Anno 2° - n. 2 - Maggio/Agosto 2018

CARDIONEFRO MAGAZINE

IN QUESTO NUMERO...

TRPV1 e Capsaicina: nuove strategie terapeutiche 2

Il ruolo dell'acido folico nella prevenzione del primo Ictus..... 3

Aferesi terapeutica in cardionefrologia nuove evidenze dal 55° Congresso ERA-EDTA 3

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

Nuovi scenari nell'iperparatiroidismo secondario: Etelcalcetide. Position paper dei nefrologi lombardi..... 4

Outcome nei pazienti trattati con ticagrelor versus clopidogrel dopo infarto miocardico acuto stratificati in base alla funzionalità renale.... 5

Dapaglifozin: nuove evidenze dallo studio DECLARE-TIMI 58?..... 5

Incidenza di AKI in pazienti trattati con Dabigatran: ancora un punto a favore degli anticoagulanti orali diretti 6

CORSO DI STATISTICA MEDICA
Il test del chi quadro 6

La gestione pratica dei nuovi anticoagulanti orali diretti: l'importanza delle interazioni farmacologiche nella scelta della terapia 7

Stato infiammatorio cronico, aterosclerosi e malattia renale cronica (CKD): evidenze dallo studio CANTOS..... 8

Diuretici simil-tiazidici (ad es. Indapamide) Vs diuretici tiazidici (hctz): i diuretici sono tutti uguali?..... 9

Nuove soluzioni naturali per il trattamento delle dislipidemie 10

NOVITÀ DAL WEB..... 10

Cardiopatia ischemica cronica e malattia renale: il ruolo della Ranolazina 11

Un nuovo modello matematico per la gestione dell'acidosi metabolica nei pazienti in trattamento emodialitico: mH^+ mobilization model 12

DALLA PARTE DEL PAZIENTE
L'assunzione di liquidi in dialisi: consigli pratici per i pazienti..... 12

L'impiego dei farmaci antidiabetici nel paziente con diabete tipo 2 ed insufficienza renale: quali nuove opportunità? 13

CORSO PRATICO DI LETTURA ED INTERPRETAZIONE DELL'ESAME EMOGASANALITICO
Errori più comuni durante la fase pre-analitica..... 14

Ci sono nefrologi sul pianeta ferro?..... 14

Studio delle alterazioni genetiche, per la malattia di Fabry, in pazienti con danno renale allo stadio terminale, provenienti da un'area del sud Italia 15

EDITORIALE

CARDIONEFRO MAGAZINE ALLARGA I SUOI ORIZZONTI SUL WEB E NON SOLO…

Gentili lettrici e lettori, siamo giunti al secondo editoriale del 2018 e con grande soddisfazione possiamo confermare i numeri del nostro/vostro periodico di informazione cardionefrologica.
Dal 2018 il Magazine è online sul portale istituzionale della Società Italiana di Nefrologia per essere scaricabile gratuitamente da tutti i soci SIN; questo fatto ci offre la possibilità di offrire la nostra "creatura" ad un pubblico sempre più numeroso.
Le novità non si fermano certamente qui in quanto, come leggerete nelle pagine successive, vi renderete conto di come l'offerta, in termini di contenuti, sia sempre più variegata.
In questo numero si parlerà di aferesi terapeutica, una possibilità in più per diverse condizioni patologiche in ambito cardionefrologico a partire dalle forme familiari di ipercolesterolemia.
Vi invitiamo, inoltre, a leggere con attenzione le novità che giungono dal mondo degli anticoagulanti orali diretti e da quello della diabetologia laddove i nuovi ipoglicemizzanti orali si stanno rivelando sempre più molecole "multitasking".
Le rubriche fisse continuano arricchite da spunti sempre più interessanti per la pratica clinica quotidiana mentre possiamo orgogliosamente segnalare l'articolo, in ultima di copertina, nel quale commentiamo, tra l'altro, un recente articolo, pubblicato su Journal of Nephrology, ad opera di molti dei componenti dell'attuale GdS di Cardionefrologia della SIN.
Ci fa, inoltre, piacere segnalare l'ufficializzazione del gemellaggio tra il nostro gruppo e quello della Società Americana di Cardionefrologia che ci consentirà, nei prossimi numeri, di avere ulteriori articoli a firma dei nostri Colleghi d'oltreoceano.
Infine, CardioNefro Magazine approderà sui portali istituzionali di altre Società Scientifiche nazionali entro la fine del 2018 coerentemente con la nostra filosofia che vuole creare un ponte tra la nefrologia e diverse altre branche specialistiche (non solo la cardiologia).
Il programma del prossimo Congresso Internazionale di Cardionefrologia prevederà, infatti, diverse sessioni congiunte con altre Società Scientifiche, nazionali ed internazionali con grande soddisfazione da parte di chi scrive.
A questo punto, come al solito, vi invitiamo a leggere il secondo numero dell'anno e a seguirci sui nostri canali ufficiali (www.fenicia-events.eu e pagina Facebook del Gruppo di Studio di Cardionefrologia) per tenere sotto controllo tutte le nostre iniziative che culmineranno nel grande evento del 12-14 Marzo 2019.
E già che ci siamo … Buona estate a tutti.

BAYER

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

Antonio Bellasi
Department of Research, Innovation, Brand Reputation, Ospedale di Bergamo
ASST Papa Giovanni XXIII

Boehringer Ingelheim

IL PUNTO DI VISTA

DALLA TERAPIA DI SUPPORTO MULTI-ORGANO (MOST) AL SUPPORTO D'ORGANO CON TECNICHE EXTRACORPOREE (ECOS) IN PAZIENTI CRITICI: UNA NUOVA VISIONE DELLA CRITICAL CARE NEPHROLOGY

Come ampiamente risaputo, la gestione del paziente in area critica sta diventando man mano sempre più complessa per il costante aumento dell'età media dei pazienti ricoverati e delle comorbidità ad essa correlate.
È altrettanto vero come diversi organi ed apparati siano coinvolti nel paziente "critico" e, spesso e volentieri, l'iniziale coinvolgimento di un organo/apparato conduce al progressivo deterioramento funzionale di diversi altri (MODS/MOFS: multiple organ dysfunction/failure syndrome).
In questo senso, l'esempio più eclatante è quello offerto dalla sepsi ovvero dal danno renale acuto (AKI), due condizioni nelle quali il coinvolgimento sistemico è particolarmente imponente e significativo.
In questo genere di patologie, gli eventi iniziali danno luogo ad un circolo vizioso che culminano, da un lato, in un crescendo di interazioni di tipo negativo tra i vari organi/apparati coinvolti e, dall'altro, conducono ad un peggioramento progressivo della sindrome clinica.
È il caso della sindrome cardio-renale (CRS), condizione clinica nella quale multiple tipologie di interazioni di tipo bidirezionale cuore-rene possono dar luogo a cinque diverse sindromi cliniche nella quali il primum movens ed i meccanismi fisiopatologici possono essere diversi: dalle alterazioni dell'emodinamica cardiovascolare alla iatrogenesi, dalle alterazioni di tipo neuro-ormonale al danno d'organo mediato a livello del sistema immunitario.
Altre condizioni cliniche simili sono quelle che originano a livello polmonare (sia forme acute che croniche) e possono condurre ad AKI ovvero ad un'accelerazione della malattia renale cronica.
I pazienti ricoverati in terapia intensiva, nel contesto di una MODS, possono sviluppare una grave insufficienza epatica dalla quale può derivare l'interessamento polmonare, renale ed encefalico.
La stessa AKI è spesso una temibile complicanza di una sindrome epato-renale ed è associata ad un incremento esponenziale della mortalità e della morbidità.
Un altro esempio di malattia multi-organo è quello che riguarda eventuali interazioni negative tra rene ed intestino dovute alla distruzione della barriera microbiotica intestinale: il risultato è l'instaurarsi di una condizione di infiammazione sistemica, AKI, progressione di una pre-esistente condizione di CKD ed incremento del rischio cardiovascolare.
Fatte le debite premesse, è giusto entrare nel merito del titolo del nostro editoriale: MOST (multiple organ support therapy) ovvero ECOS (extracorporeal organ support)?
Indubbiamente i pazienti ricoverati in area critica richiedono un approccio terapeutico particolarmente articolato che include sia terapie farmacologiche che specifiche strategie di supporto multi-organo che devono essere integrate in maniera tale da garantire l'adeguata perfusione di tutti gli organi coinvolti (di qui il termine MOST).
MOST include l'ossigenazione ed il supporto ventilatorio (ventilazione meccanica invasiva e non invasiva), l'ossigenazione extracorporea veno-venosa delle membrane cellulari (ECMO), la rimozione extracorporea del diossido

(continua a pagina 2)

RIVAROXABAN E MALATTIA RENALE CRONICA: UN MATRIMONIO PERFETTO?

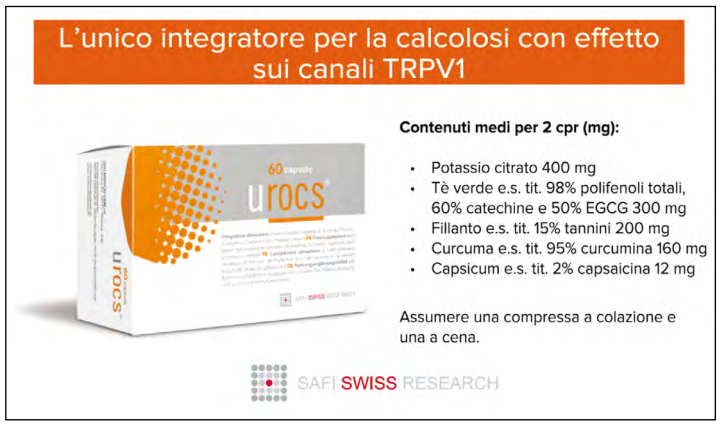
(a pagina 16)

TRPV1 E CAPSAICINA: NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

TRPV1, noto come il recettore del caldo, è un canale che permette il passaggio di ioni carichi positivamente ed è espresso nella membrana plasmatica di molti tipi cellulari (cellule endoteliali, urotelio, cheratinociti), tra cui una sottopopolazione di neuroni sensoriali primari con funzione nocicettiva. Questa popolazione di cellule nervose è caratterizzata da un diametro molto sottile (1-5 µm) ed è responsabile della trasmissione lenta (l'impulso elettrico viaggia ad una velocità di 2 - 20 m/sec) ed è ricca di neuropeptide che vengono rilasciati sia a livello periferico che nel sistema nervoso centrale (funzione afferente ed efferente).

Il canale TRPV1 può essere attivato da temperature nocive (superiori ai 40 °C), pH acido e vari agonisti endogeni (anandamide, N-oleil-dopamina, N-arachidonoil-dopamina), ma esistono anche degli attivatori esogeni caratterizzati da un gruppo vanilloide nella loro struttura molecolare. Il principale agonista esogeno del TRPV1 è la capsaicina, ovvero la molecola responsabile della piccantezza del peperoncino.

La capsaicina ha trovato impiego terapeutico grazie al suo effetto sulle fibre sensoriali primarie TRPV1-positive: il legame iniziale tra TRPV1 e capsaicina determina l'ingresso a cascata di ioni calcio nella cellula nervosa; questo crea un potenziale d'azione che promuove un rilascio iniziale di neuropeptidi sui neuroni secondari presenti nel midollo, i quali trasportano il segnale fino alla corteccia dove viene tradotto nella sensazione iniziale di bruciore/calore. Questa prima fase è seguita da uno stato refrattario, conosciuto anche come desensibilizzazione, durante il quale le cellule non trasmettono più lo stimolo doloroso. L'esposizione ad elevate quantità di capsaicina ovvero a costanti applicazioni di bassi dosaggi di capsaicina generano desensibilizzazione: una volta raggiunto il reticolo endoplasmatico essa induce il rilascio di calcio, mentre sui mitocondri altera il trasporto degli elettroni per la respirazione cellulare. L'elevata concentrazione di calcio a livello intracellulare produce la depolimerizzazione del citoscheletro, l'attivazione di proteasi Ca-dipendenti e una ulteriore disfunzione mitocondriale. Questi cambiamenti (fig. 1) nella terminazione nervosa si traducono come riduzione dell'eccitabilità neuronale, blocco del rilascio di neuropeptidi e conseguente inibizione della trasmissione del segnale doloroso tra le fibre.



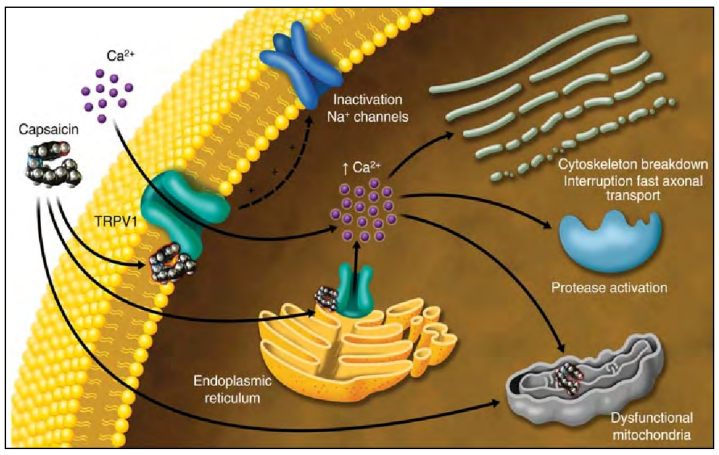


Fig. 1 – Schema riepilogativo degli step della desensibilizzazione nelle fibre nervose.

Questo effetto della capsaicina è risultato utile in molte patologie croniche caratterizzate da infiammazione neurogena, poiché tale processo è indotto dal rilascio di specifici neuropeptidi a livello periferico.

La desensibilizzazione delle fibre sensorie non è l'unico effetto per cui la capsaicina può avere applicazione terapeutica; è stato infatti dimostrato che bassi dosaggi di capsaicina producono un effetto rilassante a livello della muscolatura liscia presente negli ureteri, fenomeno che può favorire l'espulsione dei calcoli di dimensioni inferiori ai 10mm, per in trattamento dei pazienti affetti da litiasi urinaria.

Una recente pubblicazione ha dimostrato, sia *in vivo* che *in vitro*, che la capsaicina è in grado di ridurre il riassorbimento di sodio nel rene e abbassare la pressione sanguigna. Il meccanismo molecolare attraverso cui la capsaicina produce questi effetti è mediato dal TRPV1 presente sulle cellule del dotto collettore corticale. Una volta che il canale viene attivato si ha un aumento dei livelli di calcio che va ad innescare una cascata di segnali che danno come risultato una diminuzione dell'attività di ENaC, canale del sodio epiteliale. L'assunzione di capsaicina promuove l'escrezione urinaria di sodio poiché viene inibito il riassorbimento di sodio mediato da ENaC: ne risulta un decremento della pressione del sangue. Questo risultato potrebbe supportare l'assunzione di capsaicina per migliorare gli effetti negativi correlati ad una dieta ricca di sale, attraverso l'attivazione di TRPV1 nel rene. Sommando a questa evidenza la dimostrazione che il canale TRPV1 è localizzato nelle cellule dell'endotelio e nella muscolatura involontaria presente nei vasi, viene automatico pensare che tale proteina abbia un ruolo chiave nella modulazione della pressione sanguigna.

In conclusione, la targettizzazione del TRPV1 con capsaicina rappresenta una strategia terapeutica efficace per la prevenzione delle patologie cardiovascolari.

Letture consigliate

1. Kaneko Y, Szallasi A. Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective. Br J Pharmacol. 2014 May;171(10):2474-507.
2. Deruyver Y, Voets T, De Ridder D, Everaerts W. Transient receptor potential channel modulators as pharmacological treatments for lower urinary tract symptoms (LUTS): myth or reality? BJU Int. 2015 May;115(5):686-97.
3. Hua XY, Lundberg JM. Dual capsaicin effects on ureteric motility: low dose inhibition mediated by calcitonin gene-related peptide and high dose stimulation by tachykinins? Acta Physiol Scand. 1986 Nov;128(3):453-65.
4. Li L, Wang F, Wei X, Liang Y, Cui Y, Gao F, Zhong J, Pu Y, Zhao Y, Yan Z, Arendshorst WJ, Nilius B, Chen J, Liu D, Zhu Z. Transient receptor potential vanilloid 1 activation by dietary capsaicin promotes urinary sodium excretion by inhibiting epithelial sodium channel α subunit-mediated sodium reabsorption. Hypertension. 2014 Aug;64(2):397-404.

Vincenzo Barbera
UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale Parodi Delfino, Colleferro

SEGUE DA PAG. 1

di carbonio, il supporto meccanico alla circolazione sanguigna, i trattamenti sostitutivi della funzione renale (RRT) ed il supporto extracorporeo della funzione epatica (plasmaferesi). Tutte queste tecniche vengono routinariamente impiegate nelle Unità di Terapia Intensiva ma ancora poco si conosce riguardo le loro interazioni con gli organi nativi.

Il concetto di ECOS (extracorporeal organ support) supera quello delle singole tecniche di depurazione extracorporea per descrivere tutte quelle forme di terapie nelle quali il sangue del paziente viene processato in diversi circuiti extracorporei mediante appropriati apparecchi. Il principio alla base di ECOS è proprio il fatto che tutti gli organi ed apparati coinvolti nelle MODS/MOFS hanno in comune il sangue che perfonde i diversi tessuti e che, quindi, diventa il bersaglio di ogni specifico trattamento.

L'idea di impiegare le terapie extracorporee in caso di sepsi è derivata dall'osservazione occasionale che i pazienti affetti da sepsi trattati con RRT per episodio di AKI hanno evidenziato rapidi e significativi miglioramenti del quadro emodinamico a poche ore dall'inizio del trattamento sostitutivo. Tale miglioramento clinico successivo all'inizio del trattamento dialitico ha suggerito che alla base ci fosse una riduzione di diversi mediatori bioumorali eliminati nell'ultrafiltrato.

Allo stesso tempo, diventa cruciale un approccio di tipo personalizzato con adeguato "matching" tra intensità del trattamento dialitico e rischio di eccessiva perdita di albumina, aminoacidi ed agenti vasopressori; è questa la base dell'applicazione dell'ECOS ai pazienti ricoverati in area critica (figura 1).

Nell'ambito di un concetto come quello di ECOS sono diversi gli aspetti da tenere in considerazione: supporto della funzione renale, assorbimento (adsorption), supporto della funzione cardiaca, polmonare ed epatica.

