un'eziologia multifattoriale e diversi sono i fattori che contribuiscono contemporaneamente al loro sviluppo. Le circostanze che aumentano la probabilità di insorgenza della malattia – i cosiddetti fattori di rischio CV – si dividono in modificabili attraverso cambiamenti dello stile di vita o mediante assunzione di farmaci (es. ipertensione arteriosa, abitudine al fumo, diabete mellito, ipercolesterolemia) e non modificabili (età, sesso e familiarità). Uno dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare è rappresentato da elevati livelli plasmatici di colesterolo totale e di colesterolo LDL: studi osservazionali e di intervento, hanno definitivamente confermato che le anomalie del metabolismo lipidico, in particolar modo i livelli elevati di colesterolo, giocano un ruolo cruciale nel determinismo delle malattie CV e che la prevalenza di questa condizione risulta particolarmente elevata in tutto il mondo. I dati del rapporto dell'American Heart Association (AHA), confermano che negli Stati Uniti solo il 75.7% dei bambini e il 46.6% degli adulti mostrano livelli di colesterolo considerati ideali (colesterolo totale <170 mg/dl per i bambini e <200 mg/dl per gli adulti, in soggetti non trattati) Secondo l'informazione raccolta nell'ambito del Progetto CUORE che misura i fattori di rischio CV in campioni di popolazione adulta in Italia (uomini e donne di età compresa fra 35 e 74 anni), il 21% degli uomini e il 23% delle donne è ipercolesterolemico (ha cioè un valore di colesterolemia totale ≥240 mg/dl, oppure è sotto trattamento specifico), mentre il 37% degli uomini e il 34% delle donne è in una condizione definita "borderline" (colesterolemia totale compresa fra 200 e 239 mg/dl). Nella popolazione anziana (uomini e donne di età compresa fra 65 e 74 anni), il 24% degli uomini e il 39% delle donne sono ipercolesterolemici; il 36% degli uomini e il 38% delle donne è borderline. L'intervento farmacologico ad oggi più importante sia per la prevenzione primaria che per quella secondaria delle malattie cardiovascolari, è la terapia con statine. Trial di vaste dimensioni hanno valutato l'impatto della terapia ipocolesterolemizzante in pazienti con e senza malattia cardiovascolare manifesta e hanno indicato il grado di riduzione del rischio relativo di eventi coronarici maggiori che può essere raggiunto in virtù di una specifica e definita riduzione del colesterolo LDL.

Se da un lato sono presenti in letteratura numerosi dati che supportano i notevoli benefici conseguenti ad una riduzione sempre più marcata dei livelli di colesterolo LDL, i dati sul controllo dei livelli lipidici nei pazienti in prevenzione secondaria o ad alto rischio cardiovascolare continuano a rimanere largamente insoddisfacenti. In questo panorama un ruolo di rilevante importanza è certamente quello dell'aderenza alla terapia. Con il termine "aderenza" ci si riferisce ad un comportamento attraverso il quale i pazienti rispettano tutte le indicazioni ed assumono i farmaci secondo le modalità previste dalla prescrizione del medico. Le determinanti per il successo terapeutico riguardano da un lato il medico e dall'altro il paziente che deve essere coinvolto attivamente nella pianificazione e nell'attuazione del progetto terapeutico. Il paziente può essere "compliante" alle indicazioni ma solo la misura dell'aderenza terapeutica può riflettere l'efficace interazione tra medico e paziente per raggiungere gli obiettivi terapeutici prefissati. È necessario dunque che tra medico e paziente si instauri una solida alleanza come base per l'aderenza e l'interpretazione di una non aderenza come dimostrazione di una sterile comunicazione tra questi. I principali fattori alla base della scarsa aderenza alla terapia sono molteplici, e coinvolgono il paziente, il medico prescrittore, il sistema sanitario e l'ambiente. Del primo gruppo fanno parte la mancanza di sostegno sociale, la scarsa consapevolezza della propria condizione patologica, remore circa i farmaci ed i loro effetti avversi, le limitazioni culturali e psicologico/cognitive, ed inoltre la presenza di molteplici comorbilità.

Come per i farmaci antipertensivi, anche per la terapia con le statine si registrano bassi livelli di aderenza, e anche in questo caso, numerose evidenze mostrano come la maggiore aderenza, in prevenzione sia primaria che secondaria, si associ ad una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, di ospedalizzazione e mortalità per tutte le cause. Infatti è stato dimostrato che il 77% dei pazienti in trattamento con statine non sono aderenti alla terapia e che circa 1 paziente su 5 tra quelli in trattamento ipolipemizzante raggiunge un target adeguato di colesterolo LDL.

La scarsa aderenza alla terapia con statine nel corso dell'anno successivo ad un infarto del miocardio era causa di un aumento del rischio relativo per mortalità del 12-25% a seconda del grado di aderenza. L'adesione al trattamento con statine risulta quindi critica e più del 50% dei pazienti smette di utilizzare in modo appropriato le statine dopo 3-6 mesi dall'inizio della terapia il che comporta un aumentato rischio CV. Un elemento che contribuisce positivamente ad aumentare l'aderenza del paziente alla terapia è certamente il raggiungimento degli obiettivi terapeutici (es. il controllo dei valori pressori o di colesterolemia) e il miglioramento della sintomatologia che rendono il paziente più motivato ad assumere i farmaci prescritti. Ugualmente rilevante è la semplificazione del regime terapeutico, tramite la riduzione della frequenza e del numero totale di pillole che si deve assumere ogni giorno. Per questo la semplificazione delle terapie farmacologiche cardiovascolari, ove possibile, mediante la combinazione di due o più classi di farmaci in un'unica pillola deve essere presa sempre in considerazione ed è dunque uno dei punti fondamentali da affrontare al fine di migliorare l'aderenza del paziente.

Le linee guida europee per il trattamento delle dislipidemie raccomandano l'uso della combinazione statina ed ezetimibe per raggiungere il target di colesterolo LDL in caso di efficacia parziale del trattamento con statina in monoterapia. La modulazione della dose di statina utilizzata in associazione con ezetimibe consente, quindi, di personalizzare la terapia nel singolo paziente in relazione al target di colesterolo LDL da raggiungere. Una chiara dimostrazione di queste versatilità d'uso della



combinazione ezetimibe + statina deriva dallo studio ACTE che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di ezetimibe (10 mg) in aggiunta ad una terapia stabile con rosuvastatina rispetto alla titolazione della dose di rosuvastatina in monoterapia da 5 a 10 mg o da 10 a 20 mg in 440 pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato e livelli di colesterolo LDL non a target, seguiti nel corso di un follow-up di 6 settimane. L'analisi dei dati aggregati ha dimostrato che l'aggiunta di ezetimibe al trattamento con rosuvastatina 5 mg o 10 mg determina una riduzione addizionale del colesterolo LDL del 21%, mentre il raddoppio della dose di rosuvastatina, rispettivamente a 10 o 20 mg, riduce il colesterolo LDL del 5.7% (con la differenza tra un gruppo e l'altro del 15.2%, p <0.001).

Questa superiore efficacia dell'associazione rosuvastatina ed ezetimibe rispetto alla monoterapia con rosuvastatina è risultata ancora più evidente considerando il target di colesterolo LDL più ambizioso, <70 mg/dL, previsto per i pazienti a rischio molto elevato (-79.6% vs -35.0%, p<0.001). La terapia di associazione rosuvastatina ezetimibe è risultata più efficace della sola rosuvastatina anche nel migliorare gli altri parametri lipidici (p<0.0001). La superiore efficacia della combinazione rosuvastatina + ezetemibe rispetto alla combinazione simvastatina + ezetimibe ha consentito di raggiungere in una più ampia quota di pazienti il target di colesterolo LDL <100 mg/ dL (93.3% per rosuvastatina 10 mg + ezetemibe 10 mg vs 87.4% per simvastatina 40 mg + ezetemibe 10 mg, p<0.05 e 95.6% per rosuvastatina 20 mg + ezetemibe 10 mg vs 88.6% per simvastatina 80 mg + ezetemibe 10 mg, p<0.001) ed il target di colesterolo LDL <70 mg/dL (77.0% per rosuvastatina 20 mg + ezetemibe 10 mg vs 55.3% per simvastatina 40 mg + ezetemibe 10 mg e vs 67.7% per simvastatina 80 mg + ezetemibe 10 mg, p<0.001).

Questi risultati dimostrano l'efficacia della combinazione rosuvastatina + ezetimibe nel portare a target il colesterolo LDL in un'ampia percentuale di pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, tale da richiedere – secondo quanto raccomandato dalle linee guida – il raggiungimento di un target di colesterolo LDL particolarmente basso (<70 mg/dL o una riduzione del colesterolo LDL >50% rispetto ai valori basali).

In conclusione la terapia di associazione a base di **rosuvastatina ed ezetimibe** rappresenta un approccio terapeutico che, grazie all'efficacia e alla sinergia del meccanismo d'azione complementare delle due molecole e ai ridotti effetti collaterali, è in grado di favorire l'aderenza del paziente ipercolesterolemico. Ovviamente il miglioramento dell'aderenza è possibile solo nella misura in cui il medico si impegna nel promuovere questo tipo di terapie responsabilizzando ed educando il paziente ad una maggiore adesione al trattamento.