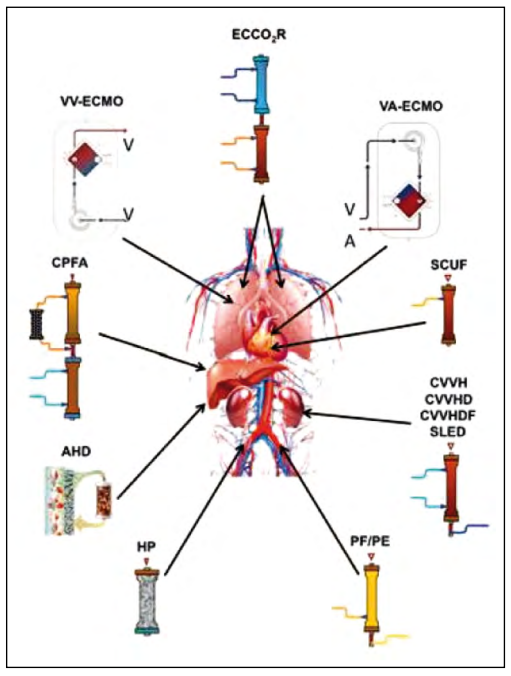


Fig. 1 – Rappresentazione schematica delle tecniche ECOS.

Il supporto della funzione renale può essere garantito da diverse tecniche di depurazione extracorporea (intermittenti ovvero continue) basate sul trasporto convettivo e/o diffusivo di acqua e soluti attraverso una membrana semipermeabile ed in grado di garantire un'adeguata depurazione del paziente garantendo, al contempo, la correzione degli squilibri elettrolitici ed acido – base ed il controllo della volemia.

Nel caso del paziente settico, le tradizionali tecniche sostitutive della funzione renale possono essere integrate con l'impiego delle tecniche HVHF (high-volume hemofiltration), CPFA (coupled plasma filtrationadsorption) ed HCO (high cut-off membranes).

CPFA ed HCO vengono anche impiegate nel caso in cui ci siano una compromissione della funzione epatica ed un quadro importante di rabdomiolisi.

La dialisi con albumina (AHD), la plasmaferesi (PF) ovvero il plasma exchange (PE) sono ulteriori tecniche suggerite nei pazienti con shock settico

L'adsorbimento di determinate molecole può, invece, avvenire grazie all'impiego di cartucce che vengono poste a diretto contatto con il sangue (emoperfusione diretta, HP) ovvero impiegate dopo aver ottenuto la filtrazione del plasma (PF) a partire dal sangue intero con lo scopo di evitare il contatto di piastrine e leucociti con le suddette cartucce.

Il supporto della funzione cardiaca, originariamente delegato all'ultrafiltrazione laddove si assisteva al fallimento della terapia diuretica, si può giovare di ulteriori opzioni quali VA (venoarterial)-ECMO impiegata in pazienti con insufficienza cardiocircolatoria acuta allo scopo di ripristinare la perfusione (e, quindi, la funzionalità) dell'organo. VA-ECMO è parte di ECOS in quanto il sangue del paziente viene processato per via extracorporea.

Nel contesto di ECOS, il supporto respiratorio è stato tradizionalmente identificato con VV (venovenous)-ECMO, primariamente impiegato per la correzione dell'ipossiemia refrattaria alla ventilazione assistita in pazienti con distress respiratorio severo.

Questo concetto di "dialisi respiratoria" ha subito un "upgrade" in un sistema dove un dispositivo di ossigenazione è stato posizionato in serie con un circuito di CVVH; la tecnica, denominata ECCO2R viene impiegata in alternativa ovvero in maniera complementare con la ventilazione meccanica allo scopo di correggere l'ipercapnia refrattaria.

Infine, il supporto epatico che può essere garantito dalla dialisi con albumina, dal plasma-exchange ovvero dall'emoperfusione allo scopo di rimuovere non solo la bilirubina ma anche ammonio ed altre tossine fortemente legate alle proteine plasmatiche.

In definitiva il prossimo futuro ci vedrà alle prese con nuove sfide tecnologiche che, molto probabilmente, garantiranno percentuali di successo insperate nel trattamento di pazienti gravemente compromessi quali quelli ricoverati in unità di terapia intensiva.

Letture consigliate

1. C. Ronco, Z. Ricci, F. Husain – Syed. From multiple organ support therapy (MOST) to extracorporeal organ support (ECOS) in critically ill patients. ICU Management and practice. Vol 18 (1), 2018.
2. Romagnoli S, Clark WR, Ricci Z, Ronco C. Renal replacement therapy for AKI: When? How much? When to stop? Best Pract Res Clin Anesthesiology 2017 Sep 31(3): 371-385.

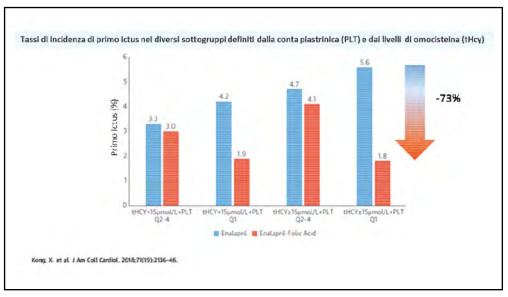
Claudio Ronco
International Renal Research Institute,
Ospedale S. Bortolo, Vicenza

IL RUOLO DELL'ACIDO FOLICO NELLA PREVENZIONE DEL PRIMO ICTUS

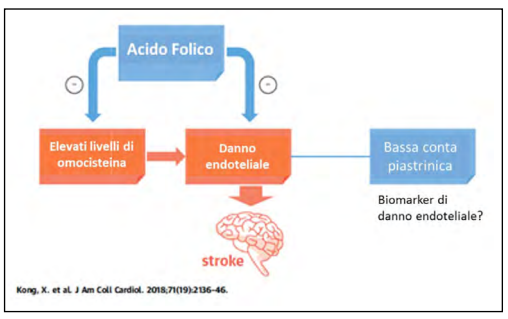
L'ictus rappresenta uno dei maggiori problemi sociosanitari come seconda causa di morte e prima causa di invalidità a livello mondiale. Ogni anno in Italia vengono colpite all'incirca 200 mila persone e ognuno di noi è potenzialmente un soggetto a rischio. Riconosce una genesi vascolare non traumatica ed è definito come un improvviso deficit neurologico dovuto ad un'ischemia o ad una emorragia a livello del sistema nervoso centrale. L'ictus ischemico, causato dall'occlusione di un vaso che porta a cessazione di apporto di ossigeno e glucosio al cervello con successivo blocco dei processi metabolici nel territorio colpito, rappresenta il 75% di tutti gli ictus. Considerando invece gli eventi totali di ictus, circa il 77% sono primi eventi. Per la sua elevata incidenza costituisce un problema assistenziale, riabilitativo e sociale di grandi dimensioni. Si calcola che l'evoluzione demografica, caratterizzata da un sensibile invecchiamento, porterà in Italia a un aumento dei casi di ictus nel prossimo futuro. Pertanto urge la necessità di sviluppare strategie efficaci, sicure ed economiche di prevenzione primaria al fine di invertire questa tendenza in rapida crescita.

Recentemente è maturato un notevole interesse sul fatto che l'acido folico possa ridurre efficacemente il rischio di primo ictus in soggetti adulti con ipertensione arteriosa. Interesse che è stato rinnovato dopo la pubblicazione su *JAMA* di un ampio trial randomizzato, denominato *China Stroke Primary Prevention Trial* (CSPPT), condotto su 20.702 soggetti ipertesi senza precedenti di ictus o infarto miocardico, in una popolazione non esposta ad un'alimentazione con acido folico aggiunto nei cibi (fortificazione), con un *follow-up* medio piuttosto lungo di circa 4,4 anni. Lo studio è stato progettato stratificando i partecipanti per i vari genotipi della mutazione MTHFR (metilen-tetraidrofolato reduttasi) C677T, e i partecipanti eleggibili sono stati assegnati in modo casuale a ricevere un trattamento quotidiano in doppio cieco con una singola compressa contenente enalapril e acido folico (n = 10.348), o una compressa contenente solo enalapril (n = 10.354). La mutazione MTHFR C677T è un polimorfismo comune, dovuto alla sostituzione di una citosina (C) in timina (T) al nucleotide 677 che causa una sostituzione di una alanina (A) in valina (V) nella proteina finale, responsabile della termolabilità dell'enzima e della sua minore attività a cui conseguono livelli molto bassi di acido folico nel plasma. Ciò che è emerso dall'analisi dei dati è di grande interesse in quanto si è vista una riduzione del rischio di sviluppare ictus del 21% nei pazienti con supplementazione di acido folico. Conclusioni ancora più incoraggianti sull'efficacia della terapia con acido folico sul rischio cardiovascolare sono giunti dai risultati osservati in degli specifici sottogruppi di pazienti del CSPPT che oltre all'ipertensione arteriosa presentavano elevati livelli plasmatici di colesterolo totale o di glicemia. In questi sottogruppi, la supplementazione con acido folico ha ridotto il rischio di primo ictus rispettivamente del 31% e del 34%.

Recentemente sul *Journal of the American College of Cardiology* è stato pubblicato un ulteriore analisi *post-hoc* che fa riferimento a un altro sottogruppo del CSPPT le cui caratteristiche al basale dei partecipanti sono state suddivise in quartili secondo il numero di piastrine totale (PLT): Q1: $<210 \times 10^{-6}$/L; Q2: ≥ 210 e $<248 \times 10^{-6}$/L; Q3: ≥ 248 e $<291 \times 10^{-6}$/L; e Q4: $\geq 291 \times 10^{-6}$/L. Dei 10.789 soggetti considerati, 5.408 avevano assunto enalapril più acido folico e 5.381 avevano assunto solo enalapril. All'interno di ciascun quartile, le caratteristiche di base tra i due gruppi di trattamento erano comparabili e non c'erano differenze significative nelle caratteristiche di base tra i partecipanti di ogni quartile, ad eccezione del quartile più basso (Q1), che aveva più uomini e un volume piastrinico medio (MPV) più alto. Questo studio ha dimostrato che **una bassa conta piastrinica e un'elevata omocisteinemia (tHcy) basali possono aumentare congiuntamente il rischio di primo ictus**: considerando il gruppo trattato con solo enalapril il più alto tasso di primo ictus è stato riscontrato nel quartile Q1 nei pazienti con più alti livelli di omocisteina. Dai risultati è emerso che in questo gruppo di pazienti **il trattamento con enalapril e acido folico ha ridotto del 73% il rischio di primo ictus rispetto al gruppo in trattamento con solo enalapril**.



A prima vista questi risultati possono sembrare sorprendenti. Dopotutto la trombocitemia, caratterizzata da un aumento del numero delle piastrine, aumenta il rischio di ictus. Tuttavia ci sono ragioni credibili per cui una bassa conta piastrinica possa predire un rischio più elevato di ictus. Gli autori ipotizzano che la carenza folica associata all'alta tHcy, influenzando negativamente la funzione endoteliale e aumentando l'adesione piastrinica ai vasi aterosclerotici con conseguente lesione intimale, possa determinare una inferiore conta piastrinica. In secondo luogo l'elevato MPV dei soggetti del quartile Q1 è una variabile fisiologica di importanza emostatica: le piastrine grandi sono più reattive, producono più fattori protrombotici e aggregano più facilmente.



È ampiamente documentato come l'acido folico riduca efficacemente l'omocisteina e risulti importante nella sintesi, riparazione e metilazione del DNA. Inoltre l'acido folico esercita un'importante azione antiossidante e antiinfiammatoria ed aumenta la biodisponibilità della tetraidrobiopterina, cofattore richiesto per l'attività dell'enzima ossido nitrico sintasi endoteliale. Questi risultati suggeriscono che identificare i pazienti ipertesi con una bassa conta piastrinica e alta tHcy (entrambi i biomarcatori sono facili da ottenere) potrebbe aiutare a riconoscere quegli individui che sono ad alto rischio di ictus e che trarrebbero particolare beneficio dalla supplementazione con acido folico: un trattamento semplice, sicuro e poco costoso.

Letture consigliate

1. Cianciolo G. et al. Folic Acid and Homocysteine in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease Progression: Which Comes First? Cardiorenal Med 2017;7:255-266.
2. Qin X et al. Folic Acid Therapy Reduces the First Stroke Risk Associated With Hypercholesterolemia Among Hypertensive Patients. Stroke. 2016; 47(11):2805-2812.
3. Xu RB et al. Longitudinal association between fasting blood glucose concentrations and first stroke in hypertensive adults in China: effect of folic acid intervention. Am J Clin Nutr. 2017; 105(3):564-570.
4. Kong et al. Platelet Count Affects Efficacy of Folic Acid in Preventing First Stroke. JACC vol. 71 n.19 2018:2136-46.

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

AFERESI TERAPEUTICA IN CARDIONEFROLOGIA: NUOVE EVIDENZE DAL 55° CONGRESSO ERA-EDTA

Si è tenuto, nel corso dell'ultimo mese di maggio 2018, il 55° Congresso ERA-EDTA nel corso del quale, tra le tematiche affrontate un piccolo spazio è stato dedicato alle applicazioni cliniche delle tecniche aferetiche.

In particolar modo è stato affrontato il tema dell'aferesi nella desensibilizzazione dei pazienti candidati a trapianto renale con incompatibilità AB0, quello della Reoferesi per i pazienti con arteriopatia periferica ed, infine, quello della LDL-aferesi per i pazienti affetti da ipercolesterolemia severa su base familiare.

Il primo punto diventa fondamentale allo scopo di garantire dei buoni outcome a lungo termine nei pazienti sottoposti a trapianto di rene ma con incompatibilità dei gruppi sanguigni.

In fase pre-trapianto, i riceventi incompatibili per il sistema AB0 presentano le cosiddette isoagglutinine (IgG ed IgM) che possono essere dosate e titolate; allo scopo di evitare un rigetto acuto-iperacuto, il loro titolo dovrebbe essere inferiore a 1/16. Per raggiungere un siffatta titolazione deve essere impiegata una procedura tale da provocare una desensibilizzazione del ricevente. In aggiunta alla canonica terapia immunosoprressiva (rituximab, tacrolimus, micofenolato mofetile, cortisone), l'aferesi può costituire più di un'opzione con le diverse tecniche di plasma exchange (PE), double-filtration plasmapheresis (DFPP) ovvero specific immunoadsorption (IA). Quest'ultima è, probabilmente, la più efficiente ma anche la più dispendiosa, mentre la plasma-exchange richiede una soluzione di sostituzione (albumina ovvero plasma fresco congelato). Al contrario, la DFPP non richiede alcuna soluzione di sostituzione e si connota per una particolare efficienza nella rimozione delle isoagglutinine, soprattutto delle IgM. Un trattamento di DFPP richiede in media 2-5 sedute nei giorni immediatamente precedenti il trapianto ma, dato che vengono rimossi anche fattori della coagulazione (quale il fattore XIII), si rende necessaria l'esecuzione di una seduta di PE e relativa infusione di plasma fresco congelato il giorno prima dell'intervento.

Per quanto riguarda il trattamento immunosoppressivo post-trapianto, la terapia d'induzione si basa in primis sul basiliximab mantenendo, al contempo, la triplice terapia con tacrolimus, micofenolato e cortisone.

La seconda applicazione delle tecniche aferetiche è quella relativa alla Reoferesi nel trattamento dell'arteriopatia obliterante. Si tratta, sostanzialmente, di una tecnica di DFPP appositamente disegnata per il trattamento del danno vascolare e la prevenzione della sua eventuale progressione.

Come è ben noto, la DFPP è una tecnica aferetica semi-selettiva che consiste nella separazione del plasma dalla componente cellulare attraverso un filtro convenzionale; il plasma viene successivamente nuovamente processato attraverso un secondo filtro nel quale le molecole ad elevato peso molecolare vengono separate dalle altre presenti a livello plasmatico e, quindi, eliminate.

Nel caso della Reoferesi, il filtro secondario (il cosiddetto Reofiltro) ha lo scopo di ridurre la viscosità del plasma ed incrementare il flusso ematico a livello del microcircolo rimuovendo plasmaproteine attive dal punto di visto reo-ematologico (fibrinogeno, lipidi, alfa-2-macroglobulina).

La Reoferesi è, inoltre, in grado di agire positivamente sulla vasodilatazione endotelio-dipendente e sul livello plasmatico delle lipoproteine (a) determinando una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari.

Diversi studi pilota hanno provato l'evidente beneficio della Reoferesi nella guarigione delle ulcere trofiche degli arti inferiori e nel migliorare l'apporto di ossigeno in periferia nei pazienti con piede diabetico ed ischemia vascolare degli arti inferiori

Venendo, infine, al punto che riguarda le indicazioni della LDL-aferesi, questa è da anni impiegata nel trattamento delle gravi forme di ipercolesterolemia, soprattutto alla luce del fatto che i livelli target di C-LDL dovrebbero essere portati al di sotto dei 70 mg/dl per ridurre drasticamente il rischio cardiovascolare in accordo alle linee guida ESC 2016.

Le strategie attuabili per ridurre i livelli di C-LDL comprendono le modificazioni delle abitudini alimentari, la terapia farmacologica (statine, ezetimibe) ovvero la LDL-aferesi per i casi particolarmente complessi di ipercolesterolemia familare. A tutto questo, da un paio d'anni si è aggiunta la nuova possibilità offerta dagli anticorpi monoclonali anti-PCSK9, una convertasi che gioca un ruolo fondamentale nel re-uptake di C-LDL a livello degli epatociti.

Gli attuali inibitori del PCSK9 disponibili sul mercato sono rappresentati da alirocumab ed evolocumab (si leggano, in proposito, precedenti articoli comparsi sulle colonne di CardioNefro Magazine) i quali hanno evidenziato, in diversi studi clinici (FOURIER, ODISSEY OUTCOMES), di essere in grado di ridurre in maniera significativa il rischio cardiovascolare.

Per quanto concerne le forme familiari di ipercolesterolemia, soprattutto quelle caratterizzate da elevati livelli circolanti di lipoproteina-a [Lp(a)], allo stato attuale non esistono terapie farmacologiche specifiche in quanto la terapia con statine si associa addirittura ad un aumento dei livelli plasmatici di Lp(a) fino al 10% dei livelli pre-trattamento, mentre il trattamento con inibitori del PCSK9 riesce a ridurre i livelli di Lp(a) fino al 30% del basale ma solo con livelli iniziali molto bassi.