Letture consigliate

1. Mozaffarian D,et al.; a report from the American Heart Association. Circulation 2015;131: e29-322 434-41.
2. Kronish IM, Ye S. Adherence to cardiovascular medications: lessons learned and future directions. Prog Cardiovasc Dis 2013; 55:590-600.
3. Catapano L. et al 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw272)
4. Perreault S, Blais L, Dragomir A, et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients free of cardiovascular disease. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:667-74.
5. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol. 2011;108(4):523-30.

Alessandro D'Amelio
UOC Nefrologia e Dialisi,
Ospedale "V. Fazzi", Lecce

IL RENE E LA REGOLAZIONE NEUROVEGETATIVA CARDIO-VASCOLARE

Il rene riveste un ruolo centrale nella omeostasi dei vari organi e apparati dell'organismo. Il parenchima renale presenta barocettori e chemocettori che percepiscono le variazioni sistemiche di pressione e ossigeno nel sangue. L'ischemia e l'ipossia sistemica e intrarenale determinano una produzione renale di adenosina che attiva il sistema ortosimpatico attraverso le fibre nervose afferenti renali. Queste ultime stimolano i nuclei ortosimpatici centrali, incrementando la loro attività nelle fibre efferenti che stimolano i vari comparti dell'apparato cardio-vascolare con effetto ipertensivo. La percezione di ridotta perfusione ematica e di ipossia renale attraverso i recettori parenchimali attiva un «riflesso reno-renale» in cui la branca afferente del riflesso arriva ai nuclei ortosimpatici centrali da cui si diparte la branca efferente che invia stimoli ortosimpatici alle arteriole glomerulari, alla macula densa e ai segmenti del tubulo renale che effettuano l'handling del sodio, attraverso specifiche frequenze elettriche.

In condizioni fisiologiche di normalità, alterazioni perfusive e/o di ossigenazione tissutale renale vengono compensate dal rene agendo con meccanismo neuronale ortosimpatico in sede di filtrazione glomerulare, di riassorbimento tubulare di sodio e di attivazione della produzione di renina, realizzando una auto – regolazione nervosa, che si associa ai meccanismi di regolazione ormonale (angiotensina II', aldosterone, ADH, NO, PG). Le fibre nervose afferenti renali ai nuclei ortosimpatici centrali si associano alle analoghe fibre che provengono dai barocettori e chemocettori di altri comparti cardio-vascolari (glomo carotideo, glomo aortico etc.) e quindi nuclei ortosimpatici centrali generano impulsi che nel tempo non si limitano alla innervazione efferente delle varie componenti del parenchima renale, ma stimolano cuore, arterie e tutto l'apparato cardio-vascolare insieme a quanto viene segnalato dai recettori chimici e pressori sistemici, incrementando l'intera attività neuronale ortosimpatica dell'organismo. In presenza di danni anatomo – funzionali del parenchima renale, l'ipossia a carico dei nefroni danneggiati che ne deriva in modo diretto o indirettamente dalla ipertrofia compensatoria dei nefroni superstiti (fino a un vero e proprio «debito di ossigeno») aumenta questo riflesso reno – renale in un tentativo di compenso provocando nel tempo un incremento dell'intera attività neuronale ortosimpatica a carico dell'intero apparato cardio-vascolare. Tale condizione disfunzionale renale neuro-vegetativa si associa nel tempo ai meccanismi patogenetici renali più noti dell'ipertensione arteriosa, quali la sodio-ritenzione, l'ipervolemia e la vasocostrizione angiotensina II - dipendente. L'ormone «renalase», prodotto dal parenchima renale sotto forma di precursore «pro-renalase», che si attiva in risposta all'incremento dei livelli plasmatici delle catecolamine, inattivandole con meccanismo analogo a quello delle mono-ammino-ossidasi sinaptiche, compensa questi fenomeni ma solo in condizioni di funzione renale conservate. Nella malattia renale cronica allo stadio 3/b 4' e 5', la produzione di renalase si riduce e si ha un incremento imponente e incontrollabile dell'attività ortosimpatica, con alto rischio di danni coronarici e celebro-vascolari significativi e di ulteriori danni parenchimali renali, con conseguente peggioramento della malattia renale stessa.

Letture consigliate

1. Ec Kardt K. Lancet 382 : 158-169 (2013).
2. Katholi R.E. J. Hypertension 2 (4):349 -359 (1984).
3. Ciriello J. Curr. Hypertens. Rep. 4 (2):136-142 (2002).
4. Di Bona G.F. Am. J. Physiol. Integrative Comp. Physiol 279:R1917-R1924 (2000).
5. Johns E. J. Experimental Physiology 90 (2):163 – 168 (2004)
6. Koomans H.A. J. Am. Soc. Nephrol. mar 15 (3) : 524 – 537 (2004).
7. Samir Morcos Rafla, in "www.slideshare.net", (2013).
8. Kumagai H. Hypertension Res. (2011).
9. Xu J. J. Clin. Invest. may 115 (5) : 1275-1280 (2005).
10. Seon Ha Baek The Korean Journal of Internal Medicine nov 29 (2017).

Maurizio Mingarelli
Responsabile Sanitario Ambulatori
di Nefrologia Distrettuali
Azienda Sanitaria locale Bari

SUPPLEMENTAZIONE CON KETO-ACIDI ED AMINOACIDI ESSENZIALI NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA RENALE CRONICA (CKD) IN TRATTAMENTO CON DIETA IPOPROTEICA: NUOVE EVIDENZE IN LETTERATURA

È indubbio come l'incidenza e la prevalenza di malattia renale cronica terminale (ESRD, end-stage renal disease) abbiano conosciuto, nelle ultime due decadi, un'impennata ben superiore a quanto previsto nonostante il forte impegno nel contrastare i due fattori di rischio più importanti per la progressione della CKD: ipertensione arteriosa e diabete mellito. Risulta, quindi, ovvio come una delle sfide più impegnative, ed al contempo affascinanti, per il nefrologo sia quella di rallentare il più possibile l'evoluzione verso l'ESRD allo scopo anche di garantire una migliore qualità di vita ed un minore impatto sul quadro di salute generale del paziente affetto da CKD. Una delle strategie più efficaci in tal senso è offerta dalla dieta ipoproteica supplementata con preparazioni a base di keto-analoghi ed associata a restrizione dell'apporto sodico.

Nel momento in cui si decide una dieta a basso contenuto proteico (LPD, low protein diet), uno dei fattori da tenere in maggiore considerazione è rappresentato dall'aderenza del paziente alla terapia stessa, aderenza che rappresenta forse lo scopo principale del trattamento. Diversi studi hanno cercato di focalizzarsi su questo aspetto: uno di questi è quello del gruppo di Piccoli e coll i quali hanno sperimentato il ruolo di una LPD supplementata (SLPD, supplemented low protein diet) con ketoanaloghi (KA) ed aminoacidi essenziali (EAA). Nello studio, condotto su pazienti affetti da CKD in stadio 4 e 5 ovvero pazienti con CKD stadio 3 ma a rapida progressione ovvero ancora in pazienti con sindrome nefrosica, è stato valutato l'impatto di SLPD con introito giornaliero di 0.6 g di proteine/Kg/die. L'endpoint primario dello studio era rappresentato da un'aderenza al programma dietetico per un periodo di 6 mesi consecutivi. I risultati ottenuti indicavano come l'aderenza non fosse assolutamente valutabile a priori e come non vi fossero indicatori predittivi di aderenza continua al programma dietetico.

Uno studio successivo, dello stesso gruppo di ricercatori, ha valutato la compliance al trattamento dietetico in un gruppo di 185 pazienti sottoposti a SLPD (0.6 g/kg/die di proteine con l'aggiunta di una capsula di KA/EEA) vs 122 pazienti sottoposti ad LPD (0.6 g/kg/die) senza supplemento di KA/EAA. Dopo 6 mesi l'intake proteico medio era di 0.7 g/kg/die in entrambi i gruppi di pazienti. Nonostante un declino di eGFR al disotto di 15 ml/min, la dieta è stata continuata dal 59% dei pazienti dopo 6 mesi e dal 32% dopo 12 mesi con riduzione di albuminuria e del grado di acidosi. Entrambi i due regimi dietetici presentavano gli stessi costi in termini economici, elemento distintivo, in senso positivo, nei riguardi di un inizio precoce del trattamento dialitico (per valori di eGFR > 10 ml/min).

Un trial di fondamentale importanza dal punto di vista del ruolo della SLPD è stato quello condotto da Garneata e coll, i quali hanno condotto un trial randomizzato prospettico mettendo a confronto un regime dietetico vegetariano a bassissimo contenuto proteico (0.3 g/kg/die, VLPD, very low protein diet) supplementato con KA/EAA (SVLPD) con un altro a basso contenuto proteico (LPD, 0.6 g/kg/die) in pazienti non diabetici con eGFR < 30 ml/min. L'endpoint composito primario era rappresentato dall'inizio del trattamento dialitico ovvero da una riduzione del valore iniziale del GFR superiore al 50%.