In questi pazienti, invece, l'associazione della terapia con inibitori PCSK9 ed LDL-aferesi può rivelarsi una strategia vincente a testimonianza del fatto che una delle due non esclude l'altra rendendole, di fatto, assolutamente complementari piuttosto che competitive.

Letture consigliate

1. Ramunni A, Brescia P, De Fino G, Piscopo G, Gesualdo L. Therapeutic apheresis in peripheral and retinal circulatory disorders. Clin Res Cardiol Suppl. 2012 Jun;7:41-4.
2. Rostaing L, Karam B, Congy-Jolivet N, Hage V, Sallusto F, Esposito L, Doumerc N, Debiol B, Guilbeau-Frugier C, Game X, Allal A, Kamar N. Successful Transplantation in ABO- and HLA-Incompatible Living Kidney Transplant Patients: A Report on 12 Cases. Ther Apher Dial. 2016 Oct;20(5):507-516.

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

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

Dopo aver iniziato a parlare dei nuovi progetti per Apixaban sulle colonne del precedente numero del nostro CardioNefro Magazine, oggi vi presentiamo la seconda parte dei buoni propositi riguardanti l'unico, tra i NOACs, attualmente indicato ufficialmente (almeno in USA e Canada) per i pazienti in trattamento emodialitico.

Ci siamo lasciati con i trials Axadia e RENAL – AF disegnati per validare l'impiego di apixaban nei pazienti affetti da fibrillazione atriale e sottoposti a trattamento emodialitico cronico.

Oggi riprendiamo dallo studio ATLANTIS (Anti-Thrombotic Strategy to Lower All Cardiovascular and Neurologic Ischemic and Hemorrhagic Events After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis), un trial prospettico, open label, multicentrico, randomizzato, di fase 3b che ha lo scopo di valutare la superiorità di apixaban nei confronti del trattamento standard (VKA ovvero terapia anti-aggregante) in pazienti sottoposti a TAVI (trans-aortic valve implantation) per stenosi aortica.

Sono esclusi dallo studio i pazienti con filtrato glomerulare inferiore a 15 ml/min/1.73 m2, coloro i quale hanno avuto un evento cardiovascolare recente ovvero un TIA con successiva terapia anticoagulante.

L'outcome primario è rappresentato da un endpoint composito di morte per tutte le cause, infarto del miocardio, trombosi intracardiaca, episodi di trombosi venosa profonda ovvero embolia polmonare, sanguinamento maggiore dopo 1 anno di follow-up.

Lo studio si propone di arruolare 1500 pazienti circa con i primi dati disponibili per il primo quadrimestre del 2019.

Il secondo trial del quale parliamo in questo numero è lo studio SAFE-A (Composite of death, MI, stroke, systemic embolism, intracardiac or bioprosthesis thrombus,
any episode of deep vein thrombosis or pulmonary embolism, life-threatening or disabling or major bleeding at one year follow-up), uno studio prospettico, open label, di fase 4 che si propone di valutare la sicurezza e l'efficacia della contemporanea somministrazione di apixaban e doppia terapia anti-aggregante di breve durata in pazienti affetti da fibrillazione atriale e sottoposti ad impianto di stent post-sindrome coronarica acuta.

Lo studio prevede il reclutamento di circa 600 pazienti ed ha come outcome primario qualunque tipologia di sanguinamento.

Lo studio VTE Treatment: Cancer è, invece, uno studio di fase 3, randomizzato, open label, che ha lo scopo di valutare la sicurezza di apixaban in soggetti neoplastici e a rischio di episodi di tromboembolismo venoso. Lo studio, prospettico, randomizzato ed open label, prevede l'arruolamento di circa 300 pazienti e ha come outcome primario eventi emorragici maggiori che si verificano durante il periodo di trattamento ovvero dopo 7 giorni dal termine dello stess.

Un altro studio condotto su pazienti neoplastici è l'AVERT (Apixaban for the Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients), un trial prospettico di fase 2 che ha reclutato 574 pazienti allo scopo di valutare l'impatto della terapia con apixaban nel trattamento di episodio di tromboembolismo venoso profondo in pazienti affetti da neoplasia solida. L'endpoint primario è rappresentato dalla comparsa di un primo episodio sintomatico ovvero asintomatico di trombosi venosa profonda.

Un ambito nettamente diverso è quello in cui si svolge lo studio ANNEXA (Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor Who Have Acute Major Bleeding) che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia emostatica ed il profilo di sicurezza di Andexanet in pazienti in terapia con apixaban in corso di episodio emorragico acuto (Fig. 1)

Gli outcomes principali dello studio sono rappresentati dalle modificazioni (in termini percentuali) dell'attività anti fattore – Xa, dall'ottenimento di un'ottimale efficacia emostatica e dal riscontro di un ottimale profilo di sicurezza dell'antidoto.

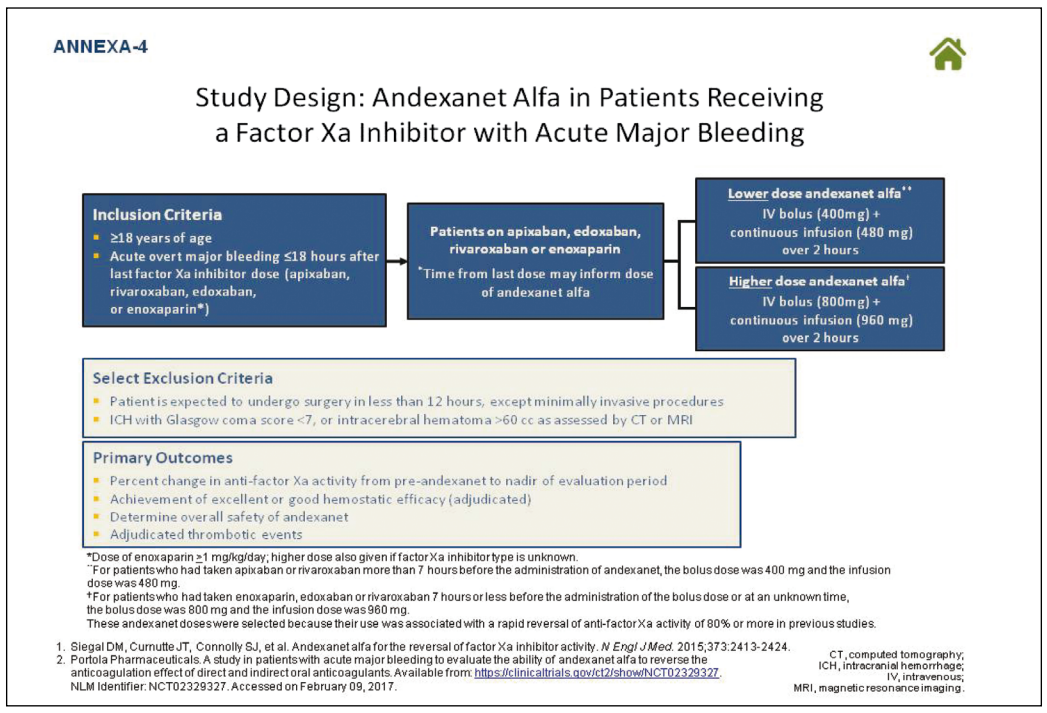


Fig. 1 – Il disegno dello studioANNEXA - 4.

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

NUOVI SCENARI NELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO: ETELCALCETIDE. POSITION PAPER DEI NEFROLOGI LOMBARDI

L'iperparatiroidismo secondario (*SHPT*) è una frequente, grave e costosa complicanza dell'insufficienza renale cronica (*CKD*); nonostante i numerosi approcci terapeutici disponibili, una notevole percentuale di pazienti presenta livelli sierici inappropriati di paratormone, fosforo e calcio, con valori spesso lontani da quanto raccomandato dalle linee guida. Le attuali strategie di trattamento medico del SHPT si articolano su pochi principi: riduzione dell'assorbimento di fosforo mediante attenta selezione dei cibi e bevande; utilizzo privilegiato delle proteine di origine vegetale che, per il loro maggior contenuto in fibre, hanno un minor assorbimento di fosforo con restrizione proteica animale, senza causare malnutrizione; utilizzo di chelanti del fosforo; uso di metaboliti della vitamina D e, nei pazienti in dialisi, un'adeguatezza dialitica, soprattutto in termini di durata; uso di calciomimetici. Questi ultimi, attivando il recettore del calcio (calcium sensing receptor – CaSR), inibiscono la secrezione di PTH da parte delle ghiandole paratiroidee. Questo "Position Paper", presenta gli aggiornamenti delle linee guida per la gestione della CKD-MBD della MB di Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) e le evidenze disponibili su etelcalcetide, un nuovo calciomimetico somministrabile per via endovenosa, che da pochi mesi è entrato nell'armamentario terapeutico del nefrologo alle prese con la gestione del SHPT.

Sono stati pubblicati, in agosto 2017, gli aggiornamenti delle linee guida per la diagnosi, valutazione, prevenzione e trattamento della CKD - MBD, nei pazienti con insufficienza renale cronica. Tra le nuove raccomandazioni, al punto 4.1.1, si ribadisce l'importanza di valutare, in modo seriato e congiunto, i livelli di calcemia, fosforemia e di PTH. Si suggerisce di mantenere i livelli di PTH tra 2 e 9 volte il limite superiore di normalità riportato dal proprio laboratorio e di iniziare o modificare una terapia specifica in caso di progressive variazioni dei livelli di PTH, anche se ancora nel range dei valori consigliati.

La scelta del trattamento o della miglior strategia terapeutica è affidata al medico che ha in carico il paziente, in base al quadro biochimico del singolo paziente.

Non c'è stato consenso sull'indicazione all'uso dei calciomimetici quale prima scelta terapeutica per i pazienti con CKDG5D e SHPT, anche se diversi studi suggeriscono una maggior efficacia di cinacalcet rispetto alla vitamina D attiva o analoghi nel controllo contemporaneo di PTH e degli altri parametri di laboratorio (Ca, P, FGF23).

Per il gruppo di esperti autori del Position Statement, i calciomimetici dovrebbero essere i farmaci di prima scelta, per il controllo del SHPT, in caso di pazienti con calcemia medio-alta e fosforemia elevata mentre la vitamina D attiva o analoghi dovrebbero essere i farmaci di prima scelta in presenza di ipocalcemia.

I calciomimetici, come discusso, sono un'opzione terapeutica di prima linea per il trattamento di SHPT nei pazienti con calcemia medio-alta e fosforemia elevata, che ricevono terapia sostitutiva renale. Fino ad oggi, il cinacalcet è stato l'unico farmaco terapeuticamente disponibile di questa classe. Da qualche mese è disponibile in Italia anche etelcalcetide che si differenza da cinacalcet per la somministrazione per via endovenosa e per un diverso meccanismo di attivazione del CaSR. A differenza della vitamina D o analoghi, i calciomimetici non aumentano l'assorbimento intestinale di calcio o di fosforo, nonostante siano efficaci nell'abbassare il PTH. Gli studi clinici, dimostrano che il trattamento del SHPT, mediante l'utilizzo di cinacalcet, riduce significativamente i livelli circolanti di PTH. In tutti questi studi, l'ipocalcemia da lieve a moderata era comune, anche se facilmente gestibile. L'ipocalcemia rappresenta un effetto collaterale del farmaco attribuito alla modulazione del CaSR e probabilmente ad una riduzione della mobilizzazione del calcio dall'osso, a causa di un più stretto controllo del PTH.

Etelcalcetide è un nuovo farmaco a lunga durata d'azione, composto da una catena lineare di sette aminoacidi in grado di attivare il CaSR, inibendo la produzione e la secrezione di PTH da parte delle ghiandole paratiroidi. Etelcalcetide deve essere somministrato dopo la seduta di emodialisi per evitare l'eliminazione di una frazione sostanziale della dose somministrata e consentire una azione prolungata del farmaco. L'efficacia di etelcalcetide è stata testata in diversi studi clinici di confronto con placebo o cinacalcet in pazienti affetti da CKD-G5D e SHPT. Il profilo di sicurezza di etelcalcetide appare sostanzialmente sovrapponibile a quello riportato per cinacalcet. Nonostante il *bypass* del tratto gastrointestinale, garantito dalla somministrazione endovenosa, etelcalcetide ha solo parzialmente ridotto gli effetti avversi gastrointestinali (nausea e diarrea) osservati con l'uso di cinacalcet. Probabilmente questi effetti sono correlati all'attivazione sistemica del CaSR, piuttosto che a livello della mucosa gastro-intestinale.

Il trattamento farmacologico del SHPT è progredito negli ultimi anni. L'introduzione di terapie mirate, come i modulatori selettivi del VDR e del CaSR, offre una maggiore possibilità di controllare adeguatamente i valori sierici di PTH, in particolare nei pazienti con CKD in trattamento dialitico. Le terapie emergenti per l'SHPT, come etelcalcetide somministrate per via endovenosa, possono migliorare la compliance terapeutica del paziente, semplificare lo schema di terapia, riducendo la quantità di farmaci da assumere per os al domicilio ed aumentare la probabilità di raggiungere gli obiettivi di trattamento suggeriti dalle linee guida per la gestione della CKD-MBD. Rimane aperta una domanda, ovvero se i trattamenti emergenti per l'SHPT saranno in grado di dimostrare una riduzione del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare in CKD-G5D. Le terapie emergenti appaiono in grado di ridurre efficacemente il PTH, ripristinare l'omeostasi minerale, promuovere la compliance terapeutica, e possono rappresentare dei prerequisiti per migliorare gli outcome a lungo termine nei pazienti dializzati affetti da SHPT. Tuttavia solo studi clinici randomizzati, utilizzando questi nuovi farmaci, come etelcalcetide, potranno rispondere in modo conclusivo a questo quesito clinico.

Letture consigliate

1. Bellasi A. et al. New scenarios in secondary hyperparathyroidism: etelcalcetide. Position paper of Nephrologists form Lombardy. G Ital Nefrol. 2018 May;35(3).

2. Friedl C, Zitt E. Role of etelcalcetide in the management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review on current data and place in therapy. Drug Des Devel Ther. 2018 Jun 1;12:1589-1598.

Antonio Bellasi
Department of Research, Innovation,
Brand Reputation, Ospedale di Bergamo
ASST Papa Giovanni XXIII

OUTCOME NEI PAZIENTI TRATTATI CON TICAGRELOR VERSUS CLOPIDOGREL DOPO INFARTO MIOCARDICO ACUTO STRATIFICATI IN BASE ALLA FUNZIONALITÀ RENALE

Ticagrelor è stato identificato come inibitore del P2Y12 (antiaggregante piastrinico) di prima linea nella Sindrome Coronarica acuta. Nello studio Plato, che ha dimostrato la superiorità della Doppia Terapia Antiaggregante (DAPT) ticagrelor + aspirina rispetto a clopidogrel + aspirina, il 17.4% dei pazienti arruolati aveva una CrCl (Cockcroft-Gault) <60 ml/min al basale. La sotto analisi di questa popolazione ha mostrato una riduzione maggiore degli eventi cardiovascolari maggiori (endpoint primario dello studio) rispetto alla popolazione totale e alla popolazione con CrCl≥ 60 ml/min, senza aumento del tasso di sanguinamenti.

È stata recentemente pubblicata su *Heart* una nuova analisi PRACTICAL, analisi real-world basata sui dati del registro svedese SWEDEHEART che ha avuto l'obiettivo di valutare gli outcome di ticagrelor e clopidogrel, stratificati in base alla funzionalità renale in un'ampia coorte di pazienti con infarto miocardico. Sono stati individuati dal registro tutti i pazienti con età> 18 anni, con diagnosi di STEMI o NSTEMI, dimessi con prescrizione di DAPT con clopidogrel o ticagrelor, tra il 1 gennaio 2010 e il 31 dicembre 2013. Sono stati esclusi tutti i pazienti con concomitante terapia anticoagulante orale, i pazienti per cui mancava i dati sui valori di creatinina, e pazienti rivascolarizzati con CABG. In totale, lo studio ha individuato 45.206 pazienti. La funzionalità renale è stata calcolata come eGFR con l'equazione CKD Epidemiology Collaboration a partire dai valori di creatinina segnati nel registro, non corretta per l'etnia che non è riportata in SWEDEHEART. I pazienti sono stati stratificati in tre gruppi: eGFR (ml/min/1.73 m^2) >60; compresa fra 30 e 60, <30. L'outcome primario è il composito del tempo alla morte, ricovero per ictus o MI a 1 anno.

Sul totale di 45.206 pazienti, il 26% è stato trattato con ticagrelor e il 74% con clopidogrel. L'uso di ticagrelor è aumentato negli anni in tutti e tre i gruppi di pazienti, raggiungendo a dicembre del 2013 la quota di 59.8%, 60.8% e 39.5% rispettivamente nei tre gruppi.

Al basale, i pazienti trattati con ticagrelor sono più giovani, più STEMI e ci sono meno pazienti con pregressi eventi rispetto ai pazienti trattati con clopidogrel. Il tasso di incidenza dell'outcome primario è stato maggiore nei pazienti CKD (eGFR30-60 e eGFR<30) rispetto ai pazienti con funzionalità normale. Rispetto a clopidogrel, ticagrelor è risultato essere associato in maniera consistente ad un rischio significativamente minore dell'outcome primario senza interazioni significative tra i tre gruppi basati su eGFR (p di interazione= 0.55). Gli HRs sono pari a 0.87 (95% CI 0.76-0.99) per eGFR>60, 0.82 (95% CI 0.70-0.97) per eGFR30-60, e 0.95 (95% CI 0.69-1.29) per eGFR<30.

Per gli outcome secondari (morte, IM, ictus, ospedalizzazione per sanguinamenti e sanguinamenti in-hospital), si è registrato un andamento simile, osservando una interazione significativa solo per l'outcome morte (p_{int}= 0.04, HR=1.08 per il gruppo con eGFR<30). Per quanto riguarda i sanguinamenti, ticagrelor è risultato associato ad un rischio maggiore rispetto a clopidogrel, senza interazioni significative tra i tre sotto gruppi.

L'insufficienza renale è un predittore indipendente sia di aumentato rischio ischemico che di rischio emorragico; per tale motivo la terapia antiaggregante in questa tipologia dei pazienti va attentamente valutata. Questo vasto studio prospettico osservazionale conferma che in un setting real world ticagrelor riduce il rischio di morte e riammissione per infarto e ictus rispetto a clopidogrel, indipendentemente dalla funzionalità renale. Il dato conferma quindi i risultati dello studio clinico PLATO. Va sottolineato che essendo una popolazione reale, i pazienti avevano età maggiore (età media nei pazienti eGFR<60 era di 80 anni vs 74 nel PLATO) e maggiore percentuale di comorbilità rispetto alla popolazione PLATO, il che rappresenta un ulteriore punto di forza di questi dati e del profilo di efficacia e sicurezza di Ticagrelor.

Letture consigliate

1. Wallentin, L. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med.* **361,** 1045 (2009).
2. James, S. *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: Results from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation* **122,** 1056–1067 (2010).
3. Edfors, R. *et al.* Outcomes in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel after acute myocardial infarction stratified by renal function. *Heart* heartjnl-2017-312436 (2018). doi:10.1136/heartjnl-2017-312436

G. Patti
Responsabile UOS di Servizi Cardiologici,
Università Campus Biomedico, Roma

DAPAGLIFOZIN: NUOVE EVIDENZE DALLO STUDIO DECLARE-TIMI 58?

Abbiamo già parlato, nei numeri precedenti di CardioNefro Magazine, dei risultati degli studi condotti con Dapaglifozin che hanno evidenziato, al di là di ogni ragionevole dubbio, come la classe degli SGLT-2 si sia connotata, oltre che per l'indubbia azione sui livelli glicemici, per le particolari caratteristiche di cardio-nefro protezione.

Dapaglifozin, oltre a garantire un controllo ottimale della glicemia inibendo il riassorbimento renale di glucosio a livello tubulare (di qui l'aumento della glicosuria), determina una riduzione del peso corporeo e dei livelli di pressione arteriosa.

Lo studio DECLARE-TIMI 58, del quale ci occuperemo in queste righe, è uno studio di fase 3b, randomizzato in doppio cieco che ha come scopo quello di valutare il profilo di sicurezza di Dapaglifozin e, soprattutto, documentarne gli effetti a livello di protezione cardiovascolare.

Per quanto concerne il profilo di sicurezza, gli outcome primari sono il rischio composito di mortalità per cause cardiovascolari, infarto del miocardio ovvero stroke ischemico (i cosiddetti MACE, eventi avversi cardiovascolari maggiori).

È noto da anni che il paziente diabetico presenta un elevato rischio cardiovascolare e che il controllo dei livelli di glicemia comporta una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari e renali con una riduzione delle complicanze correlate alla presenza di nefropatia diabetica.

Negli ultimi anni è stata posta grande attenzione agli effetti protettivi, in ambito cardiovascolare, delle nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti a partire da quella degli antagonisti della dipeptidil peptidasi-4 (DPP4i); proprio in quest'ambito sono emersi dei risultati contraddittori, soprattutto in merito alla riduzione di effetti avversi cardiovascolari.

Dati più chiari, in questo senso, sono arrivati dagli studi condotti sugli inibitori del cotrasporter-2 del glucosio, i cosiddetti SGLT-2. Nell'ambito degli inibitori SGLT-2 un ruolo particolarmente importante è stata assunto proprio da Dapaglifozin che, al dosaggio di 10 mg (quello adottato nello studio DECLARE - TIMI 58) risulta essere in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa da 3 a 5 mmHg.

Dapaglifozin, inoltre, è in grado di contribuire alla perdita di peso corporeo, elemento probabilmente in grado di influenzare positivamente gli outcome di natura cardiovascolare.

In una metanalisi degli studi di fase 2 e 3 condotti con dapaglifozin si è, infatti, assistito ad una certa tendenza nella riduzione di eventi cardiovascolari quali la morte per cause cardiovascolari e la percentuale di ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco ovvero infarto del miocardio.

Lo studio DECLARE.TIMI 58 è stato, quindi, disegnato per testare l'ipotesi che dapaglifozin sia in grado di non incrementare l'incidenza di MACE e di ridurre quella degli eventi cardiovascolari in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2.

Durante il periodo nel quale è stato condotto lo studio DECLARE-TIMI 58 sono emersi i dati di due altri grandi trials clinici condotti con le glifozine, l'EMPA-REG ed il CANVAS; nel primo, l'impiego di empaglifozin si è associato ad una riduzione del rischio composito di morte cardiovascolare globale, di infarto del miocardio e di stroke. Nello studio CANVAS, condotto con canaglifozin, si è documentata una riduzione del 14% di MACE e del 33% del tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco senza, al contempo, osservare risultati significativi in termini di riduzione di mortalità; inoltre, nello studio CANVAS si è assistito ad un significativo aumento di fratture ossee ed amputazioni nel gruppo di pazienti trattato con canaglifozin.

Le evidenze sopradescritte hanno, quindi, comportato delle modifiche nel disegno dello studio DECLARE-TIMI 58 che si è concentrato sui seguenti aspetti: valutare l'impatto sulla riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto alle altre molecole della classe SGLT-2, documentare l'eventuale riduzione del numero di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, chiarire le eventuali differenze, in termini di mortalità cardiovascolare, tra soggetti con ovvero senza documentata malattia cardiovascolare pre-esistente ed, infine, fornire informazioni importanti su outcomes di sicurezza (amputazioni, fratture ossee e comparsa di neoplasie vescicali).

Lo studio ha pertanto un endpoint di sicurezza che valuta in MACE e due endpoint co-primari di effiacia: il primo composto dal MACE (composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o stroke), il secondo da morte CV o ospedalizzazione da scompenso cardiaco (hHF).

Lo studio DECLARE-TIMI 58 ha, inoltre, due obiettivi secondari: determinare gli effetti di dapaglifozin a livello renale (riduzione della progressione verso la malattia renale cronica terminale) e quelli sulla mortalità per tutte le cause.

I punti di forza dello studio DECLARE-TIMI 58 sono, indubbiamente, rappresentati dalla numerosità del campione di pazienti arruolati rispetto allo studio EMPA-REG ovvero allo studio CANVAS e dal fatto che ha arruolato sia pazienti con documentata malattia cardiovascolare (40%) che pazienti senza malattia CV e con soli fattori di rischio (60%)

DECLARE-TIMI 58 presenta, inoltre, una notevole potenza dal punto di vista statistico e rappresenterà, con ogni probabilità, una pietra di paragone per lo studio degli effetti protettivi di natura cardiovascolare e renale della classe degli inibitori SGLT-2.

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

INCIDENZA DI AKI IN PAZIENTI TRATTATI CON DABIGATRAN: ANCORA UN PUNTO A FAVORE DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI

Abbiamo più volte affrontato sulle colonne di questo periodico il problema relativo all'impiego di anticoagulanti orali diretti non vitamina K-dipendenti (NOACs) nei pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD) arrivando alla conclusione che si tratta di farmaci assolutamente sicuri ed efficaci anche in questa popolazione di pazienti.

La letteratura scientifica internazionale continua a supportare quanto già evidenziato in precedenza e, da queste colonne, vi parliamo di due articoli apparsi piuttosto recentemente e concentrati sull'impiego di Dabigatran.

Dabigatran è stato il primo dei NOACs ad essere immesso in commercio e, da un certo lato, quello più penalizzato nei pazienti nefropatici in quanto eliminato per l'80% proprio a livello renale.

In realtà ciò che emerge in letteratura, soprattutto in quella degli ultimi 2 anni, è il fatto che la molecola in oggetto presenta, al contrario, dei buoni outcome dal punto di vista nefrologico come già evidenziato dalla comunicazione fatta da Yao al Congresso ACC 2017 e relativa successiva pubblicazione.

Per coloro che non ricordassero le conclusioni del lavoro di Yao e coll, sottolineiamo il fatto che, dalle evidenze presentate nella suddetta pubblicazione, Dabigatran risultava essere, insieme a Rivaroxaban, il NOAC con i migliori outcome renali (sia in termini di incidenza di episodi di danno renale acuto-AKI, sia in termini di peggioramento della funzione renale).

Tornando al tema principale del nostro editoriale, due recenti pubblicazioni confermano quanto già emerso dai dati del gruppo di Yao.

La prima di queste, del gruppo di Chan, si concentra sui dati emersi dallo studio di una popolazione di pazienti asiatici affetti da fibrillazione atriale ed in trattamento con Dabigatran ovvero Warfarin.

Il numero di pazienti arruolati risulta essere decisamente cospicuo e si possono considerare due grandi popolazioni, una con storia di malattia renale cronica (2200 pazienti trattati con Dabigatran e 2089 con warfarin) ed una con funzione renale conservata (7700 trattati con Dabigatran e 7885 con warfarin).

Andando, inoltre, ad esaminare le caratteristiche demografiche delle popolazioni arruolate, è possibile evincere come, soprattutto nel gruppo che non presentava storia di malattia renale, i pazienti trattati con Dabigatran erano quelli con punteggi CHA_2DS_2-VASc superiori rispetti ai pazienti trattati con warfarin.

I risultati hanno evidenziato come, in entrambi i gruppi di pazienti, Dabigatran fosse associato ad una minore incidenza di episodi di danno renale acuto rispetto a warfarin, elemento maggiormente evidente nei pazienti che non presentavano storia di malattia renale (Fig. 1)

Ma il dato più interessante risiede nel fatto che questa tendenza era confermata anche nel momento in cui, per eventi intercorrenti, il punteggio CHA_2DS_2-VASc si innalzava a testimoniare il fatto che Dabigatran manteneva un certo profilo di sicurezza.

Infine, dato di primaria importanza, le valutazioni appena descritte valevano sia nel gruppo di pazienti in terapia con la dose piena di Dabigatran (150 mg x 2/die), sia in coloro i quali assumevano, in ragione del grado di compromissione della funzione renale, la dose ridotta di 110 mg x 2/die.

In conclusione, quindi, Dabigatran, nella popolazione di pazienti arruolati nello studio del gruppo di Chan, risultava essere associato ad una minore incidenza di episodi di AKI, rispetto al warfarin, pur in presenza di un quadro di malattia renale cronica.

La seconda pubblicazione è, in realtà, una lettera all'Editore comparsa su JACC nella quale il gruppo di Shin della John Hopkins University di Baltimora confermava alcuni dati riguardanti l'incidenza di episodi di AKI in pazienti in terapia con NOACs stratificati in base allo stadio di malattia renale cronica.

Ebbene, anche in questo caso, Dabigatran esce in maniera ottimale dal confronto con warfarin (in tutti gli stadi di CKD) ma anche con gli altri NOACs, soprattutto nei pazienti con CKD in stadio 2-3A.

In definitiva, quindi, possiamo confermare come Dabigatran non vada accantonato nei pazienti con CKD, come previsto anche dalle recenti linee guida EHRA 2018, ma anzi incoraggiato soprattutto in coloro i quali presentano un valore di filtrato glomerulare (eGFR) superiore a 30 ml/min/1.73 m².

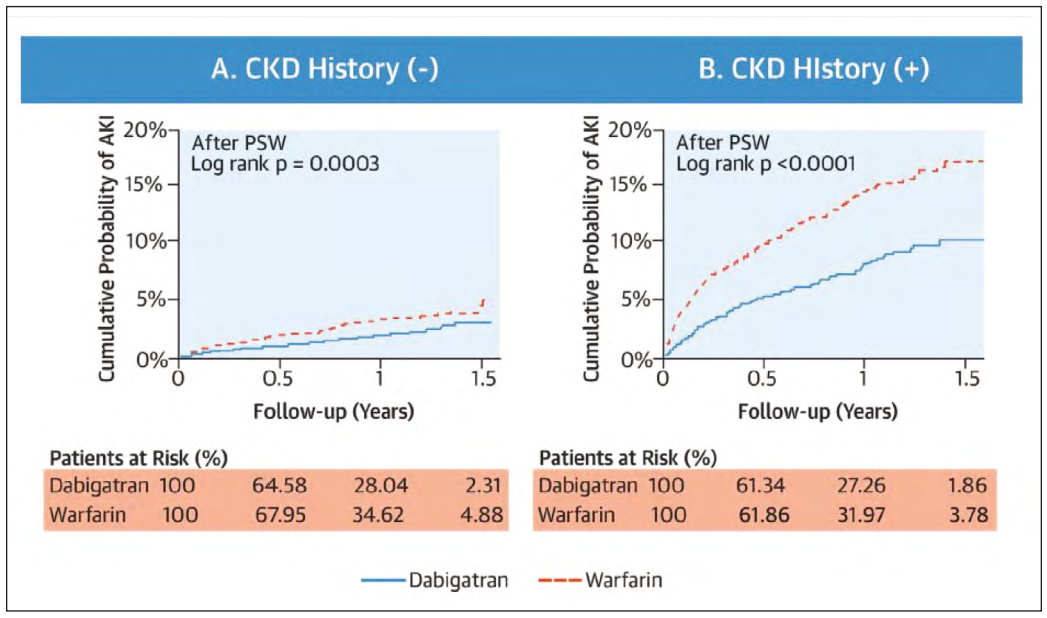


Fig. 1 – Dabigatran si associa ad una minore incidenza di episodi di AKI sia nei pazienti con CKD che in quelli con funzione renale conservata (PSW: Propensity Score Weighting)

Letture consigliate

1. Chan YH, Yeh YH, See LC, Wang CL, Chang SH, Lee HF, Wu LS, Tu HT, Kuo CT. Acute Kidney Injury in Asians With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin. J Am Coll Cardiol. 2016 Nov 29;68(21):2272-2283.
2. Shin JI, Luo S, Alexander GC, Inker LA, Coresh J, Chang AR, Grams ME. Direct Oral Anticoagulants and Risk of Acute Kidney Injury in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2018 Jan 16;71(2):251-252.

Giovanni Barbera
UOC Nefrologia e Dialisi,
Ospedale Parodi Delfino, Colleferro

CORSO DI STATISTICA MEDICA

IL TEST DEL CHI QUADRO

Nel numero precedente di questo magazine abbiamo descritto il T-Test per osservazioni indipendenti. Il T-Test serve a confrontare i valori di una variabile continua e con distribuzione normale tra due gruppi, per esempio tra trattati e non trattati con un determinato farmaco oppure tra esposti e non esposti ad un certo fattore di rischio. In questo numero del magazine focalizzeremo la nostra attenzione sul test del Chi Quadro ($\chi 2$) che serve a confrontare frequenze tra due o più gruppi.

Consideriamo un campione di individui costituito da 59 pazienti inclusi in un trial clinico controllato e randomizzato, dei quali 40 sono stati trattati con il farmaco A e 19 non trattati (gruppo di controllo). I pazienti sono stati seguiti prospetticamente per 4 anni. Di questi, 18 hanno avuto un infarto e 41 no. La domanda è: dal punto di vista statistico, la frequenza dell'infarto è significativamente minore nei trattati con il farmaco A che nei non trattati? L'ipotesi nulla (cioè quella che noi intendiamo rigettare) è che il trattamento con il farmaco A non influenzi l'infarto. Per prima cosa è necessario costruire una tavola di contingenza (vedi sotto) che metta in rapporto il trattamento (si/no) con la presenza/assenza di infarto. Nei non trattati (n=19), 13 hanno sviluppato l'infarto (13/19=0.68, il 68%) mentre nei trattati (n=40) solo 5 hanno avuto l'infarto (5/40=0.12, il 12%).

Dobbiamo adesso verificare se la frequenza dell'infarto sia statisticamente significativa tra trattati e non trattati, cioè confrontare il 68% dei casi di infarto osservati nel braccio dei pazienti non trattati con il 12% dei casi di infarto osservati nel braccio dei pazienti trattati con il farmaco A. Per formulare l'ipotesi nulla è necessario seguire la seguente linea di ragionamento. Prima di tutto è indispensabile calcolare la proporzione di pazienti con l'infarto nell'intero campione, indipendentemente dal trattamento. Su un totale di 59 pazienti, 18 hanno l'infarto (18/59=0.30, il 30%). Se l'ipotesi nulla fosse vera (cioè, se il trattamento non avesse influenza sull'incidenza dell'infarto) anche tra i non trattati dovremmo avere la stessa proporzione di pazienti con infarto, cioè sempre il 30%. A questo punto dobbiamo calcolare la frequenza attesa dei casi di infarto nei non trattati (n=19), cioè calcolare a quale numero assoluto corrisponde una percentuale del 30%. Per trasformare questa percentuale in valore assoluto è sufficiente moltiplicare 0.30*19 che da come risultato 5.8 (vedi tabella sottostante).

Analogamente, dobbiamo anche calcolare la frequenza attesa dei casi di non infarto nei non trattati (n=19). Nell'insieme del campione la proporzione di pazienti senza infarto è 41/59=0.70, ovvero il 70%. Se l'ipotesi nulla fosse vera anche tra gli individui non trattati dovremmo avere la stessa proporzione di pazienti senza infarto, cioè sempre il 70%. Per trasformare questa percentuale in valore assoluto è sufficiente moltiplicare 0.70*19 ottenendo come risultato 13.2 (vedi tabella sottostante). Il calcolo si ripete in maniera iterativa anche tra i trattati ottenendo, per ogni cella, le frequenze attese (vedi sotto).

A questo punto si costruisce una tabella (vedi sotto) che riporta nella prima colonna i casi osservati in ciascuna cella, nella seconda colonna i casi attesi, nella terza colonna la differenza tra casi osservati e casi attesi, nella quarta colonna la differenza tra casi osservati e casi attesi elevata al quadrato (per ovviare al problema dei numeri negativi) e nella quinta ed ultima colonna il rapporto tra il quadrato della differenza tra casi osservati ed attesi diviso per i casi attesi in ogni cella. La somma dei dati riportati nell'ultima colonna fornisce il valore del Chi Quadro che nel nostro caso è pari a 18.98.

A	B	C	D	E
osservato	atteso	oss - att	(oss-att)2	(oss-att)2/att
6	13,2	-7,2	51,84	3,93
13	5,8	7,2	51,84	8,94
35	27,8	7,2	51,84	1,86
5	12,2	-7,2	51,84	4,25
		0		18,98

Utilizzando un calcolatore disponibile sul web (https://www.di-mgt.com.au/chisquare-calculator.html) è possibile calcolare il valore di P associato ad un Chi Quadro di 18.98 (vedi sotto).

Nel calcolatore abbiamo indicato 1 grado di libertà in quanto la tavola di contingenza è costituita da due righe e due colonne. Il valore della P associato ad un Chi Quadro di 18.98 è altamente significativo (P=0.00001) ed indica che il farmaco A riduce in maniera statisticamente significativa la frequenza dell'infarto.