La SVLPD è risultata essere associata ad un significativo rallentamento della progressione verso l'ESRD ed il trattamento dialitico e, in un periodo di follow-up di 15 mesi, solo il gruppo di pazienti assegnato al braccio SLVPD ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa dei livelli di azotemia e di fosforemia con un aumento di quelli di calcemia e bicarbonatemia a testimonianza del ruolo esercitato dalla supplementazione con KA/EAA.

La supplementazione con KA/EAA in pazienti gravide con CKD in trattamento con una LPD (0.6 – 0.8 g/kg/die di proteine) permette, inoltre, di prevenire uno stato di malnutrizione della gestante con la ridotta incidenza di nati con un peso corporeo inferiore all'età gestazionale.

Un ruolo di particolare importanza viene giocato dalla supplementazione con KA/EAA anche nei programmi di dialisi incrementale. In quei pazienti, inizialmente sottoposti a schemi di trattamento dialitico con frequenza bi-settimanale, la supplementazione con KA/EAA sembra essere in grado di ritardare la necessità di incremento della dose dialitica con relativo aumento della frequenza delle sedute settimanali. Le stesse evidenze sembrano essere valide anche nei pazienti che hanno iniziato il trattamento sostitutivo mediante dialisi peritoneale.

Infine, la supplementazione con KA/EAA è particolarmente vantaggiosa in quei pazienti, già sottoposti a trattamento dialitico, particolarmente predisposti alla dispersione proteica e, quindi, a malnutrizione calorico-proteica. In Paesi nei quali vi è un limitato accesso a farmaci quali i chelanti del fosforo, l'impiego di KA/EAA riesce, inoltre, a controllare l'eccesso di fosforemia contrastando gli effetti deleteri determinati dallo squilibrio dell'asse calcio-fosforo.

In definitiva l'impiego di diete a basso contenuto proteico (0.3 – 0.6 g/kg/die) comporta una serie di vantaggi sia nei pazienti affetti da CKD, nei quali riduce la proteinuria e ritarda la progressione verso l'ESRD, sia in coloro i quali sono già sottoposti a trattamento dialitico nei quali è presente un grado elevato di malnutrizione calorico-proteica.

Letture consigliate

1. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mirescu G. Ketoanalgue – supplemented vegetarian very low – protein diet and CKD progression. J Am SocNephrol 2016, 27 (7): 2164 – 76
2. Piccoli GB, Ferraresi M, Deagostini MC et al. Vegetarian low – protein diets supplemented with keto analogues: a niche for the few or an option for many ? Nephrol Dial Transplant 2013, 28: 2295-305

Luca Di Lullo
UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale Parodi Delfino, Colleferro

Nephrology @ Point of Care
N@PoC

I NUOVI FARMACI ANTIALDOSTERONICI

La migliore comprensione della patofisiologia della malattia renale cronica (CKD) ha portato in primo piano trattamenti mirati alla correzione dei mediatori dell'infiammazione e della fibrosi renale. Particolarmente promettente dal punto di vista concettuale è l'impiego degli antialdosteronici. L'aldosterone agisce tramite due vie: una via recettore dipendente, prevalente e meglio conosciuta e l'altra recettore indipendente. Il suo specifico recettore nucleare, il recettore dei mineralcorticoidi (MR) è espresso prevalentemente nel rene, cuore, vasi sanguigni e colon; esso contribuisce all'omeostasi dell'acqua, sodio e potassio attraverso le cellule epiteliali a livello del tubulo distale e del dotto collettore. Il rimodellamento miocardico e la fibrosi tubulo-interstiziale renale sono mediati dall'espressione del MR nei cardiomiociti, fibroblasti, endotelio vascolare e cellule muscolari lisce. È ampiamente dimostrato che il blocco farmacologico del MR ottenga benefici clinici in pazienti con scompenso cardiaco e CKD come evidenziato dallo studio RALES che ha dimostrato una riduzione del 30% della mortalità in pazienti con scompenso cardiaco severo (NYHA III-IV e frazione di eiezione <35%) trattati con basse dosi di Spironolattone (fino a 50 mg/die) rispetto al placebo, in aggiunta alla massimalizzazione della terapia gold standard (ACE-I e diuretico dell'ansa).
Per quanto riguarda la malattia renale cronica, la metanalisi di Bomback et al., ha considerato 15 studi che hanno valutato gli effetti su albuminuria, kaliemia e pressione arteriosa degli MRA (Spirolonattone ed Eplerenone) in aggiunta alla terapia ACE-I/ARB in pazienti con nefropatia protenurica diabetica e non diabetica. Gli studi con una durata dalle 8 settimane a un anno, evidenziavano una riduzione della proteinuria nei gruppi di trattamento dal 15% al 54% rispetto al valore basale, con un'incidenza di iperkaliemia del 5.5%. Gli autori quindi concludono che i dati analizzati forniscono una sufficiente evidenza per formulare l'ipotesi che il blocco dell'aldosterone rappresenti una strategia efficacie e sicura per il trattamento dei pazienti con CKD proteinurica che non rispondono completamente alla terapia con ACE-I/ARB.
Tuttavia il rischio di sviluppare iperkaliemia rappresenta una delle maggiori limitazioni di impiego degli MRA steroidei (tra cui spironolattone ed eplerenone); per tale motivo, si è proceduto verso la ricerca di nuovi MRA con maggiori indici terapeutici e meno effetti collaterali; ad oggi, questi sforzi hanno prodotto una nuova generazione di MRA non steroidei: Apararenone, Esaxerenone e Finerenone, rappresentando quest'ultimo la molecola in fase di studio più avanzata.
Finerenone è un MRA non-steroideo, facente parte della classe delle diidropiridine; ha un'ottima affinità per il MR, paragonabile a quella di Spironolattone, e pure un'ottima selettività (>500 volte maggiore per i MR rispetto agli altri MRA steroidei.
La molecola agisce come un antagonista "bulky passive" del MR, formando una protrusione che destabilizza il complesso ligando-recettore e impedisce il reclutamento di proteine co-regolatrici e la traslocazione nel nucleo, accelerando in questa maniera la degradazione del MR. La distribuzione a livello cardiaco e renale è bilanciata: questa caratteristica è probabilmente alla base del minor rischio di iperkaliemia della molecola che ottiene effetti cardioprotettivi a dosi già sicuramente efficace anche a wlivello renale, prevenendo probabilmente l'eccessivo blocco della dispersione urinaria del potassio.
Per quanto riguarda gli studi preclinici, nei ratti DOCA/Salt, l'utilizzo di Finerenone al dosaggio di 1 mg/Kg previene il danno funzionale e strutturale cardiaco e renale a prescindere dalla riduzione della pressione sistolica; Finerenone riduce inoltre l'ipertrofia cardiaca, i livelli di pro-BNP e proteinuria in modo più efficacie rispetto ad Eplerenone quando vengono paragonate dosi con effetti natriuretici equivalenti. Grune et al hanno inoltre studiato gli effetti di Finerenone paragonato ad Eplerenone sulla ipertrofia cardiaca in un modello murino, mostrando una differente espressione genica di troponina e pro-BNP e una significativa prevenzione dell'incremento della massa del ventricolo sinistro nel gruppo in trattamento con Finerenone.
I trial clinici pubblicati su questa molecola sono rappresentati dagli sudi ARTS. Lo studio di fase II ARTS, incentrato sulla sicurezza e tollerabilità del farmaco, in cui sono stati arruolati pazienti affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione <40%, CKD lieve-moderata con eGFR di 90-30 ml/min e potassiemia ≤4.8 mmol/L. nei pazienti in trattamento con finerenone è stato dimostrato un lieve incremento della potassiemia superiore rispetto a placebo ma inferiore rispetto a Spironolattone, con valori di potassio medi comunque all'interno del range di normalità ed eventi di iperkaliemia sono inferiori al gruppo con Spironolattone (1.5-7.8% vs 11.1%). Il miglior risultato in termini di safety corrispondeva ad un effetto antiproteinurico sovrapponibile.
L'ARTS HF è invece un studio di fase IIb con finalità di sicurezza, efficacia e ricerca del dosaggio, incentrato su una popolazione di 1066 soggetti con scompenso cardiaco. I criteri di arruolamento erano una frazione di eiezione <40%, diabete di tipo 2 e/o un eGFR di 60-30 ml/min. Vennero impiegati differenti dosaggi iniziali di Finerenone (da 2.5 a 15 mg/die), titolati dopo 30 giorni di trattamento da 5 mg/die a 20 mg/die se i livelli di potassio erano ≤5 mmol/L e confrontati anche con dosaggi titolati di Eplerenone. L'obiettivo primario dello studio era la riduzione del NT-proBNP, per cui Finerenone ha mostrato lo stesso livello di efficacia di Eplerenone, mentre per quanto riguarda il raggiungimento dell'endpoint composito di morte, ospedalizzazione per patologia cardiaca e peggioramento dello scompenso cardiaco, tutti i dosaggi di Finerenone superiori ai 2.5 mg/die si sono dimostrati superiori ad Eplerenone, con i migliori risultati ottenuti per il gruppo trattato con 10 mg/die titolato a 20 mg/die. L'iperkaliemia è stata sicuramente un evento raro nei pazienti trattati (4.3%), che hanno anche mostrato un minor incremento della potassiemia in termini assoluti rispetto ad eplerenone.
Lo studio ARTS-DN è un trial di fase IIb con finalità di sicurezza, efficacia e ricerca del dosaggio incentrato su una popolazione di nefropatici, disegnato per comparare rispetto al placebo diverse dosi di Finerenone in 823 soggetti con diabete mellito di tipo 2, proteinuria persistente (rapporto albumina-creatinina urinaria ≥30 mg/g), eGFR ≥30 ml/min, potassiemia ≤ 4.8 mmol/L e già in terapia con un bloccante del RAAS. I risultati hanno dimostrato che, dopo 90 giorni di trattamento, Finerenone riduceva i valori di UACR in maniera dose-dipendente, con una significativa riduzione tra il 21% e 38% nei gruppi di dosaggio da 7.5 a 20 mg/die rispetto al placebo. L'iperpotassiemia è stata riscontrata nell'1.8%. Il declino del eGFR è stato mediamente di 1.8, 2.6, 2.2 e 2.4 ml/min rispettivamente nei gruppi trattati con dosi di 7.5, 10, 15 e 20 mg/die di Finerenone rispetto al placebo, con effetto reversibile dopo 30 giorni dalla sospensione del farmaco. Modesti invece sono stati gli effetti sulla riduzione della pressione arteriosa, anche a fronte di dosi più elevate di farmaco. I risultati non univoci ottenuti sul controllo pressorio sono riconducibili alla incapacità di tali molecole di attraversare la barriera emato-encefalica e agire sui MR a livello centrale, considerati preponderanti nel controllo della pressione sanguigna.
Quest'ultimo aspetto è stato approfondito nello studio ABPM del ARTS-DN: un sottogruppo di 240 pazienti sono stati sottoposti ad un monitoraggio pressorio delle 24 ore della pressione arteriosa. Definendo come ipertensione mascherata (masked uncontrolled hypertension, MUCH) il rilievo di normali valori pressori in occasione del controllo ambulatoriale, ma ≥ 135/85 mmHg al risveglio e come ipertensione notturna valori ≥120/70 mmHg durante il sonno. I pazienti che in ambulatorio presentavano normali valori pressori si sono dimostrati affetti da MUCH e ipertensione notturna nel 52.2% e 76.5% dei casi. Dopo 90 giorni di trattamento con Finerenone a dosaggi di 10 e 20 mg/die e placebo, si è assistito ad una riduzione del 60%, 66.7% e 40% di MUCH e del 37.5%, 37.5% e 0% di ipertensione notturna.
Sono in corso degli studi multicentrici di fase III, randomizzati e controllati con placebo, (FIDELIO-DKD (NCT02540993) e FIGARO-DKD (NCT02545049)), che si prefiggono di accertare la sicurezza ed efficacia di Finerenone nella progressione della CKD in 4800 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e UACR >300mg/g, e nella riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare in 6400 soggetti con diabete mellito di tipo 2 e CKD con microalbuminuria. Entrambi gli studi sono ancora in fase di reclutamento, che dovrebbe compiersi entro Giugno 2018.
In conclusione, gli MRA, inibiscono l'azione pro-fibrotica dell'aldosterone a carico degli organi bersaglio, esplicando quindi un effetto protettivo a livello cardiaco e renale. (riduzione della mortalità nello scompenso cardiaco e di riduzione della proteinuria nella malattia renale cronica). Per via degli effetti collaterali, il più temuto dei quali è l'iperkaliemia, i MRA steroidei sono soggetti a sottoprescrizione; una nuova generazione di MRA non steroidei ha presentato in studi preclinici e clinici un miglior profilo di sicurezza, confermando i risultati in termini di efficacia: tali risultati meritano quindi l'interesse della comunità nefrologica nei confronti di questa classe di farmaci il cui utilizzo si preannuncia promettente nella popolazione dei pazienti nefropatici.