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

Tavola di contingenza

	Senza infarto	Con infarto	
Non trattati	6	13	19
Trattati	35	5	40
	41	18	59

	Senza infarto		Con infarto		
	osservato	atteso	osservato	atteso	
Non trattati	6	13.2	13	5.8	19
Trattati	35	27.8	5	12.2	40
	41		18		59

Chi-square calculator

To view the graph of the χ^2 distribution for your calculated values, click on the **show graph** button after doing the calculation.

Compute the p-value for a chi-square distribution

χ^2 value: 18.98 ($\chi^2 \geq 0$)
degrees of freedom, ν: 1 (ν an integer > 0)
Calculate
p-value = 0.00001 show graph

LA GESTIONE PRATICA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI: L'IMPORTANZA DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE NELLA SCELTA DELLA TERAPIA

I nuovi anticoagulanti orali diretti (DOACs) si sono ormai affermati come trattamento anticoagulante di scelta nei pazienti con tromboembolismo venoso (TEV) e fibrillazione atriale non valvolare (FANV). Il profilo di efficacia e sicurezza, in aggiunta ai vantaggi che offrono in termini di maneggevolezza rispetto alla terapia standard, ha portato una loro ampia ed eterogenea diffusione, incoraggiando il ricorso a questa strategia terapeutica in tante e differenti condizioni cliniche.

Questo significa che oggi il numero dei pazienti in trattamento anticoagulante è aumentato e soprattutto è aumentata la quota di pazienti complessi, con comorbidità e in politerapia, che i clinici si trovano a dover gestire. Diventa quindi importante poter disporre di linee guida pratiche e costantemente aggiornate per identificare il corretto utilizzo di queste molecole proprio dove le evidenze sono meno consolidate, nell'ottica di una ottimale individualizzazione del trattamento del singolo paziente.

Risultano così dirimenti le linee guida della Società Europea di Aritmologia (European Heart Rhythm Association – EHRA) che, giunte al secondo aggiornamento, sottolineano in maniera esaustiva i punti chiave che il clinico deve valutare all'atto terapeutico, declinando il più corretto atteggiamento da seguire nelle singole situazioni con specifico riferimento alla gestione delle terapie concomitanti.

Rispetto all'edizione precedente, la sezione dedicata alle interazioni farmacologiche è stata ampliata ed arricchita di ulteriori informazioni, dettagliando, mediante tabelle create ad-hoc, le possibili interazioni dei singoli DOACs non soltanto con i farmaci comunemente utilizzati nel paziente con fibrillazione atriale, ma anche con i farmaci immunosoppressori, oncologici e antiepilettici.

Le differenze che emergono tra i diversi DOACs, riflettono chiaramente le caratteristiche intrinseche delle quattro molecole, caratteristiche che bisogna attenzionare accuratamente al momento della scelta della prescrizione (Fig. 1).

Per l'assunzione concomitante con farmaci che agiscono sulla via del citocromo P450 (CYP) 3A4 bisogna tener conto che la metabolizzazione a livello epatico ad opera di questo sistema è una via di clearance importante per Apixaban e Rivaroxaban ma non per Edoxaban e Dabigatran. L'assorbimento intestinale dei DOACs, che avviene ad un diverso livello per i diversi farmaci, è regolato dalla glicoproteina trasportatrice di parete P-gp, che esercita una funzione omeostatica attraverso una ri-secrezione del farmaco dopo il suo assorbimento. I farmaci che inibiscono la P-gp, limitando questo fenomeno di ri-secrezione, possono essere responsabili di un più elevato livello plasmatico dell'anticoagulante con aumento del rischio emorragico (Fig. 1 e Fig. 2).

Rispetto alla P-gp, in aggiunta a quanto detto, va sottolineato che negli studi di fase III condotti con edoxaban, è stata studiata, in maniera specifica e pre-determinata, la riduzione di dosaggio in pazienti che assumevano alcuni potenti inibitori delle P-gp, proprio al fine di fornire dati specifici rispetto al dosaggio più giusto da utilizzare in particolari condizioni di politerapia.

Sulla base di questi presupposti, le linee guida EHRA, mediante un sistema di alert con codice a colori, forniscono indicazioni in merito all'utilizzo dei DOACs in associazione ad altri farmaci, così da orientare nella scelta della molecola con minori interazioni, sottolineando l'eventuale necessità di modificare il dosaggio.

Se l'assunzione concomitante di inibitori di pompa protonica o anti-H2 riduce la biodisponibilità di Dabigatran, non emergono interazioni rilevanti con gli antiacidi per gli altri nuovi anticoagulanti orali diretti. Rispetto al Dronedarone, bisogna evitare la concomitanza con Dabigatran e Rivaroxaban; per Apixaban, in assenza di dati, viene richiesta cautela mentre per Edoxaban è indicata la riduzione del dosaggio (Fig. 2 e Fig. 3).

Nell'ambito della terapia antibiotica con Rifampicina non possono essere utilizzati Dabigatran, Apixaban e Rivaroxaban, ma si invita a preferire Edoxaban. (Fig. 2 e Fig. 3)

In caso di terapia antifungina con Itraconazolo o Ketoconazolo l'indicazione è di non usare Dabigatran, Apixaban e Rivaroxaban ma preferire Edoxaban alla dose ridotta. (Fig. 2 e Fig. 3)

Tra i farmaci antiepilettici, levetiracetam e acido valproico non possono essere utilizzati con i DOACs, mentre è consentito l'uso di Edoxaban e Apixaban (ma non di Dabigatran e Rivaroxaban) con carbamazepina, fenobarbital e fenitoina (Fig. 4).

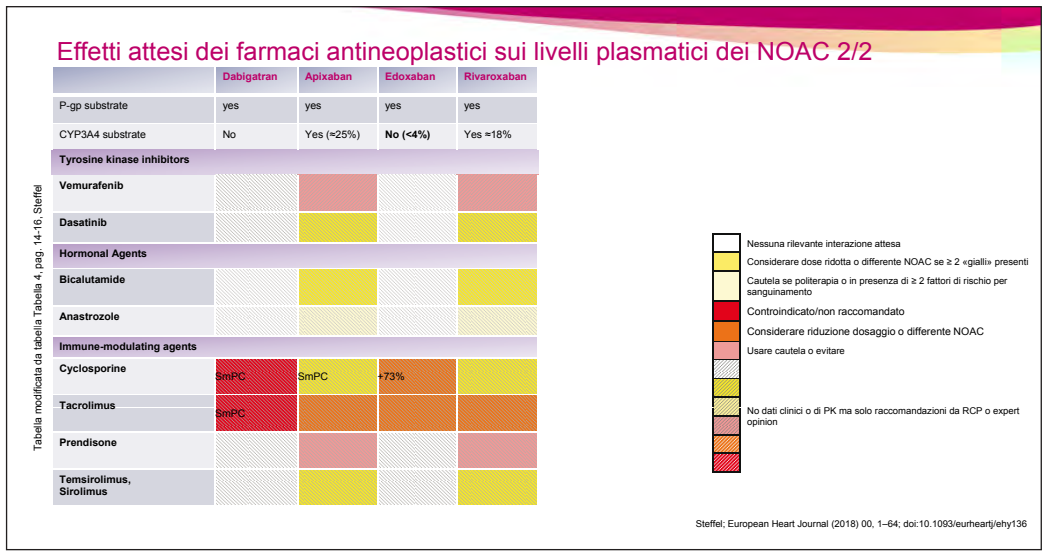
Il capitolo sulle interazioni è stato inoltre rivisto andando ad includere informazioni per la terapia con i nuovi anticoagulanti orali diretti in soggetti con neoplasie maligne.

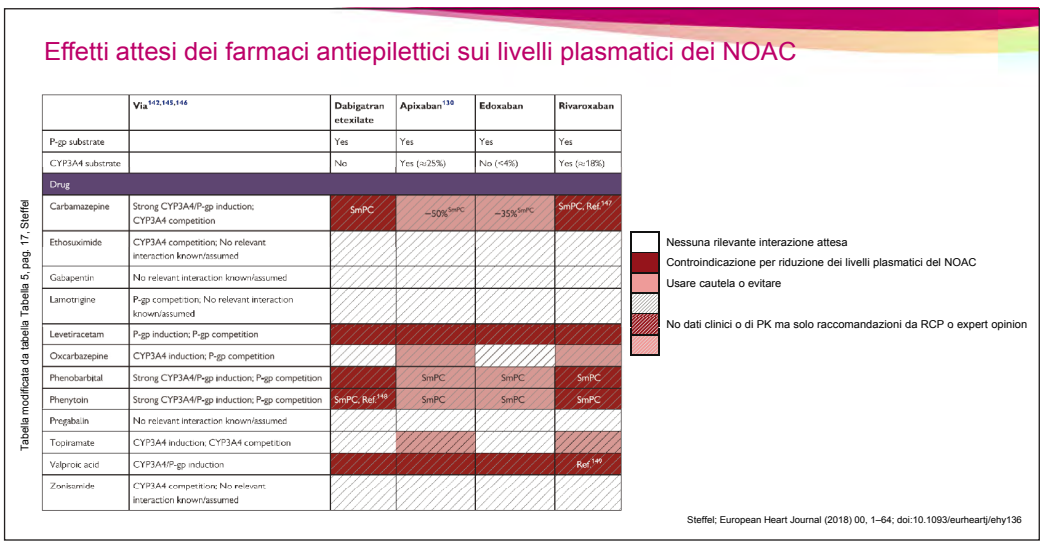
Questi pazienti presentano un'aumentata incidenza e prevalenza di fibrillazione atriale oltre che di eventi tromboembolici venosi a causa di co-morbidità, effetti diretti del tumore o complicanze legate alle terapie, in associazione ad una più elevata propensione agli eventi emorragici.

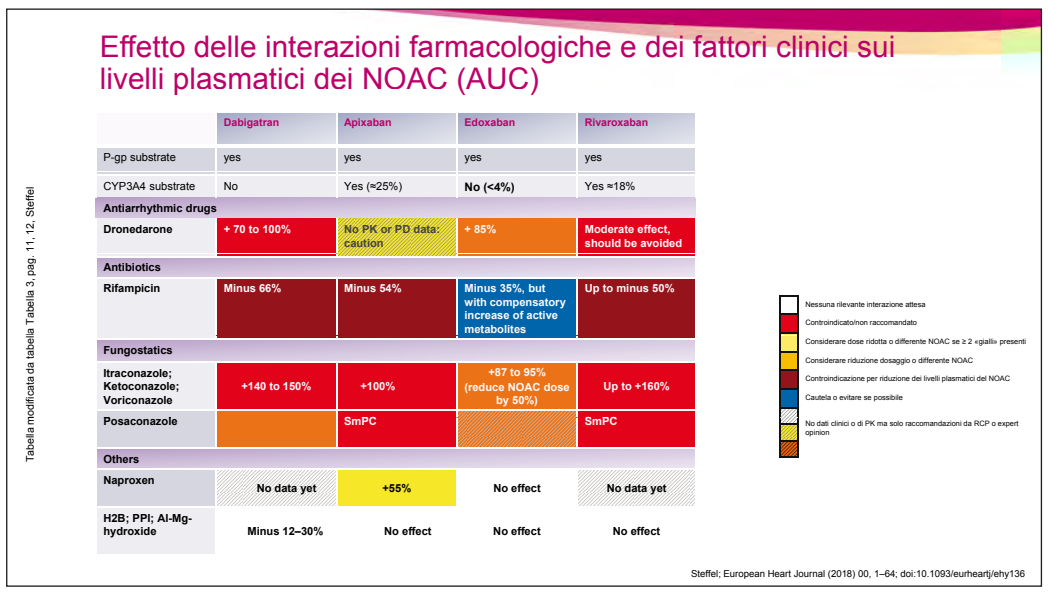
Nei pazienti oncologici che necessitano di un trattamento anticoagulante è indicato un approccio multidimensionale e multidisciplinare, volto ad identificare il miglior percorso di cura possibile, bilanciando ancor meglio il rapporto rischio-beneficio. La possibilità di utilizzare i DOACs anche in questa categoria è finalmente confortata dai risultati dell'Hokusai-VTE Cancer, il primo studio randomizzato che ha confrontato un DOAC con un'eparina nel trattamento del tromboembolismo venoso in pazienti oncologici. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità significativa di Edoxaban rispetto all'eparina a basso peso molecolare in termini di recidive di TEV e sanguinamenti maggiori nei pazienti con cancro.

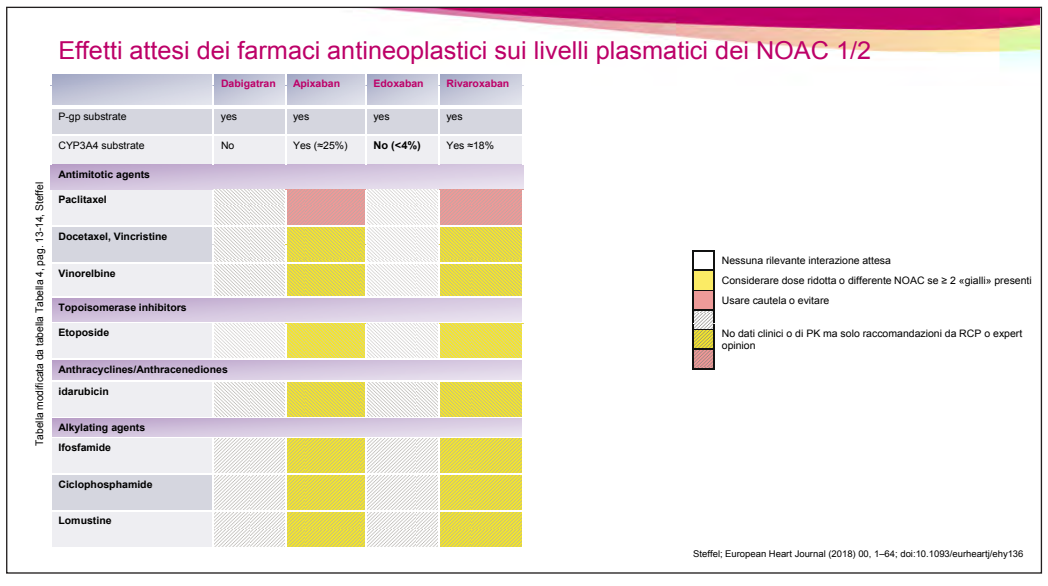
Questi risultati sono stati già recepiti dalle Linee Guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network), espressione della posizione di oncologi statunitensi di riferimento per la classe medica, che promuove il miglioramento continuo nel trattamento dei pazienti con cancro. Infatti, nell'ultimo aggiornamento di Marzo 2018, è indicato l'utilizzo di Edoxaban come farmaco di prima scelta per il trattamento della TEV nel paziente oncologico. La possibilità di estendere il trattamento con i nuovi anticoagulanti orali diretti al paziente con tumore maligno offre il vantaggio di superare il problema dell'aderenza terapeutica che inevitabilmente si riflette sull'efficacia della terapia, fondamentale in pazienti con un rischio tromboembolico particolarmente aumentato come appunto i pazienti oncologici.

In considerazione della varietà e complessità dei trattamenti antitumorali cui sono sottoposti, si impone ancora maggiormente la necessità di caratterizzare al meglio il problema delle interazioni farmacologiche e, al fine di poter garantire al paziente il trattamento più sicuro, è cruciale scegliere il DOAC che meglio si adatta alle singole esigenze terapeutiche. L'importanza di questo aspetto è tale che gli stessi autori delle linee guida EHRA, che per primi hanno cercato di fronteggiare questa nuova esigenza, hanno sottolineato la necessità di ampliare progressivamente il capitolo dedicato alle interazioni farmacologiche, che diventerà tanto più completo quanto più aumenterà l'esperienza anche in questo setting di pazienti.









Lettura consigliata

1. Steffel; European Heart Journal (2018) 00, 1–64; doi:10.1093/eurheartj/ehy136.

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

STATO INFIAMMATORIO CRONICO, ATEROSCLEROSI E MALATTIA RENALE CRONICA (CKD): EVIDENZE DALLO STUDIO CANTOS

Sebbene sia ampiamente riconosciuto come i pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD) presentino un quadro di aterosclerosi particolarmente aggressivo e progressivo con relativo incremento del rischio cardiovascolare, i meccanismi fisiopatologici alla base delle suddette evidenze cliniche non sono stati completamente chiariti.

Recenti lavori apparsi in letteratura suggeriscono come diversi processi fisiopatologici legati ai meccanismi di danno renale e successivi adattamenti di tipo riparativo siano in grado di indurre importanti modificazioni a livello di sistema immunitario.

Molte delle ultime evidenze pubblicate si concentrano sul ruolo del NLRP3, (NOD) – like receptor protein – 3 la cui attivazione è implicata sia nel danno renale acuto e cronico che in corso di nefropatia diabetica.

L'attivazione di NLRP3 attiva la produzione di interleuchina (IL)-1ß, una citochina che gioca un ruolo determinante nei processi di aterosclerosi accelerata.

L'IL-1, inoltre, stimola la secrezione di IL – 6 che, non solo è coinvolta nell'incremento del rischio cardiovascolare nella popolazione generale, ma si associa anche all'aumento del rischio di mortalità nei pazienti affetti da CKD, al pari dell'aumento dei livelli sierici di proteina C – reattiva ad alta sensibilità (hsPCR).

Il recente studio CANTOS (Canakinumab Anti-InflammatoryThrombosis Outcomes Study) ha dimostrato che Canakinumab, un anticorpo monoclonale che ha come bersaglio l'IL-1ß, è in grado di ridurre il tasso di eventi cardiovascolari avversi in pazienti con storia di infarto del miocardio e livelli persistentemente elevati di hsPCR.

Lo studio CANTOS, tra l'altro, ha arruolato pazienti con un range piuttosto variabile di disfunzione renale consentendo di valutare l'effetto dell'inibizione di IL - 1ß anche per quanto concerne gli outcome renali.

Gli endpoint cardiovascolari dello studio (trattasi di un trial randomizzato, controllato in doppio cieco vs placebo condotto con 3 diversi dosaggi di Canakinumab, 50 – 150 e 300 mg/die somministrati per via s.c. ogni 3 mesi), indipendentemente dal livello di funzione renale, erano rappresentati da: infarto del miocardio, stroke, ospedalizzazione per angina instabile richiedente procedura urgente di rivascolarizzazione coronarica e morte cardiovascolare

I risultati principali dello studio hanno evidenziato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti trattati con Canakinumab, soprattutto per quanto concerne la riduzione degli episodi ischemici coronarici nei pazienti con CKD in stadio 3A – 4, una popolazione di pazienti con elevato rischio cardiovascolare; nell'ambito di questa popolazione, inoltre, i benefici maggiori si sono avuti in coloro i quali partivano da valori basali di hsPCR> 2 mg/L, ovverosia in quei pazienti con un grado maggiore di infiammazione (Fig. 1)

In definitiva il trattamento con Canakinumab sembra contribuire in modo determinante all'abbattimento del rischio cardiovascolare residuo riducendo in maniera statisticamente significativa gli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e la mortalità per cause cardiovascolari soprattutto in pazienti con un quadro importante di infiammazione cronica e, quindi, di aterosclerosi polidistrettuale.

I dati dello studio CANTOS, oltre ad evidenziare il ruolo esercitato dagli inibitori della (IL) - 1ß, aprono anche la strada per lo sviluppo di ulteriori molecole ad azione anti – infiammatoria potenzialmente utilizzabili nei pazienti con CKD quali gli inibitori diretti del recettore per l'IL-1 e per l'IL – 6 ma questa è, per il momento, un'altra storia.

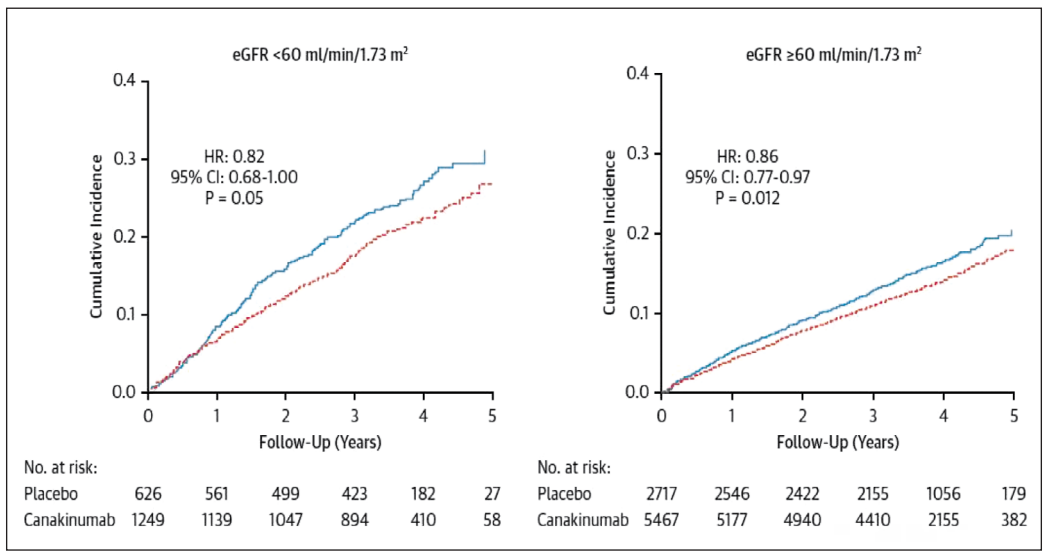


Fig. 1 – Incidenza cumulativa di MACE nei soggetti arruolati nello studio CANTOS con (sinistra) e senza (destra) segni di CKD (in rosso i pazienti trattati con Canakinumab, in blu i pazienti trattati con placebo).

Letture consigliate

1. Ridker PM et al. Inhibition of Interleukin - 1ß by Canakinumab and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. J Am Coll Cardiol 2018, 71 (21): 2405-2414.
2. AndromachiReklou et al. Reduction of Vascular Inflammation, LDL-C, or Both for the Protection from Cardiovascular Events?The Open Cardiovascular Medicine Journal, 2018, 12, 29-40.

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

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

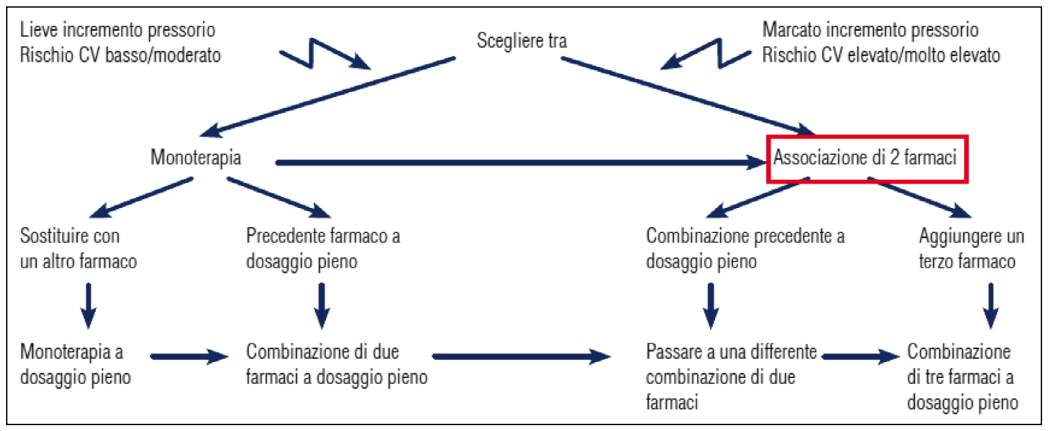
Fenicia Eventi è specializzata nell'organizzazione di congressi medici nazionali ed internazionali, formazione ECM e seminari, ma vanta anche un'esperienza che abbraccia altri settori.
Fenicia Eventi, da anni, si occupa di rispondere e adattarsi alle esigenze dei suoi clienti in ogni fase della progettazione 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

DIURETICI SIMIL-TIAZIDICI (AD ES. INDAPAMIDE) VS DIURETICI TIAZIDICI (HCTZ): I DIURETICI SONO TUTTI UGUALI?

Nei pazienti con livelli pressori molto elevati e/o ad alto rischio cardiovascolare le Linee Guida ESH/ESC evidenziano l'opportunità di utilizzare sin dall'inizio una terapia di associazione antipertensiva in una singola compressa favorendo l'aderenza terapeutica e sfruttando l'effetto sinergico per garantire il raggiungimento del target pressorio.

Ma la domanda da porci è: quali farmaci associare?



I diuretici tiazidici, raccomandati come terapia di prima linea dell'ipertensione arteriosa, sono tra i farmaci più comunemente prescritti su scala mondiale. In base alla loro struttura molecolare le diverse molecole possono essere distinte in diuretici di tipo tiazidico (TT) ad esempio Idroclorotiazide, e diuretici simil-tiazidici (TL) ad esempio Indapamide e clortalidone. Il **regime farmacologico combinato ACEi/diuretico simil-tiazidico** è indicato dalle Linee Guida come una delle possibili associazioni antipertensive, razionali e di documentata efficacia nel trattamento dell'ipertensione. Risultati di una meta-analisi di 21 trial clinici che ha valutato gli effetti dei diuretici simil-tiazidici e tiazidici sugli eventi cardiovascolari. **I diuretici simil-tiazidici** hanno determinato, indipendentemente dalla riduzione pressoria, una **riduzione addizionale del 12% del rischio di eventi cardiovascolari** (p=0,049) e del 21% del rischio di insufficienza cardiaca (p=0,023) rispetto ai diuretici tiazidici.

L'associazione dell'ACE-inibitore perindopril e del diuretico simil-tiazidico indapamide ha un solido fondamento razionale in quanto si basa sull'azione sinergica dei due principi attivi. L'intervento terapeutico precoce nel paziente iperteso al fine di ottenere un adeguato controllo della pressione arteriosa e prevenire lo sviluppo di danno d'organo renale (**microalbuminuria**) è senza dubbio fondamentale nella gestione clinica dei pazienti caratterizzati da un elevato rischio cardiometabolico.

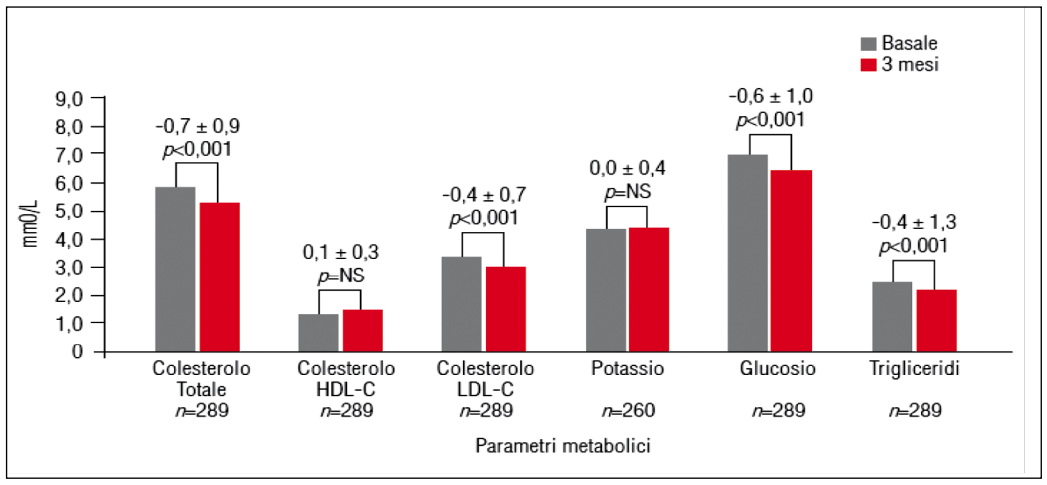
In presenza di microalbuminuria, l'obiettivo del trattamento antipertensivo è rappresentato sia dal controllo dei valori pressori che dalla normalizzazione dell'escrezione urinaria di albumina. A tale riguardo, i risultati dello studio ADVANCE indicano che l'associazione **perindopril/indapamide** può rivelarsi un'opzione terapeutica di grande efficacia per il raggiungimento di tali obiettivi.

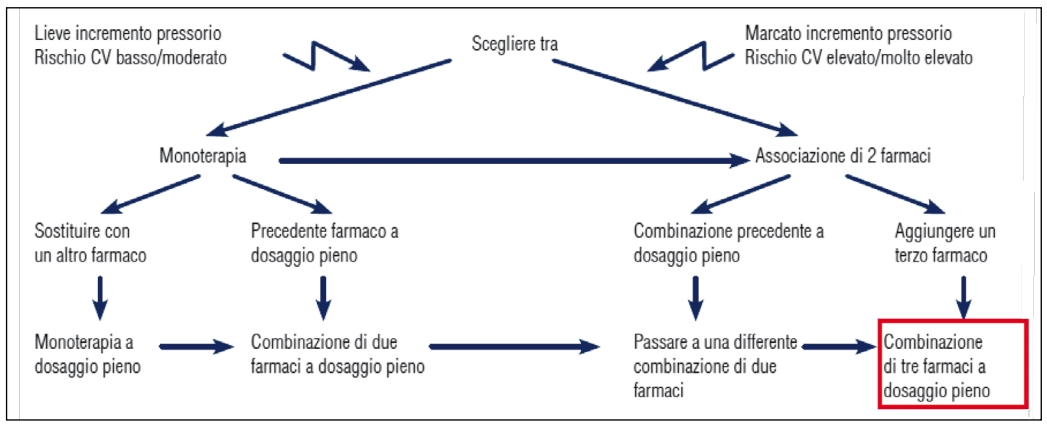
Infatti, questo regime farmacologico combinato, ha indotto una **riduzione statisticamente significativa del 21% (p<0,0001) del rischio di eventi renali e del 22% (p<0,0001) della progressione dell'albuminuria**, determinando nel contempo un aumento, anch'esso significativo, **della regressione dell'albuminuria pari al 16%** (p=0,002). In base a questi risultati l'impiego dell'associazione precostituita perindopril/indapamide, ha permesso di prevenire un evento renale ogni 20 pazienti con diabete di tipo 2 trattati per cinque anni. Per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità, i dati della letteratura scientifica indicano che il regime combinato a dosaggio fisso perindopril/ indapamide è sicuro e ben tollerato; il suo impiego si associa ad una bassa incidenza di eventi indesiderati, peraltro lievi e transitori, comportando una esigua percentuale di sospensione del trattamento, pari a circa il 2%. Oltre all'ottimo profilo di tollerabilità, l'associazione precostituita perindopril/indapamide è caratterizzata anche da una sostanziale **neutralità metabolica**. Ciò trova conferma nei risultati di uno studio clinico da cui è emerso che, dopo tre mesi di trattamento con tale regime terapeutico, è stato registrato un miglioramento significativo dei livelli ematici di colesterolo totale, colesterolo-LDL, trigliceridi, glucosio a digiuno, acido urico e creatininemia, nonché una sostanziale stabilità dei valori di colesterolo-HDL e potassio, nonostante la terapia concomitate con altri farmaci, quali ipolipidemizzanti, acido acetilsalicilico o antidiabetici sia rimasta immodificata durante lo studio.

Variabili	Riduzione del rischio relativo	Hazard ratio (IC al 95%)	*p*
Eventi maggiori macro- e microvascolari	9%	0,91 (0,83-1,00)	0,041
Mortalità da cause cardiovascolari	18%	0,82 (0,68-0,98)	0,027
Mortalità da tutte le cause	14%	0,86 (0,75-0,98)	0,025

IC, intervallo di confidenza
Trattamento dell'ipertensione al basale: 68,3% farmaco attivo; 69,2% placebo[6]

Tab. 1 – Principali risultati del trial ADVANCE: effetti del trattamento con l'associazione precostituita perindopril/indapamide sugli outcome cardiovascolari (2).





Qualora non si riesca a raggiungere l'obiettivo pressorio con l'impiego di due farmaci a pieno dosaggio, si può considerare il ricorso ad un'altra associazione che prevede la presenza di un terzo farmaco.

Il regime combinato più razionale di **"triplice terapia antipertensiva"** risulta essere quello costituito da un bloccante del sistema renina-angiotensina, un calcio-antagonista ed un diuretico simil tiazidico a dosi efficaci. L'unica associazione triplice commercializzata in Italia, è una combinazione a base di **Perindopril, Amlodipina e Indapamide**, che combina tre componenti antipertensivi con meccanismo complementare non solo in termini di efficacia ma anche di protezione d'organo. Quindi la terapia di combinazione, che sia essa duplice o triplice, semplificando lo schema terapeutico ha il pregio non trascurabile di favorire l'aderenza terapeutica, scegliendo molecole in grado di:

- garantire un'efficacia che perdura nelle 24 ore
- buon profilo di tollerabilità e safety

I risultati ottenuti da una metanalisi mostrano infatti che **l'impiego di combinazioni fisse** in patologie croniche come l'ipertensione **riduce il rischio di non aderenza del 24-26%**, il che si traduce in un miglioramento degli outcome clinici in ambito CV sia in termini di prevenzione che in termini di morbilità e mortalità. In conclusione **la sempre maggiore disponibilità di associazioni fisse a differenti dosaggi permette una gestione "adeguabile e plasmabile" della terapia**.

Letture consigliate

1. 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). European Heart Journal 2013; 34:2159-2219.
2. McCormack T. Management of hypertension in adults in primary care: NICE guideline. Br J Gen Pract. 2012; 62(596):163–164.
3. Olde Engberink RH et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2015 May; 65(5):1033-40.
4. Ruilope LM, Segura J. Kidney protection: a key target in the management of patients with diabetes. Journal of Hypertension 2009; 27(1): S15-18.
5. Barrios V, Escobar C. Complementary mechanisms of action and rationale for the fixed combination of perindopril and indapamide in treating hypertension – update on clinical utility. Integrated Blood Pressure Control 2010; 3:11-19.
6. Farsang C. Efficacy and Tollerability of Fixed-Dose Combination of Perindopril/ Indapamide in Type 2 Diabetes Mellitus: PICASSO Trial. Adv Ther 2014; 31:333-344.
7. Bangalore S et al. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. The American Journal of Medicine (2007) 120, 713-719.