Letture consigliate

1. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghiade M, Filippatos G, Krum H, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. Eur Heart J. 2013;34(31):2453-63.
2. Ruilope LM, Nowack C, Bakris GL. Masked and Nocturnal Hypertension in the ARTS-DN ABPM Sub-Study with Finerenone. J Am Soc Hypertens. 2016;10 Suppl 1:e7.

PER I VOSTRI STAMPATI:
- COMMERCIALI
- EDITORIALI
- per EVENTI

aldo primerano
editrice tipografica srl

Sede Operativa:
00176 Roma - Via Ugo Niutta, 12
Tel. 062428352 - Fax 062411356
e-mail: aldo.primerano@yahoo.it
www.primerano-editore.it

CAPPUCCINO WITH CLAUDIO RONCO

CoreQuest Sagl

Gaetano La Manna
Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto,
Policlinico Universitario "S. Orsola", Bologna

IMPIEGO DI DULAGLUTIDE, UN AGONISTA RECETTORIALE DEL GLP-1, IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 2 CON DIFFERENTE GRADO DI COMPROMISSIONE DELLA FUNZIONALITÀ RENALE

Una delle caratteristiche chiave dello sviluppo del diabete di tipo 2 è la perdita della prima fase della risposta insulinica, che consiste nel rilascio di insulina mediato dal GLP-1 in risposta all'introduzione di cibo nell'organismo il GLP-1 è un ormone prodotto e liberato dalle cellule entero-endocrine L, distribuite in tutto l'intestino, rappresentando circa il 2 % delle cellule della cripte intestinali. Il GLP-1 raggiunge il pancreas e si lega ai recettori presenti sulle β-cellule determinando un rilascio di insulina dai granuli di deposito in maniera glucosio dipendente (ossia lo stimolo si amplifica se i livelli di glucosio sono elevati), consentendo il potenziamento della funzione β-cellulare ed inibendo la secrezione di glucagone. Svolge, infine, azioni sistemiche sinergiche ed integrate, quali un'azione inotropa positiva ed una azione natriuretica.

Gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RAs) sono farmaci che mimano gli effetti dell'ormone incretinico GLP-1 e che hanno come caratteristica principale quella di essere in grado di resistere alla degradazione provocata dall'enzima DPP-IV.

Gli agonisti recettoriali del GLP-1 sono piccole proteine (peptidi) e devono essere somministrati per via iniettiva. Il primo agonista recettoriale del GLP-1 immesso in commercio è stato l'exenatide, che va somministrato per via iniettiva due volte al giorno; le formulazioni successive di nuovi agonisti recettoriali del GLP-1 hanno portato allo sviluppo di farmaci con un'emivita più estesa, una durata d'azione più prolungata ed una conseguente minore frequenza di somministrazioni. Ad oggi pertanto possiamo distinguere GLP-1 RAs a breve durata di azione (exenatide e lixisenatide) ed a lunga durata di azione (liraglutide, exenatide LAR e dulaglutide).

Dulaglutide è l'ultimo GLP-1 RA ad essere stato immesso in commercio in Italia che presenta caratteristiche proprie che ne determina una serie di potenziali vantaggi rispetto alle altre molecole della classe. Dulaglutide è una molecola strutturata per avere un'alta omologia con il GLP-1 umano ed una frequenza di somministrazione settimanale. Dulaglutide è stata studiata in modo esteso tramite il programma clinico AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes), che consta di 10 studi di fase tre in cui ne è stata valutata l'efficacia e sicurezza. Negli studi AWARD da 1 a 6, per quanto riguarda la efficacia in termini di riduzione della HbA1c, Dulaglutide 1.5 mg è risultata superiore a tutti gli altri comparatori attivi. Dulaglutide è risultata, inoltre, efficace e rapida sia nel controllare la glicemia a digiuno che la glicemia post-prandiale, esercitando, al contempo, un effetto positivo sulla riduzione del peso corporeo. Per quanto riguarda la sicurezza, negli studi AWARD 1 - 6, gli episodi di ipoglicemia grave associati a Dulaglutide sono stati rari e generalmente correlati al tipo di terapia concomitante in uso.