Antonio Bellasi
Department of Research, Innovation, Brand Reputation, Ospedale di Bergamo
ASST Papa Giovanni XXIII

CAPPUCCINO WITH CLAUDIO RONCO

CoreQuest Sagl

Folifill® 120 compresse
ACIDO FOLICO 5mg

NUOVE SOLUZIONI NATURALI PER IL TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE

La dislipidemia è un disordine metabolico molto diffuso basato su un'alterazione della quantità di lipoproteine presenti nel sangue; la forma più comune di dislipidemia è l'iperlipidemia, termine utilizzato per indicare l'aumento dei livelli ematici di uno o più grassi, per lo più colesterolo e trigliceridi.
L'ipercolesterolemia, caratterizzata da un'eccessiva concentrazione di colesterolo nel sangue, rappresenta un importante fattore di rischio per le patologie cardiovascolari.
I farmaci più utilizzati per il trattamento dell'ipercolesterolemia moderata/severa, sono le **statine,** che rallentano la produzione di colesterolo LDL detto anche "colesterolo cattivo" e incrementano la capacità del fegato di eliminare il colesterolo già in circolo nel sangue.
Le statine sono inibitori dell'idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (HMGCoA) e, sebbene siano generalmente ben tollerate, alcuni pazienti manifestano eventi avversi durante il trattamento, come aumento del livello degli enzimi epatici, sintomi gastrointestinali e mialgie che includono dolori e debolezza muscolare. Tra gli eventi avversi gravi ci sono anche miositi (livelli elevati di creatina fosfochinasi) e rabdomiolisi, considerate complicazioni importanti della terapia.
Proprio per gli effetti collaterali che possono generare, le statine devono essere assunte sotto stretto controllo medico e solo se il paziente rientra nelle categorie riportate dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN).
Negli ultimi 10 anni, le possibilità di intervento nelle iperlipidemie si sono ampliate con l'uso di nutraceutici o integratori alimentari, il cui impiego da parte della popolazione è in continua crescita. Tali prodotti sono prescritti dal medico in caso di ipercolesterolemia borderline caratterizzata da valori di colesterolo totale tra 200 e 239 mg/dl e di colesterolo LDL tra 130 e 159 mg/dl.
Gli integratori per l'ipercolesterolemia attualmente disponibili sul mercato nazionale sono: fitosteroli, integratori a base di "riso rosso fermentato", beta-glucano e berberina. Bisogna però sottolineare che molti di questi prodotti non sono privi né di interazioni con altre terapie farmacologiche eventualmente in corso, né di effetti collaterali.
Un esempio è il riso rosso fermentato (*Red Yeast Rice*, o RYR), molto popolare nel nostro Paese. Il RYR è il prodotto purificato dell'attività di un fungo, il *Monascus Purpureus* che, fermentando il riso, produce un pigmento rosso e una famiglia di molecole ad attività inibitoria sulla sintesi epatica del colesterolo, tra cui prevale la **monacolina K.**
Chimicamente simile alla lovastatina, la monacolina K inibisce l'attività dell'enzima chiave nella sintesi del colesterolo, l'HMGCoA reduttasi.
Gli integratori a base di riso rosso fermentato sono molto utilizzati in quanto sembrano caratterizzati da un migliore profilo di sicurezza rispetto alle statine, che si tradurrebbe anche in una maggiore compliance del paziente.
È tuttavia possibile che tale maggiore tollerabilità rispetto alla lovastatina sia attribuibile ai bassi livelli di principio attivo (da 3 a 10 mg) presente negli integratori disponibili in Italia.
Uno studio dell'Università La Sapienza di Roma ha analizzato le reazioni avverse attribuite ad integratori a base di riso rosso fermentato.
L'articolo pubblicato nel 2017 su "*British Journal of Clinical Pharmacology*" ha analizzato 1261 segnalazioni di reazioni avverse sospette, dal 2002 al 2015, di cui 55 segnalazioni riguardavano reazioni avverse manifestate con integratori a base di riso rosso fermentato. Le reazioni avverse consistevano in mialgia e/o aumento di creatina fosfochinasi (19), rabdomiolisi (1), danno epatico (10), reazioni gastrointestinali (12), reazioni cutanee (9) e altre reazioni (4). Le donne erano coinvolte nel 70% dei casi. In 13 casi, la reazione ha richiesto ricovero ospedaliero.
La valutazione caso per caso eseguita in questo studio ha evidenziato le miopatie e il danno epatico come potenziali problemi legati alla sicurezza di questi integratori, suggerendo che il riso rosso fermentato possa in realtà avere un profilo di safety simile alle statine. La percentuale di segnalazioni di eventi gravi (27%), il tempo relativamente rapido di insorgenza e la mancanza di farmaci concomitanti/predisponenti in molti dei casi analizzati, dimostrano che occorre un monitoraggio continuo degli integratori alimentari a base di riso rosso fermentato per definire più chiaramente il loro profilo di safety.
Recentemente è stato messo in commercio un nuovo prodotto a base di silimarina, vitamina C, vitamina E, coenzima Q10 e selenometionina (Medronys epato®). Si tratta di un integratore alimentare completamente naturale, i cui componenti agiscono in sinergia a livello epatico sulla sintesi del colesterolo endogeno.
L'azione dei singoli componenti ha documentata efficacia nel ridurre i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi senza effetti collaterali.
Gli effetti che gli attivi sembrano avere sul colesterolo hanno, come razionale ipotizzabile, l'azione diretta ed indiretta sulla funzionalità epatica. Un'alterazione metabolica epatica, anche se non visualizzabile diagnosticamente, ha i suoi effetti indiretti nell'alterare l'equilibrio dinamico del metabolismo del colesterolo, con la conseguenza di modificare i normali livelli lipidici ematici e causare dislipidemie.
Numerosi studi clinici dimostrano che silimarina, vitamine C ed E, CoQ10 e Selenometionina, contenuti in Medronys epato® da soli o in associazione, riducono i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi.
La **silimarina** in particolare è nota per le sue proprietà epatoprotettive, riduce la perossidazione lipidica delle LDL, agendo come antiossidante attraverso la distruzione dei radicali liberi che possono danneggiare le cellule esposte alle tossine.
In pazienti con diabete di tipo II, il trattamento con silimarina per 4 mesi ha portato ad una riduzione del colesterolo totale e colesterolo LDL del 12% e ad una riduzione dei trigliceridi del 26%.[7] L'associazione di silimarina a selenometionina riduce colesterolo totale e colesterolo LDL fino a circa il 20%, mostrando l'attività sinergica dei due componenti. Il trattamento con silibina (principale costituente della silimarina) per 6 mesi ha dimostrato di abbassare i livelli di trigliceridi del 40% rispetto all'inizio del trattamento.
Altro componente importante è il **coenzima Q10** contenuto in Medronys epato, che ha una nota ed importante attività antiossidante e in particolare previene la perossidazione dei lipidi di membrana, fenomeno che ha un ruolo chiave nella patogenesi dell'aterosclerosi. Con l'età si manifesta un deficit di coenzima Q10 che può risultare ancora maggiore in caso di utilizzo di alcuni farmaci inibitori della HMG-CoA reduttasi, tra cui le statine. Le statine infatti riducono i livelli di colesterolo ma anche i livelli di Coenzima Q10 fino al 40%.
Uno studio condotto su 53 volontari sani ha valutato l'effetto di una supplementazione a base di CoQ10 sui livelli di colesterolo LDL. Dopo due settimane di trattamento con coenzima Q10 si è evidenziata una riduzione del 12,7% del colesterolo LDL nel sangue.
L'associazione di **coenzima Q10** e **vitamina E,** somministrata per 3 mesi a 40 soggetti con lieve ipercolesterolemia ha dimostrato avere una forte attività antiossidante con aumento della resistenza all'ossidazione delle LDL responsabile del danno endoteliale oltre che una riduzione dei livelli di trigliceridi nel sangue del 17%.
Di particolare importanza è la possibilità di associare il coezima Q10 alle statine riducendo l'intensità del dolore muscolare indotto dall'uso delle statine, come dimostrato da uno studio dal titolo "*Coenzyme Q10 Supplementation Decreases Statin-Related Mild-to-Moderate Muscle Symptoms: A Randomized Clinical Study*" pubblicato su Medical Science Monitor nel 2014 da Skarlovnik e collaboratori.
La **vitamina C** da sola e maggiormente se somministrata in associazione alla **vitamina E** riduce i livelli di colesterolo LDL del 27% dopo 4 mesi di trattamento; aumenta inoltre i livelli di colesterolo "buono" HDL, riducendo il rischio di patologie cardiovascolari dal 10 al 15% dopo 8 mesi di trattamento.
Il complesso a base di silimarina, vitamina C, vitamina E, CoQ10 e selenometionina (Medronys epato®) **è stato impiegato i**n uno studio osservazionale su 80 pazienti, per valutare l'efficacia del prodotto contenente agenti epatoprotettivi sul miglioramento dei parametri ematici nella steatosi epatica non alcolica. Numerosi pazienti con ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia associata alla steatosi hanno mostrato una notevole riduzione dei livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi.
Ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia devono essere trattate prima possibile, in primis correggendo l'alimentazione e lo stile di vita. Spesso però questo non basta se consideriamo che soltanto il 30% circa del colesterolo è di derivazione alimentare. I componenti silimarina, vitamina C ed E, CoQ10 e selenometionina agiscono sul metabolismo epatico del colesterolo endogeno in maniera indiretta contribuendo a regolare i livelli di colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi nel sangue.
È molto interessante che gli attivi sopra indicati agiscano in sinergia tra loro, con meccanismi diversi, raggiungendo lo stesso effetto in modo potenziato.
Sembra inoltre che la letteratura confermi l'elevata tollerabilità delle sostanze considerate non mostrando elementi di safety che ne riducano l'impiego terapeutico.
Tali dati sono sicuramente interessanti perché consentono di avere a disposizione un ulteriore mix di componenti (Medronys epato) di documentata efficacia nel trattamento delle dislipidemie di varia natura, prima di arrivare all'uso del farmaco vero e proprio o per evitare del tutto il trattamento farmacologico.

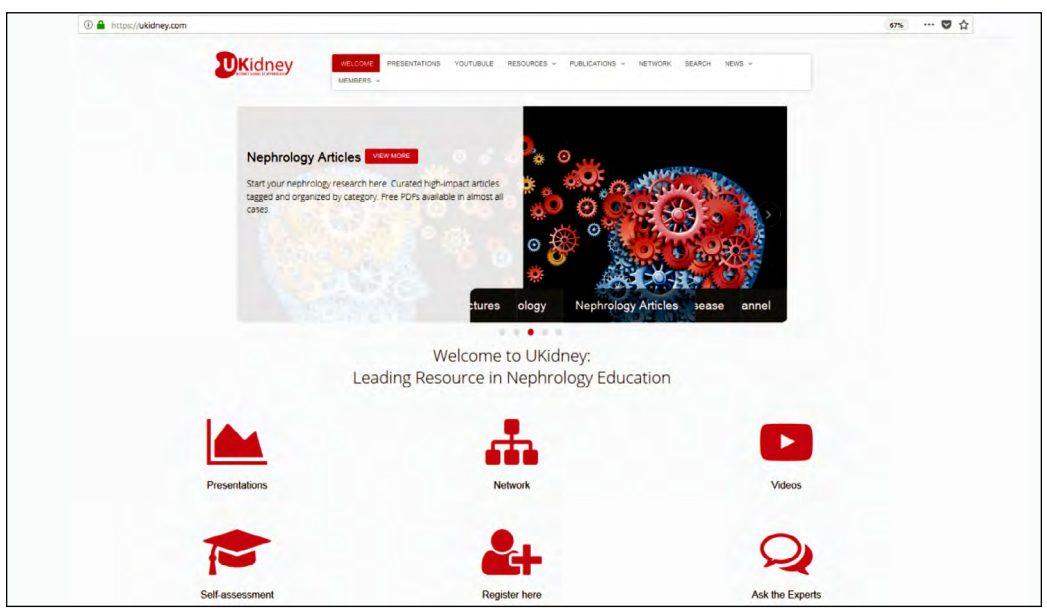
Letture consigliate

1. Kopin L, Lowenstein C. Dyslipidemia. Ann Intern Med. 2017 Dec 5; 167(11): ITC81-ITC96.
2. Reiss AB, Voloshyna I, De Leon J, Miyawaki N, Mattana J. Cholesterol Metabolism in CKD. Am J Kidney Dis. 2015 Dec;66(6):1071-82.
3. Arrigo F.G. Cicero, et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice. Nutr Rev. 2017 Sep 1; 75(9):731-767.
4. Flowers N, Hartley L, Todkill D, Stranges S, Rees K. Co-enzyme Q10 supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (12):CD010405.

Vincenzo Barbera
UOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale Parodi Delfino, Colleferro

NOVITÀ DAL WEB

Ricercare novità sulla Rete è sempre molto stimolante: questo spazio virtuale cresce ed evolve quotidianamente, offrendo risorse sempre nuove agli occhi di chi trova anche solo pochi minuti da dedicare alla ricerca.
La risorsa che vi propongo oggi è un sito web molto ricco, che risponde al nome di UKIDNEY e trovate all'indirizzo web https://ukidney.com/, del quale faremo oggi una descrizione generale, e che probabilmente meriterà alcuni approfondimenti sui tanti, singoli aspetti davvero accattivanti che lo caratterizzano.
Cos'è UKIDNEY? Si tratta di un fornitore di servizi educativi (presentazioni, video, questionari di autovalutazione) che spaziano attraverso l'intero scibile della Nefrologia, coinvolgendo i maggiori opinion leader nel campo.



Il sito non appartiene al mondo delle istituzioni accademiche, ed è una creatura della BrightBean Solutions, che si autodefinisce un "provider di siti web di e-Learning avanzato per l'industria sanitaria". Non aggrottate la fronte: l'oggetto del nostro interesse vanta l'endorsement della American Society of Nephrology, della International Society of Nephrology e della Canadian Society of Nephrology,

Tra le chicche che vi segnalo:
- "UKidney News Tracker", un servizio di segnalazione delle

CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA E MALATTIA RENALE: IL RUOLO DELLA RANOLAZINA

La malattia coronarica rappresenta la prima causa di morte negli USA e l'angina cronica stabile ne rappresenta la principale manifestazione clinica. La sintomatologia clinica è scatenata dallo squilibrio che si viene a creare tra domanda e offerta di ossigeno a livello coronarico a causa del ridotto apporto sanguigno in tale distretto.

La dimensione del problema risulta essere quantomai evidente anche nel paziente affetto da CKD per il quale la patologia cardiovascolare (ed in primis quella su base ischemica) risulta essere la principale causa di morte negli stadi avanzati di malattia.

Nonostante le modificazioni dello stile di vita e l'assunzione di farmaci in grado di aumentare l'apporto di ossigeno al tessuto miocardico (nitrati, ß – bloccanti, calcio – antagonisti), molti pazienti continuano a riferire sintomi di tipo anginoso.

Nel 2006 la Food & Drug Administration (FDA) ha approvato la Ranolazina per il trattamento dell'angina cronica; si tratta di una molecola con un buon profilo di efficacia e sicurezza che viene metabolizzata principalmente a livello epatico ed eliminata a livello renale, motivo per il quale l'impiego va attentamente monitorato nei pazienti con compromissione della funzione renale

La Ranolazina esplica i suoi effetti agendo fondamentalmente in due modi: come modulatore metabolico e come inibitore dei canali del sodio. Come modulatore metabolico, stimola l'ossidazione del glucosio a spese di quella degli acidi grassi in quanto, pur essendo quest'ultima più vantaggiosa in termini di produzione di ATP (e, quindi, di energia), l'ossidazione del glucosio diventa un substrato più efficiente per la produzione di ATP nel momento in cui si viene a creare una zona di ipoperfusione a livello cardiaco.

Per quanto riguarda l'effetto sui canali del sodio, Ranolazina inibisce la corrente tardiva del sodio (INaL) la quale, a sua volta, contribuisce all'aumento del sodio intracellulare ed all'attivazione dello scambiatore Na/Ca. Il blocco selettivo dell'INaL inibisce il sovraccarico di Na e Ca a livello delle cellule miocardiche conferendo alla Ranolazina le sue proprietà anti-anginose e (potenzialmente) anti-aritmiche.

Dal punto di vista del profilo di sicurezza, la Ranolazina è eliminata al 75% per via renale e, di conseguenza, il dosaggio va ridotto nei pazienti con CKD in stadio 3A-3B ed il farmaco non può più essere somministrato nei pazienti con CKD in stadio 4-5D.

L'efficacia clinica di Ranolazina è stata valutata in numerosi trials clinici: ERICA, MARISA, MERLIN-TIMI 36 sono solo alcuni dei grandi trials clinici condotti in tutto il mondo ma, in questo nostro editoriale, vorremmo soffermarci sulle evidenze raccolte (e, di recente, pubblicate) dal gruppo di Borzi M. e coll i quali hanno pubblicato dati riguardanti l'utilizzo di Ranolazina in una popolazione eterogenea di pazienti affetti da CAD sintomatica ma stabile.

L'impatto della terapia con Ranolazina veniva valutato mediante la compilazione del questionario SAQ (Seattle Angina Questionnaire) allo scopo di valutare la qualità di vita, a 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento, di pazienti affetti da angina stabile,

Dall'analisi dei questionari SAQ, Ranolazina ha confermato la sua efficacia in tutte e cinque le aree comprese nel questionario SAQ (limitazioni fisiche, stabilità e frequenza degli episodi anginosi, livello di percezione della malattia e soddisfazione del paziente rispetto alla terapia prescritta) sia dopo 3 che dopo 6 mesi di trattamento senza che si sia reso mai necessario un nuovo ricovero nel periodo di trattamento.

Ranolazina ha significativamente ridotto l'incidenza dei sintomi in tutti i pazienti del gruppo cosiddetto COAD (i pazienti con riscontro di coronaropatia ostruttiva) e migliorato i parametri di studio (stabilità della sintomatologia anginosa, frequenza degli attacchi di angina, aderenza al trattamento e percezione della malattia).nei pazienti con malattia coronarica non ostruttiva (NOCAD), anche nel sottogruppo con CKD lieve-moderata

Ranolazina si afferma, dunque, come farmaco dall'ottimo profilo di sicurezza ed efficacia nei pazienti con malattia coronarica cronica, sia di tipo ostruttivo che non ostruttivo. Per quanto concerne i pazienti con compromissione della funzione renale, questi possono tranquillamente giovarsi della terapia con Ranolazina purché i valori di filtrato glomerulare non scendano al di sotto di 30 ml/min.

Letture consigliate

1. Amin A, Kim B. Ranolazine for Angina in Hypertrophic Cardiomyopathy. Case Rep Cardiol. 2018 Apr 15;2018:5142572.
2. Borzi M, Intorcia A, Perrone MA, Grilli G, Sergi D, Borzi M, Romeo F. Ranolazine treatment in the heterogeneous symptomatic stable coronary artery disease population. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2018 Apr;19(4):186-190.

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

news più allettanti (https://ukidney.com/news/nephrology-news-tracker), aggiornato con una frequenza davvero notevole;

- un calcolatore per la correzione dell'iponatremia (https://ukidney.com/nephrology-resources/hyponatremia-correction-calculators);
- Una interessantissima raccolta di video lezioni dal simpaticissimo nome YouTubule! (https://ukidney.com/youtubule-nephrology-videos).

Tra i punti deboli del sito (ma ammetto di essere stato cattivo nel giudizio):

- Il calcolatore del GFR, che fa ancora riferimento all'equazione MDRD;
- Una veste grafica non proprio accattivante, anche se si apprezza la mancanza di banner pubblicitari troppo aggressivi.

Spero di avervi incuriosito. Sono sicuro che non vi pentirete nel dedicare qualche minuto di tempo libero a girovagare su un sito educativo che definirei decisamente fuori dall'ordinario.

Buona navigazione.

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

FARMACI GENERICI: UNA *scelta* CHE FA BENE A TUTTI

Un farmaco più economico libera fondi per la ricerca e per la collettività.

Dal 1996 abbiamo scelto di specializzarci nel settore dei farmaci generici perché crediamo che i farmaci generici abbiano un valore sociale. Abbiamo scelto di produrre farmaci di alta qualità a prezzi contenuti che permettono di liberare risorse economiche da reinvestire a vantaggio della collettività.

Abbiamo scelto di essere generici perché vogliamo essere speciali.