Di particolare importanza in nefrologia è lo studio AWARD-7 che è un trial clinico randomizzato, multicentrico, in parallelo, della durata di 52 settimane, che ha valutato efficacia e sicurezza di due dosi di Dulaglutide rispetto ad insulina glargine in pazienti diabetici di tipo 2 e Malattia Renale Cronica in stadio 3A - 4

Sono stati arruolati pazienti diabetici di tipo 2 adulti con un eGFR <60 fino a ≥15 mL/min/1.73 m_2, un BMI di 23-45 kg/m_2, HbA1c ≥7.5% e ≤10.5%, in terapia con insulina in associazione a farmaci orali con/senza pramlintide oppure solo insulina prima dello screening. Il gruppo A (in terapia con insulina in associazione a farmaci orali con/senza pramlintide) ha avuto un periodo di screening/lead-in di 13 settimane, mentre il gruppo B (terapia con sola insulina) ha avuto un periodo di screening/lead-in di 3 settimane (dopo la randomizzazione, non sussisteva più la differenziazione tra gruppo A e B). La dose di insulina glargine è stata titolata per raggiungere un target di glicemia a digiuno tra 100 e 150 mg/dL, mentre le dosi di insulina lispro sono state titolate per raggiungere un target di glicemia pre-prandiale tra 120 e 180 mg/dL. Al basale i pazienti arruolati (576 in totale) presentavano un'età media di 64 anni, una durata di malattia di 17-18 anni, una HbA1c di 8.6% ed un BMI medio di 32-33 Kg/m2. La dose giornaliera totale di insulina andava da 56 a 59 UI/die; i pazienti avevano una storia di insufficienza renale cronica di stadio III-IV da 3.5/4 anni, con un e-GFR medio di 38 ml/min/1.73m_2 (la maggior parte dei pazienti presentavano un filtrato tra 45 e 30 ml/min/1.73m_2 o tra 30 e 15 ml/min/1.73m_2).

Obiettivo primario dello studio era di dimostrare la non-inferiorità di Dulaglutide rispetto ad insulina glargine nella riduzione dell'HbA1c dal basale alla settimana 26. Tale obiettivo è stato raggiunto da entrambi i dosaggi di Dulaglutide (1.5 mg e 0.75 mg), senza alcuna differenza tra i 3 bracci di trattamento nella percentuale di soggetti che raggiungono il target di HbA1c <7% e <8% a 26 settimane. In merito alla glicemia a digiuno, si è osservato un incremento con Dulaglutide a 26 settimane (+ 23.1 mg/dl con Dulaglutide 1.5 mg e +17.7 mg/dl con Dulaglutide 0.75 mg) rispetto ad una riduzione con insulina glargine (-19.1 mg/dl), con una differenza significativa in favore di glargine verso entrambi i dosaggi di dulaglutide. Per quanto riguarda il peso corporeo, invece, Dulaglutide, ad entrambi i dosaggi, ha confermato il suo effetto di riduzione rispetto ad un incremento nel braccio glargine (+1.1 Kg).

In merito alle ipoglicemie, il tasso e l'incidenza delle ipoglicemie totali, documentate, notturne e severe è risultato significativamente più basso con dulaglutide 1.5 mg rispetto ad insulina glargine (ed anche per dulaglutide 0.75 mg vs glargine, ad eccezione del tasso delle totali e dell'incidenza delle severe). Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità/sicurezza, gli eventi avversi riportati più frequentemente nei bracci Dulaglutide sono stati di natura gastrointestinale; non sono state osservate differenze tra i bracci nell'incidenza di pancreatiti acute aggiudicate o eventi cardiovascolari maggiori aggiudicati.

Lo studio ha anche valutato le modifiche della funzione renale in corso di trattamento con Dulaglutide e con insulina glargine.

Al basale, una consistente percentuale di pazienti presentava microalbuminuria (30≤UACR≤300) o macroalbuminuria (UACR>300) e la maggior parte dei soggetti presentavano un filtrato tra 45 e 30 ml/min/1.73m^2 o tra 30 e 15 ml/min/1.73m^2. La PA sistolica media era intorno ai 136-137 mmHg e quella diastolica media intorno ai 74-75 mmHg.

A 26 settimane, l'e-GFR è rimasto stabile con Dulaglutide, mentre si è significativamente ridotto con insulina glargine, in maniera maggiore rispetto ad entrambi i bracci Dulaglutide, sia quando considerato come valore assoluto che come percentuale di variazione dal basale. Questo effetto è apparso particolarmente evidente nei soggetti con macroalbuminuria al basale. L'UACR si è ridotto significativamente in tutti i bracci di trattamento, ma nel sottogruppo di soggetti con macroalbuminuria al basale tale riduzione è risultata significativamente maggiore con Dulaglutide 1.5 mg rispetto ad insulina glargine.

Dal punto di vista di sicurezza, non sono state osservate differenze significative tra i gruppi negli eventi renali aggiudicati, in outcome renali (aumento della creatinina ≥30% dal basale) o nei report di malattia renale in fase terminale (ESRD).

La valutazione a 52 settimane conferma il raggiungimento della non-inferiorità nei confronti di insulina glargine nella riduzione dell'HbA1c dal basale, con valori che rimangono abbastanza stabili tra le 26 e 52 settimane. Anche nell'osservazione dell'andamento nel tempo dell'HbA1c, si conferma un'efficacia costante di entrambe le dosi di Dulaglutide. La riduzione del peso corporeo con Dulaglutide è mantenuta tra le 26 e 52 settimane intorno ad un valore di circa 4 Kg. Si confermano anche la riduzione delle ipoglicemie (così come a 26 settimane) ed i dati tendenzialmente positivi sulla funzionalità renale. Non emergono segnali particolari rispetto alle 26 settimane nel profilo di tollerabilità e sicurezza.

In conclusione, in una popolazione diabetica particolarmente compromessa con insufficienza renale cronica di stadio III-IV, Dulaglutide ha dimostrato, rispetto ad insulina glargine, un compenso glicemico comparabile, con maggiore riduzione di peso corporeo e minori tassi di ipoglicemie, a fronte di un profilo di tollerabilità in linea con quello evidenziato nel Programma AWARD.

Inoltre Dulaglutide è risultata associata ad un minor declino della funzione renale rispetto ad insulina glargina in soggetti diabetici con insufficienza renale moderata e severa, effetto particolarmente evidente nei soggetti con macroalbuminuria al basale. Questi dati confermano dunque anche per Dulaglutide una azione di nefro-protezione dell'attività GLP 1 agonistica, così come già documentato in letteratura da altri studi. **Dulaglutide è stata approvata da AIFA per la somministrazione anche in pazienti con valori di eGFR compreso tra 15 e 30 ml/min /1.73 m_2.**

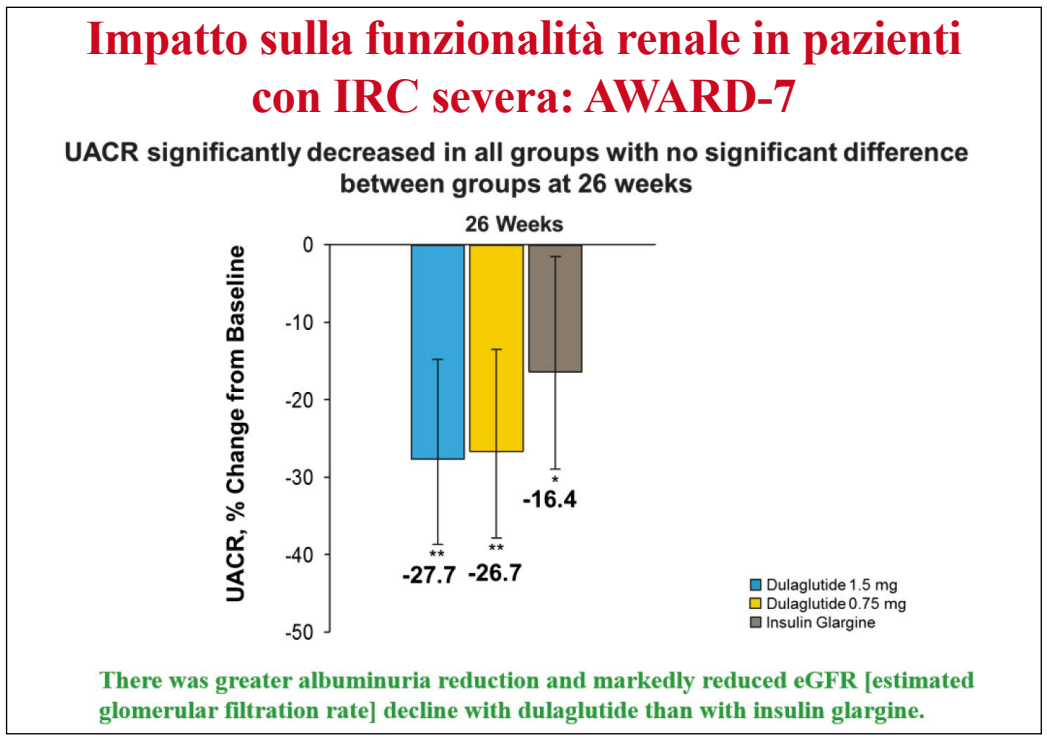


Fig. 2 – Impatto della terapia con Dulaglutide sull'escrzione urinaria di albumina.

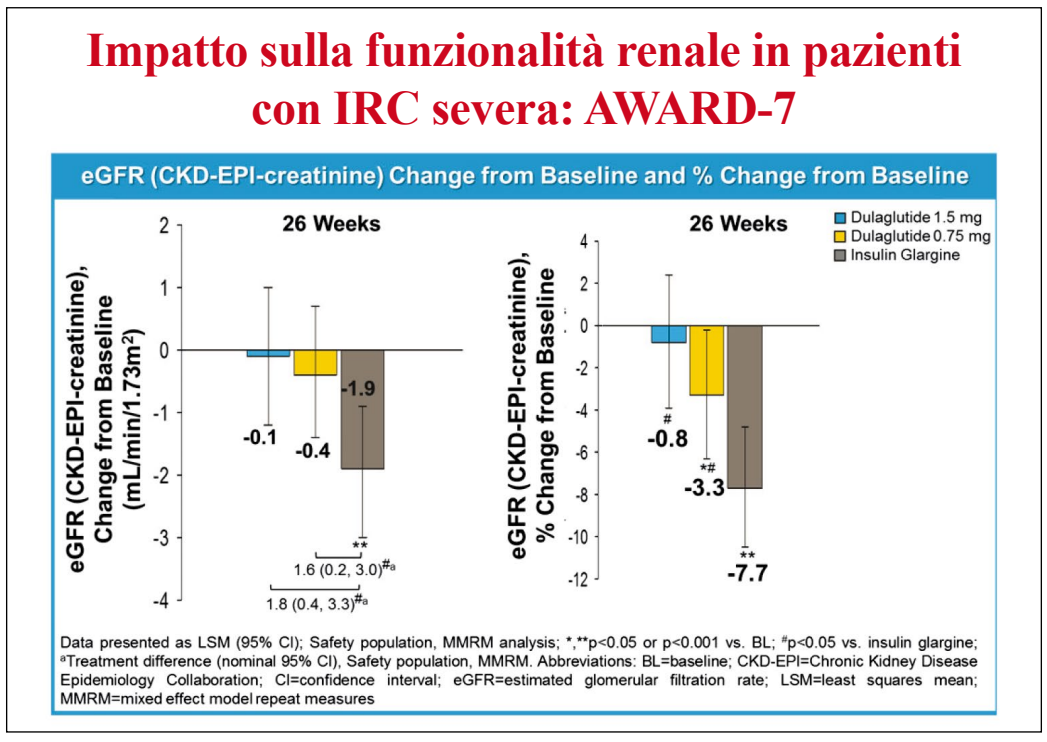


Fig. 1 – Impatto della terapia con Dulaglutide sul valore di eGFR.

Letture consigliate

1. AWARD 7 Dulaglutide Study, 53rd EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting 2017, Lisbon
2. Tuttle KR et al. Effects of once-weekly dulaglutide on kidney function in patients with type 2 diabetes in phase II and III clinical trial. Diabetes Obes Metab 2017; 19(3):436-441.
3. Muskiet MHA et al. GLP-1 and the Kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. Nat Rev Nephrol 2017 Oct;13(10):605-628.

Silvio Settembrini
UOAS Endocrinologia Diabetologia Malattie Metaboliche DS 26
UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale dei Pellegrini
ASL Napoli 1 Centro

CONOSCI IL TUO NUMERO: PERCHÉ LA CREATININA NON BASTA

Il controllo periodico dello stato di salute dei reni è un'azione utilissima a prevenire o accertare in tempo utile la presenza di una nefropatia. Nonostante i parametri per la diagnosi precoce siano molteplici e molto semplici da utilizzare, ancora oggi si tende a parlare con il paziente esclusivamente di **creatinina**.
Ciò secondo una logica legata ancora ad un approccio di range, come quello sfruttato, ad esempio, per la valutazione del rischio cardio-vascolare tramite la stima dei livelli di colesterolo.
Questo valore tuttavia non è sufficiente, da solo, ad accertare una patologia renale. In molti casi infatti, un dato normale non corrisponde ad una funzionalità ottimale. Nei social network molti pazienti continuano a parlare in termini di creatinina omettendo del tutto il valore del filtrato glomerulare ingenerando confusione e atteggiamenti errati e spesso controproducenti. Ancor di più nel sesso femminile dove, in moltissimi casi, una creatinina riportata normale corrisponde invece ad una riduzione del filtrato. Per questo motivo *conosci il tuo numero?* – Iniziativa e slogan rilasciati da già qualche hanno dalla *National Kidney Foundation ed affiliate* – cerca di mettere l'accento sull'importanza per i pazienti di entrare in possesso di altri dati relativi alla propria condizione renale.
Ad esempio, anche molti professionisti sanitari non nefrologi tendono a non sfruttare a pieno le potenzialità di alcune formule, e a non informare il proprio assistito della necessità di comprendere altri parametri legati alla funzione renale. È il caso del **filtrato glomerulare**.
Lo scopo di questo opuscolo in allegato, distribuito, grazie ai principali professionisti del settore nefrologico, a professionisti non nefrologi e ai pazienti, potrebbe migliorare molto la situazione innescando un processo di potenziamento delle conoscenze del paziente utile alla collaborazione più consapevole fra lo stesso ed il suo medico curante, prima e durante la diagnosi.

M. R. Miliani
Digital and Social Media strategist
Fondazione Italiana del Rene

Giuseppe Quintaliani
Segretario Fondazione Italiana del Rene

Fondazione Italiana del rene

Presidente A. Balducci
Segretario G. Quintaliani

Dona il tuo 5 per 1000 alla
Fondazione Italiana del Rene
CF 9421 6060 635

In Italia circa 2,5 milioni di persone hanno una Insufficienza renale, ma molti non lo sanno

Quando vi trovate a fare gli esami del sangue fate inserire anche **creatinina** e **albumina** nelle urine.
Servirà ad avere un campanello di allarme.
Se siete diabetici, ipertesi, obesi o sopra i 65 anni, allora effettuate periodicamente e regolarmente questi esami.
Servono a individuare precocemente la malattia renale e, nel caso, a prevenire il suo peggioramento.

Fondazione Italiana del Rene (FIR) http://www.fondazioneitalianadelrene.org/
Viale dell'Università, 11 - 00175 Roma – Italy
Tel.e Fax 06.4465270 (lunedì-venerdì, ore 9-17)
e-mail: contatti@fondazioneitalianadelrene.org
https://www.facebook.com/FondazioneItalianaDelRene/

Da un'idea di Giuseppe Quintaliani
Grafica ed editor Maria Rinaldi Milani

STANNO BENE I TUOI RENI?

Ogni giorno il rene filtra 170 litri di sangue producendo circa 1,5 litri di urina

Per capire sei tuoi reni stanno bene bastano due esami molto semplici:

La creatinina nel sangue

L'albumina nelle urine

Con questi esami il vostro medico o il nefrologo potranno stimare il valore del **Filtrato glomerulare** (FG), che ci dà una stima della funzione renale, in pratica una percentuale di quanto funzioni il nostro rene.
Sangue e/o albumina nelle urine possono essere segni precoci di malattia renale.
Albumina nelle urine è un segno di una malattia renale cronica che può progredire verso la insufficienza renale.

Conosci il tuo numero?

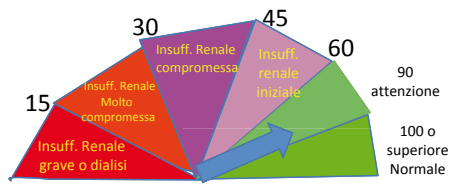
Per stimare la funzione renale il tuo medico può utilizzare alcune **formule**:

- **Cockroft e Gault** che però sovrastima molto se il paziente è obeso
- **MDRD**: non validata oltre i 65 anni ma spesso utilizzata anche perché ancora è molto diffusa
- **EPI**: più affidabile della MDRD
- **Cistatina C**: ultima arrivata, più precisa ma ancora costosa

Il sistema migliore è comunque quello della **clearance della creatinina** che però comporta la raccolta delle urine delle 24 ore. È necessario che la raccolta venga fatta bene per non inficiare i risultati.

Come raccogliere le urine delle 24 ore
Il contenitore non deve essere sterile, lo si può' comperare in un ferramenta ma deve essere graduato ai 50-100 cc come scala e contenere almeno 2500 cc. Prima della raccolta pulirlo e lavarlo ma risciacquarlo più volte solo con acqua.
Ecco come eseguire la raccolta:
1. La mattina del giorno in cui inizia la raccolta, appena alzato, getti via tutte le prime urine;
2. Da questo momento in poi, per tutto l'arco della giornata, fino alla mattina successiva, raccolga le urine in un contenitore ogni volta che deve recarsi in bagno. Nel caso in cui dovesse andare di intestino deve sempre prima urinare.
3.Terminata la raccolta, il contenitore deve essere portato prima possibile al laboratorio per gli esami richiesti dal medico.
In alternativa, può usare un contenitore graduato (con intervalli di almeno 100 ml - o cc) e quindi appuntare la quantitaà di urina totale. In questo caso, dopo aver agitato il contenitore, ne prelevi un campione e lo porti al laboratorio.

Un FG inferiore a 60 min/minper tre o più mesi indica una insufficienza renale.
Un FG anche sopra i 60 mil/min ma accompagnato dalla presenza di albumina nelle urine indica una malattia renale cronica.
In questi casi sarà opportuno consultare un **nefrologo**, il medico che si occupa di malattie renali.

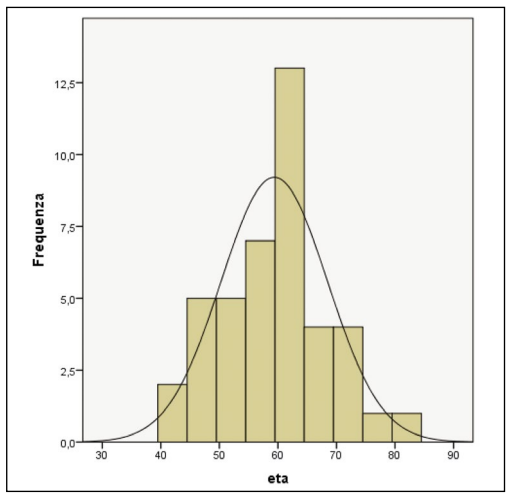


La malattia renale si divide in **6 stadi** a seconda del valore di filtrato glomerulare che, per motivi pratici, possiamo considerare uguale alla clearance. La presenza di albumina segnala un rischio maggiore di progressione.

http://www.fondazioneitalianadelrene.org/

3ª PUNTATA: IL T-TEST OSSERVAZIONI INDIPENDENTI

Nel numero precedente di questo magazine abbiamo descritto i concetti di errore standard (ES) e di intervallo di confidenza al 95% (IC al 95%) ed abbiamo specificato che trattasi di due aspetti relativi alla statistica inferenziale (cioè a quella parte della statistica che include gli indici ed i test che servono per la verifica delle ipotesi). Il T-Test per osservazioni indipendenti è un test statistico parametrico che rappresenta un caposaldo dell'inferenza statistica. Tale test assume che la distribuzione della variabile continua da confrontare tra due gruppi, fra loro indipendenti, ha una distribuzione normale. Supponiamo di disporre di un campione di 42 pazienti con malattia renale cronica (23 Uomini e 19 Donne). Di ciascun paziente disponiamo dell'età (vedi tabella 1).
L'obiettivo della nostra analisi è quello di paragonare la media dell'età tra uomini e donne e di verificare se tale differenza è statisticamente significativa. Per prima cosa dobbiamo verificare che l'età abbia una distribuzione normale. Per fare questo dobbiamo costruire l'istogramma dell'età, cioè un grafico che descrive la frequenza dei valori di una variabile continua che ricadono in specifici intervalli.
Come è evidente dal grafico, la distribuzione dell'età, anche considerando la relativamente ridotta numerosità del campione, è abbastanza normale. A questo punto possiamo calcolare la media e la deviazione standard dell'età sia nelle donne che negli uomini. Le donne hanno un'età media di 58.3 anni (DS: 8.2 anni) mentre gli uomini hanno un'età media di 60.3 anni (DS: 9.9 anni) (vedi tabella).



	A	B
1	Età (anni)	Sesso
2	48	Donna
3	45	Uomo
4	52	Uomo
5	53	Donna
6	42	Donna
7	43	Uomo
8	47	Uomo
9	48	Uomo
10	48	Uomo
11	50	Donna
12	52	Uomo
13	55	Donna
14	55	Donna
15	57	Donna
16	57	Donna
17	58	Donna
18	57	Donna
19	58	Donna
20	60	Uomo
21	61	Donna
22	61	Uomo
23	62	Uomo
24	63	Uomo
25	64	Uomo
26	65	Donna
27	61	Uomo
28	63	Uomo
29	66	Uomo
30	67	Uomo
31	68	Donna
32	70	Donna
33	70	Uomo
34	70	Uomo
35	71	Uomo
36	63	Donna
37	62	Uomo
38	52	Donna
39	63	Uomo
40	64	Uomo
41	84	Uomo
42	77	Donna
43	62	Donna

Tab. 1

	Genere	N	Media	Deviazione standard
eta	Donne	19	58,32	8,179
	Uomini	23	60,26	9,882

La differenza di età tra uomini e donne risulta di circa 2 anni (più precisamente 1.9 anni). Per verificare se tale differenza sia statisticamente significativa è necessario ricorrere al T-Test per osservazioni indipendenti. Un passaggio fondamentale è quello di calcolare l'errore standard della differenza (è un valore che fornisce direttamente un qualsiasi software di statistica – vedi ultima colonna tabella sottostante – ed è comunque calcolabile sulla base di quanto descritto nel precedente numero di questo magazine).
Successivamente bisogna calcolare il valore del t di Student che è pari al rapporto tra la differenza media osservata (-1.945 anni) e l'errore standard della differenza (± 2.787 anni).

t di Student= -1.945/± 2.787=0.698

A questo valore di t di Student corrisponde in apposite tabelle disponibili sul web (o in qualsiasi testo di statistica) un valore di P (cioè di significatività statistica) pari a 0.489. **Il valore della P è chiaramente dipendente dai gradi di libertà (40 nel nostro caso), argomento questo che sarà oggetto di approfondimento in un articolo del prossimo numero di questo magazine. Poiché il valore di P (0.489) è superiore alla soglia convenzionale di 0.05 si può concludere che la differenza di età osservata tra i due sessi nel campione esaminato non è statisticamente significativa.**

Giovanni Tripepi
Istituto di Fisiologia Clinica
Centro Nazionale Ricerche,
Sezione di Reggio Calabria

Test campioni indipendenti

	Test t per l'eguaglianza delle medie				
	t	Gradi di libertà	P	Differenza media	Errore standard della differenza
eta	+/- 0,697942	40,000	,489	-1,945	+/-2,786879

EFFICACIA E SICUREZZA DI DIVERSI DOSAGGI DI RIVAROXABAN IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE IN PARTICOLARI POPOLAZIONI DI PAZIENTI

Gli anticoagulanti orali diretti non vitamina K – dipendenti (NOACs) hanno indubbiamente rappresentato un punto di svolta per il trattamento profilattico degli eventi trombotici nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV). Nell'ambito delle quattro diverse molecole, Rivaroxaban si è connotato sin da subito per un buon rapporto tra efficacia e sicurezza sia negli studi registrativi sia, soprattutto, negli studi di real world.

Come nel caso degli altri NOACs, non tutti i dosaggi di Rivaroxaban sono disponibili nei diversi Paesi con evidenti differenze soprattutto per quanto riguarda i Paesi orientali. Lo studio che prenderemo in esame in questo breve editoriale si riferisce a quello pubblicato su Nature/Scientific Reports nello scorso mese di Febbraio.

I dati provengono da un'ampia coorte di pazienti asiatici (circa 24000) con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di diversi dosaggi di Rivaroxaban (20, 15 e 10 mg in mono somministrazione giornaliera come da linee guida EHRA/ESC 2016) rispetto al warfarin.

Come è, infatti, già evidente dalla letteratura scientifica, l'efficacia e la sicurezza di questo inibitore diretto del fattore Xa sono ottimamente provate ma, sempre allo stato attuale, ci sono alcune sottopopolazioni di pazienti, quali quelli asiatici, per le quali i dati attualmente disponibili non sono conclusivi.

Se lo studio J – ROCKET AF condotto nella popolazione giapponese con un dosaggio di Rivaroxaban pari a 15 mg/die ha permesso di affermare la pari efficacia di tale dosaggio rispetto al warfarin nella prevenzione degli episodi di tromboembolismo sistemico e di stroke ischemico, lo stesso non è stato possibile affermare per il sottogruppo di pazienti appartenenti all'area dell'est asiatico e compresa nello studio registrativo ROCKET – AF.

È indubbio che la popolazione asiatica presenti delle caratteristiche peculiari: ad esempio, i pazienti asiatici presentano una minore incidenza di FA rispetto alle popolazioni occidentali ma, al contempo, hanno un rischio maggiore di stroke ischemico ed una maggiore sensibilità agli effetti del warfarin con una maggiore incidenza di eventi emorragici legati alla terapia dicumarolica.

Diventa, quindi, fondamentale andare a vedere, con uno studio ad hoc, cosa succede in un subset di pazienti particolare che viene sottoposto a terapia anticoagulante; quello di Huang HY e coll è uno studio di coorte retrospettivo che ha incluso pazienti "naive" affetti da FANV ed in terapia con warfarin ovvero Rivaroxaban dal 01/06/2012 al 31/12/2015 (sono stati esclusi dallo studio tutti i pazienti portatori di valvole cardiache artificiali, i pazienti neoplastici e coloro i quali hanno iniziato il trattamento dialitico almeno 12 mesi rispetto alla data di arruolamento).

I profili di efficacia (episodi di stroke ischemico, di tromboembolismo venoso sistemico ovvero di TIA) e di sicurezza (episodi di emorragia intracranica, sanguinamento gastrointestinale ovvero altre tipologie di sanguinamento). Dal punto di vista statistico, il modello di Cox è stato applicato per valutare la relazione tra trattamento anticoagulante ed outcomes di efficacia/sicurezza e sono state effettuate analisi dei sottogruppi di pazienti sia per quanto concerne il dosaggio di Rivaroxaban (20, 15 ovvero 10 mg/die), sia per l'età

Il periodo medio di follow – up è stato di 0.96 anni per il gruppo trattato con Rivaroxaban e di 1.18 anni per il gruppo trattato con warfarin e i risultati sono stati indubbiamente positivi per quel che riguarda gli outcomes clinici prefissati.

In generale, Rivaroxaban è risultato superiore al warfarin riguardo a outcomes globali di efficacia e di sicurezza presentando, inoltre, un significativo decremento del rischio di episodi tromboembolici (VTE) sistemici e una percentuale paragonabile di rischio per stroke ischemico, TIA e sanguinamenti maggiori (Tabella 1)

	Eventi (N)		Incidenza per 100 individui/anno (IC 95%)			
	Warfarin (N = 9.637)	**Rivaroxaban (N = 9.637)**	**Warfarin (N = 9.637)**	**Rivaroxaban (N = 9.637)**	**HR (IC 95%)**	***p value***
"Outcome composito di efficacia	317	201	2.79 (2.76 – 2.83)	2.54 (2.5 – 2.6)	0.79 (0.66 – 0.94)	0.01
Stroke ischemico	222	140	1.96 – 19.3 – 1.98	1.77 (1.74 – 1.80)	0.80 (0.65 – 1.00)	0.05
TIA	60	44	0.53 (0.52 – 0.54)	0.56 (0.54 – 0.57)	0.90 (0.61 – 1.34)	0.61
VTE	35	17	0.31 (0.30 – 0.32)	0.21 (0.20 – 0.22)	0.51 (0.29 – 0.92)	0.02
Outcome composito di sicurezza	421	273	3.70 (3.67 – 3.74)	3.46 (3.42 – 3.50)	0.83 (0.71 – 0.97)	0.02
Emorragia intracranica	88	32	0.77 (0.76 – 0.79)	0.41 (0.39 – 0.42)	0.48 (0.32 – 0.72)	< 0.001
Emorragie Gastrointestinali	186	135	1.63 (1.61 – 1.66)	1.71 (1.68 – 1.74)	0.93 (0.74 – 1.17)	0.54
Altri sanguinamenti	147	106	1.29 (1.27 – 1.31)	1.34 (1.32 – 1.37)	0.91 (0.71 – 1.17)	0.47
Legenda: TIA (Attacco ischemico transitorio), VTE (Tromboembolismo venoso).						

Tab. 1 – Numero di eventi, tasso di incidenza ed Hazard Ratio (HR) di confronto tra gruppo di pazienti trattati con Rivaroxaban ovvero Warfarin.

HR (IC 95%) ***p value***	**Rivaroxaban 20 mg (N = 1.509)**	**Rivaroxaban 15 mg (N = 5.996)**	**Rivaroxaban 10 mg (N = 3104)**
Stroke ischemico	0.48 (0.29-0.80)	0.69 (0.53-0.90)	0.77 (0.52-1.13)
	0.005	0.005	0.17
TIA	0.36 (0.13-1.00)	1.08 (0.66-1.79)	1.23 (0.62-2.44)
	0.05	0.76	
VTE	0.19 (0.02-1.58)	0.46 (0.23-1.03)	0.81 (0.30-2.16)
	0.12	0.06)	0.67
ICH	0.24 (0.07-0.84)	0.36 (0.21-0.62)	0.87 (0.44-1.73)
	0.02	< 0.001	0.69
Emorragie Gastrointestinali	0.47 (0.24-0.90)	1.00 (0.76-1.31)	1.19 (0.78-1.80)
	0.02	0.98	0.42
Altre emorragie	1.26 (0.65-2.45)	0.80 (0.59-1.08)	0.69 (0.44-1.10)
	0.49	0.14	0.12
Legenda: TIA (Attacco ischemico transitorio), ICH (Emorragia intracranica), VTE (Tromboembolismo venoso)			

Tab. 2 – Hazard ratio di confronto tra efficacia e sicurezza di diversi dosaggi di Rivaroxaban.

Dati ancora più interessanti emergono nel momento in cui i pazienti vengono stratificati in tre gruppi rispetto ai dosaggi di Rivaroxaban assunti (20, 15 ovvero 10 mg/die): appare evidente come i dosaggi di Rivaraxoban di 20 ovvero 15 mg/die si associno, in maniera statisticamente significativa, ad un rischio minore di stroke ischemico ed emorragia intracranica. Inoltre, il dosaggio di 20 mg/die si associa anche ad un rischio minore di sanguinamento a livello del tratto gastrointestinale (Tabella 2)

Al contrario, il dosaggio di 10 mg/die non presenta significative differenze, in termini di outcomes di efficacia e sicurezza, rispetto a quanto osservato nel gruppo di pazienti trattato con warfarin.

Ulteriore dato da sottolineare è quello ricavato dai sottogruppi di pazienti divisi per età; considerando il rischio di stroke ischemico, ovvero di emorragia intracranica, il trattamento con Rivaroxaban ha presentato un rischio inferiore per entrambe le condizioni cliniche sia nel gruppo di pazienti over 65 sia in quello over 80.

Rivaroxaban è risultato, inoltre, significativamente superiore al warfarin per quanto concerne il rischio di episodi di tromboembolismo venoso sistemico ma solo nel gruppo di pazienti over 65.

Il lavoro di Huang HY è il primo studio osservazionale effettuato su una popolazione di pazienti asiatici in grado di evidenziare gli outcomes clinici di efficacia/sicurezza in una coorte numericamente significativa di soggetti sottoposti a trattamento con Rivaroxaban.

Dai dati raccolti, emerge chiaramente come Rivaroxaban sia superiore al warfarin in termini di sicurezza ed efficacia con evidente riduzione del rischio di episodi tromboembolici sistemici e di emorragie intracraniche; inoltre, il dosaggio superiore a 15 mg/die si associa ad una significativa riduzione dell'incidenza di stroke ischemico.

In aggiunta, il rischio di sanguinamento gastrointestinale si riduce in maniera statisticamente significativa nei pazienti che assumono un dosaggio del farmaco di 20 mg/die ad ulteriore prova del fatto che i dosaggi ridotti vanno impiegati laddove strettamente necessario (vedi compromissione significativa della funzionalità renale con eGFR < 50 ml/min).

Ad ulteriore conferma della validità della terapia con Rivaroxaban va rilevato come i pazienti del gruppo trattato con i diversi dosaggi della suddetta molecola fossero quelli a più alto grado di complessità rispetto al gruppo trattato con warfarin: età più avanzata, anamnesi positiva per episodi tromboembolici ed ipertensione arteriosa, punteggio CHA2DS2VASc più elevato.

In merito all'efficacia della terapia con Rivaroxaban appare evidente come la risposta sia evidentemente dose – correlata: aumentando il dosaggio del farmaco dai 10 ai 20 mg, il rischio di stroke ischemico, così come quello di ictus emorragico, scende drasticamente.

Nel gruppo Rivaroxaban si assiste, inoltre, ad una evidente riduzione del rischio di eventi tromboembolici, così come già confermato da altri trials clinici già presenti in letteratura.

Tornando agli outcomes di sicurezza, si rimarca la ridotta incidenza di emorragie intracraniche e di sanguinamenti gastrointestinali nei pazienti trattati con Rivaroxaban, soprattutto in coloro i quali assumevano un dosaggio di 20 mg/die, fattore probabilmente anche interpretabile sulla base delle caratteristiche cliniche di pazienti assegnati ai diversi gruppi di dosaggio (il gruppo dei pazienti trattati con 20 mg/die era quello composti da soggetti con un ridotto numero di comorbidità e minor rischio di sanguinamento).

In conclusione, è possibile affermare come, anche in una popolazione particolare come quella presa in esame dallo studio sopradescritto, il trattamento con Rivaroxaban si associ ad un rischio ridotto di tromboembolismo sistemico e di emorragie intracraniche rispetto alla terapia con warfarin nei pazienti con FANV.

Inoltre, per dosaggi superiori ai 20 mg/die, Rivaroxaban si associa, in maniera statisticamente significativa, con un rischio minore di stroke ischemico anche nella popolazione over 65 ad ulteriore testimonianza di un ottimo profilo di efficacia/sicurezza

Letture consigliate

1. Hsin-Yi Huang, Shin – Yi Lin, Shou – Hsia Cheng, CHI – Chuan Wang. Effectiveness and safety of different rivaroxaban dosage regimens in patients with non valvular atrial fibrillation: a nationwide, population-based cohort study. Scientific Reports 2018 8:3451
2. Coleman CI, Turpie AGG, Bunz TJ, Beyer-Westendorf J. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients with Venous Thromboembolism. Am J Med. 2018 Mar 8. pii: S0002-9343(18)30202-X

Luca Di Lullo
UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale Parodi Delfino, Colleferro

CARDIONEFRO MAGAZINE

DIRETTORE RESPONSABILE: Aldo Primerano

RESPONSABILI SCIENTIFICI: Luca Di Lullo, Vincenzo Barbera, Antonio Bellasi

COMITATO DI REDAZIONE: Vincenzo Barbera, Antonio Bellasi, Antonio De Pascalis, Luca Di Lullo, Antonio Granata, Francesca Santoboni

© APET - Roma - Tel. 062428352

Anno 2° - n. 1 - Gennaio/Aprile 2018 - Registrazione Tribunale di Roma n. 98 del 21.06.2017

Finito di stampare il ?? aprile 2018 da VF Press - Roma - tipi.vfp@gmail.com