DOC
GENERICI PER *SCELTA*

www.docgenerici.it | facebook.com/docgenerici

1° Corso Teorico-Pratico di Ecografia ed EcocolorDoppler in Nefrologia

SCUOLA NAZIONALE SIUMB
Colleferro

SIUMB

9 ottobre – 30 dicembre 2018
PO «L. Parodi Delfino» Colleferro (RM)
ASL Roma 5

Per informazioni rivolgersi a:
Future Events Group - Tel. 06/8088090

UN NUOVO MODELLO MATEMATICO PER LA GESTIONE DELL'ACIDOSI METABOLICA NEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO EMODIALITICO: mH^+ MOBILIZATION MODEL

Gli effetti dell'alcalinizzazione indotta dal trattamento emodialitico e la risposta dell'organismo alla rapida correzione dell'acidosi metabolica sono stati descritti quantitativamente da un nuovo modello matematico denominato ***mH^+ mobilization model***.

Tale modello ideato da John A. Sargent è stato sviluppato con la collaborazione di F. John Gennari dell'Università del Vermont, il Dipartimento di Ingegneria Elettrica e Matematica Applicata dell'Università di Salerno e l'Unità di Emodialisi della Casa di Cura Maria Rosaria di Pompei, presso la quale è stato sperimentalmente validato. L'accuratezza con cui questo modello matematico è in grado di descrivere le variazioni intradialitiche della concentrazione ematica di bicarbonato ($[HCO_3^-]$) è tale che l'errore quadratico medio risulta di molto inferiore all'unità (= 0.3 mEq/L).

L' ***mH^+ mobilization model*** consente di chiarire perché la $[HCO_3^-]$ si incrementa rapidamente nei primi 60-90 minuti del trattamento ma, nonostante la continua somministrazione di basi, resta sostanzialmente invariata nella restante parte della dialisi.

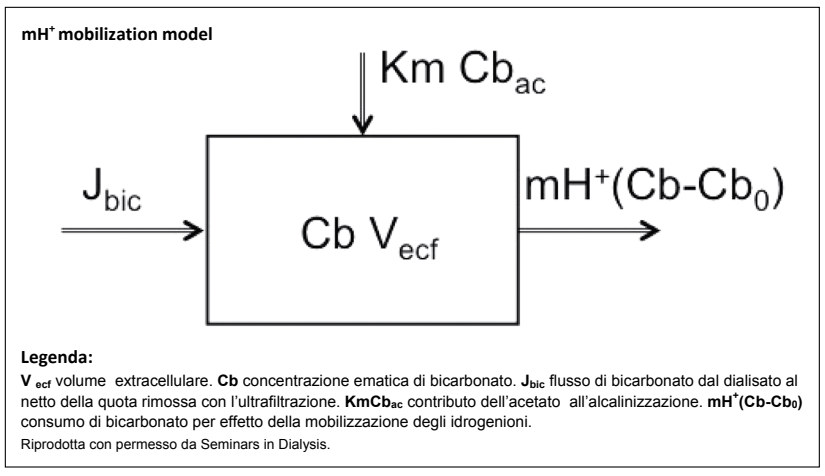
Il concetto di farmacocinetica sino ad oggi utilizzato per descrivere l'andamento della $[HCO_3^-]$, *il volume apparente di distribuzione,* si è dimostrato inaccurato e non consente di chiarire il cosiddetto mistero della scomparsa del bicarbonato durante il trattamento dialitico.

Tale opportunità viene invece offerta dall'***mH^+ mobilization model*** che quantifica i contributi relativi all'alcalinizzazione da parte del tampone bicarbonato e degli altri anioni (solitamente acetato) presenti nel dialisato, nonché gli effetti dell'ultrafiltrazione, che rimuove parte del bicarbonato somministrato e, non ultimo, considera il consumo di bicarbonato per effetto della mobilizzazione degli idrogenioni (H^+). È proprio da questo fenomeno che il modello prende il nome.

Una parte di questi H^+ deriva dalle valenze acide accumulate nel periodo interdialitico legate al pool dei tamponi intracellulari e un'altra quota di H^+ deriva dalla neoproduzione di acidi organici. Mentre il ripristino del potere tampone rappresenta una necessità per il mantenimento dell'omeostasi acido-base, la produzione di acidi organici rappresenta un evento energeticamente dispendioso e potenzialmente catabolico, una risposta maladattativa dell'organismo alla correzione dialitica dell'acidosi.

In sintesi, l'***mH^+ mobilization model*** è un modello monocompartimentale secondo il quale il volume di distribuzione del bicarbonato è rappresentato dal compartimento extracellulare (ECF) nel quale diffondono bicarbonato ed acetato e da cui una parte del bicarbonato viene rimossa per effetto dell'ultrafiltrazione ed un'altra parte consumata per reazione con gli H^+.

Più in dettaglio, la diffusione di bicarbonato dal dialisato all'ECF dipende dalla differenza di concentrazione dialisato-sangue, che è massima all'inizio del trattamento e progressivamente minore nel corso della dialisi per l'incremento della $[HCO_3^-]$. L'ultrafiltrazione, determinando rimozione convettiva di bicarbonato, ne limita ulteriormente il contributo al totale delle basi somministrate. All'inizio della dialisi 1,6 mEq/min di bicarbonato diffondono dal dialisato all'ECF, ma tale flusso si riduce a meno di un terzo nelle fasi finali del trattamento.



L'altro contributo all'alcalinizzazione deriva dall'afflusso dell'acetato e dalla sua conversione metabolica in bicarbonato. Anche in questo caso la forza trainante è la differenza di concentrazione tra dialisato ed ECF. Tale differenza, pur essendo di pochi mEq/L è costante per l'intera durata del trattamento, infatti l'acetato che diffonde nell'ECF viene rapidamente metabolizzato in bicarbonato e la sua concentrazione nell'ECF è praticamente nulla. Sorprendentemente il contributo dell'acetato, nonostante la sua bassa concentrazione nel dialisato, rappresenta il 35% delle basi aggiunte all'ECF durante un trattamento emodialitico standard.

La mobilizzazione degli H^+ ed il loro afflusso nell'ECF è proporzionale all'incremento intradialitico della $[HCO_3^-]$; è minima nelle fasi iniziali del trattamento consentendo alle basi aggiunte di incrementare la $[HCO_3^-]$, ma la quantità di H^+ aggiunti nell'ECF già dopo 90' supera la somma delle basi (bicarbonato + acetato). Ne consegue che si consumano più basi di quante ne vengano aggiunte. In altre parole, la quantità di bicarbonato nell'ECF aumenta nella prima parte della dialisi, *riducendosi* nella restante parte, mentre la $[HCO_3^-]$ – rapporto tra la quantità di bicarbonato e l'ECF entro cui è confinato – resta invariata per la concomitante riduzione dell'ECF indotta dall'ultrafiltrazione. Sostanzialmente la mobilizzazione degli H^+ rende inefficiente, in termini di basi aggiunte, il trattamento emodialitico.

Il 45-65% di questi H+ deriva dai tamponi intracellulari, essendo minimo il contributo delle proteine plasmatiche. La restante parte deriva dalla neoproduzione di acidi organici, principalmente acido lattico ed acido β-idrossibutirrico. Questa produzione di acidi indotta dalla alcalinizzazione dialitica è un evento metabolicamente inefficiente, potenzialmente catabolico ed irreversibile per la successiva perdita dei relativi anioni nel dialisato. La reazione con il bicarbonato genera inoltre CO2 incrementando il lavoro respiratorio. La produzione di acidi organici può essere considerata, quindi, una risposta maladattativa del paziente alla somministrazione di basi con il trattamento emodialitico.

Concludendo, l'**mH^+ mobilization model**, frutto di una collaborazione multidisciplinare italoamericana, rappresenta un significativo progresso per la comprensione dei fenomeni acido-base indotti dal trattamento emodialitico. Tale nuovo modello matematico ha già consentito di definire l'inatteso contributo dell'acetato alla correzione dell'acidosi e, soprattutto, ha rivelato come la risposta maladattativa del paziente consumi la maggior parte delle basi somministrate, riducendo in modo sostanziale l'efficienza del trattamento. Ulteriori aspetti della correzione dialitica dell'equilibrio acido-base potranno essere indagati grazie ad esso.

Lettura consigliata

1. John A Sargent, Marco Marano, Stefano Marano, F John Gennari. Acid-base homeostasis during hemodialysis: new insights into the mystery of bicarbonate disappearance during treatment. Seminars in Dialysis 2018; doi:10.1111/sdi.12714.

Marco Marano
Unità Emodialisi,
Casa di Cura Maria Rosaria, Pompei (NA)

DALLA PARTE DEL PAZIENTE

L'ASSUNZIONE DI LIQUIDI IN DIALISI: CONSIGLI PRATICI PER I PAZIENTI

L'insufficienza renale cronica per definizione è una riduzione progressiva ed irreversibile della funzionalità renale che porta inevitabilmente, nel lungo periodo, alla così detta sindrome uremica, quindi alla dialisi.

La dialisi è un trattamento fisico che si sostituisce alla naturale funzione filtrante dei reni, che permette alla persona malata di continuare a vivere una vita moderatamente soddisfacente.

Nonostante questa terapia, i reni continuano a non funzionare, perciò in dialisi persistono tutti gli squilibri metabolici tipici dell'uremia.

Tra questi, quelli che riguardano l'alterazione del bilancio giornaliero dei liquidi .

Coloro che sono sottoposti a dialisi perdono progressivamente la capacità di urinare e quindi ci si deve limitare quotidianamente con l'assunzione di liquidi, controllando scrupolosamente le quantità totali introdotte con la dieta.

È necessario quindi che la persona conosca e comprenda a pieno i benefici generati da comportamenti differenti rispetto a quelli che ha sempre considerato "corretti". In più, i nuovi comportamenti contrastano con alcune sensazioni fisiche primarie che ancora l'individuo continua a sentire: prima fra tutte la sete.

Il senso della sete spesso aumenta a causa di vari fattori come alti valori di azotemia, alterazioni dei germi nella bocca (sempre causati dall'azotemia e responsabili dell'alito tipico di questi soggetti), sangue ricco di scorie varie (la cui misura è l'osmolarità, parola tecnica che stima il numero di sostanze disciolte in un quantitativo di acqua) etc.

La conoscenza delle conseguenze di un'eccessiva assunzione di liquidi raramente basta a controllare il desiderio di bere.

Al dializzato devono essere suggeriti anche dei trucchi che permettano di gestire autonomamente nel quotidiano il desiderio di assumere liquidi e monitorare il proprio stato di idratazione.

Prima di ogni altra cosa è importante che la persona si abitui a misurare, anche più volte al giorno, il proprio peso corporeo. Infatti, l'iperidratazione comporta sempre un aumento di peso repentino, più o meno consistente, che può generare un campanello d'allarme.

Si deve suggerire sempre e comunque la riduzione o eliminazione del sale dalla dieta, principale artefice del senso di sete.

Esistono però molti altri consigli pratici molto apprezzati per la loro reale applicabilità nella vita quotidiana e spesso suggeriti proprio da molti dializzati.

Si può consigliare al dializzato di utilizzare una bottiglia personale con una dose specifica di liquidi giornalieri da non superare, oppure di tenere sempre a portata di mano delle caramelle dure gusto menta, o ancora di utilizzare bicchieri più piccoli rispetto alle dimensioni standard.

Qualunque sia il consiglio è essenziale che ci sia ascolto delle necessità del paziente, anche per adattare i suggerimenti alle preferenze ed alla situazione specifica e creare un clima di collaborazione.

L'infografica, che riassume i piccoli trucchi e consigli, è solo un aiuto ai tanti pazienti in dialisi, che soffrono la sete, soprattutto nella stagione estiva e la pubblichiamo volentieri con la speranza che sia utile e che serva almeno a qualcuno e almeno talvolta a ridurre quello che è, sicuramente, uno dei problemi più difficile da tollerare in dialisi: LA SETE.

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

Giuseppe Quintaliani
Segretario Fondazione Italiana
del Rene

L'IMPIEGO DEI FARMACI ANTIDIABETICI NEL PAZIENTE CON DIABETE TIPO 2 ED INSUFFICIENZA RENALE: QUALI NUOVE OPPORTUNITÀ?

Il diabete di tipo 2 (T2DM) è la principale causa di malattia renale cronica (CKD) ed in Italia si stima che esso sia la causa del 20% dei casi di ESRD. La nefropatia diabetica è una complicanza estremamente frequente nel paziente con diabete mellito tipo 2; dati epidemiologici italiani hanno evidenziato una prevalenza di micro-macroalbuminuria del 27-34% nel T2DM. A causa della ridotta clearance renale, i pazienti con T2DM e ridotta funzionalità renale hanno opzioni di trattamento limitate. Molti farmaci per il diabete, inclusa l'insulina, vengono eliminati principalmente dai reni; pertanto, i farmaci usati per il trattamento del T2DM spesso richiedono aggiustamenti della dose o sono controindicati nei pazienti con insufficienza renale cronica. Inoltre, i pazienti con T2DM e CKD presentano un rischio più elevato di ipoglicemia rispetto a pazienti senza insufficienza renale cronica a causa della compromissione della gluconeogenesi renale e della ridotta clearance di insulina.

Proprio per questo motivo nelle indicazioni sul trattamento del diabete in pazienti con CKD emesse nel 2012 dalla National Kidney Foundation (NKF), si raccomandava di non utilizzare il target HbA1c <7,0% (53 mmol / mol) in quanto esponeva questi pazienti ad un rischio maggiore di ipoglicemia. Infatti i dati degli studi ADVANCE, ACCORD e VADT avevano evidenziato come i pazienti ad alto rischio di ipoglicemia (come quelli con CKD) se trattati con una terapia convenzionale e con un obiettivo metabolico meno stretto (HbA1c 7,3-8,4% [da 56 a 68 mmol / mol]) presentavano minore incidenza di ipoglicemia, mentre il rischio per altri endpoint clinici importanti (mortalità da tutte le cause, eventi cardiovascolari non fatali, perdita della funzionalità renale o ESRD) era simile a quello riscontrato nei pazienti trattati più intensamente.

I pazienti diabetici con CKD di stadio 3 o 4 rappresentavano pertanto una rilevante sfida terapeutica per il diabetologo e, nonostante il rischio di ipoglicemia e di aumento di peso, per impossibilità di utilizzare le altre classi o di raggiungere un obiettivo metabolico adeguato esitavano in un trattamento insulinico più o meno intensivo.

Negli ultimi anni sia le linee guida internazionali (ADA-EASD) che quelle italiane (Standard di Cura AMD-SID) consigliano però un controllo glicemico ottimizzato anche in questi pazienti, per i potenziali benefici sia sulla progressione del danno renale che sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari; protezione che gli studi di osservazione a lungo termine dei grandi trial di intervento (DCCT, UKPDS, VADT) hanno evidenziato permanere anche a distanza di anni dalla chiusura del trial, nei pazienti che durante lo studio erano nel braccio intensivo di trattamento.

Questo approccio più intensivo anche nei pazienti con CKD è stato favorito negli anni più recenti dall'introduzione di nuove classi di farmaci antidiabetici che non solo hanno meccanismi d'azione che riducono il rischio di ipoglicemia, ma che hanno anche un'azione protettiva diretta sul rene indipendentemente dall'azione sui valori glicemici.

Inibitori della DPP4 (gliptine), agonisti del recettore del GLP-1 ed inibitori della SGLT2 (glifozine), pur agendo su momenti fisiopatologici diversi del diabete tipo 2, sono accomunati da un'azione glucosio dipendente che riduce al minimo il rischio di ipoglicemia pur presentando una rilevante potenza in termini di riduzione della glicata che va da una media dello 0,69% dei DPP4i all'1,02 % dei GLP-1 RAs.

Gli inibitori di SGLT2 riducono il riassorbimento tubulare del glucosio riducendo così i valori glicemici ed il peso corporeo. La loro azione diuretica osmotica si associa ad una riduzione della pressione sanguigna sistemica e della pressione intraglomerulare. In pazienti trattati con questi farmaci si assisteva ad una riduzione dell'albuminuria e ad una perdita più lenta del GFR attraverso meccanismi che sembrano indipendenti dalla glicemia ma primariamente secondari a fattori emodinamici locali..

Sebbene con meccanismi fisiopatologici meno chiari, anche DDP4i e GLP-1 RAs hanno mostrato in differenti studi effetti diretti sul rene e migliori outcomes renali nei trial di confronto con il placebo.

Tuttavia per il loro meccanismo d'azione o via di eliminazione essi presentano diverse indicazioni d'utilizzo in base alla funzione renale.

Le glifozine non sono indicate nei pazienti con insufficienza renale; infatti la loro capacità ipoglicemizzante legata all'inibizione del riassorbimento tubulare del glucosio viene depotenziata dalla riduzione del filtrato glomerulare. Per questo secondo scheda tecnica il trattamento con glifozine non deve essere iniziato in pazienti con un filtrato glomerulare < 60 ml/min e deve essere interrotto qualora in corso di trattamento l'eGFR scenda sotto i 45 ml/min.

Le gliptine possono essere usate in caso di insufficienza renale anche grave; tuttavia per il loro meccanismo di eliminazione è necessario un adeguamento della dose per un filtrato glomerulare < 50 ml/min onde evitare il rischio di ipoglicemia ed effetti collaterali. Due farmaci della classe hanno però delle eccezioni: saxagliptin è controindicata per un filtrato glomerulare < 15 ml/min mentre linagliptin non presenta alcuna limitazione di utilizzo anche in pazienti in dialisi.

Per quanto riguarda i GLP-1 RAs essi hanno una struttura differente da molecola a molecola che permette però di distinguerli in due grandi classi: derivati dell'exendin-4, un peptde isolato nel veleno di un rettile (mostro di Gila) come l'exenatide e la lixisenatide, e derivati dal GLP-1 umano come l'albiglutide (non disponibile in Italia), la lilaglutide e la dulaglutide. I GLP-1 RAs come per il GLP-1 nativo, hanno una breve emivita che renderebbe necessario effettuare più somministrazioni durante la giornata; questo accade per exenatideTD e lixisenatide. Le altre molecole sono state invece disegnate, con soluzioni diverse, per avere un'emivita più lunga permettendone la somministrazione una volta al giorno (liraglutide) o una volta alla settimana (exenatideLAR, dulaglutide). Queste differenze si riflettono anche in una differenza di indicazione in caso di pazienti con compromissione della funzionalità renale. Infatti mentre dulaglutide e liraglutide possono essere utilizzate senza problemi fino ad un filtrato > 15 ml/min, exenatide ed exenatideLAR possono essere utilizzate senza problemi fino ad un filtrato di 50 ml/min e sono controindicate per un eGFR< 30 ml/min. Infine lixisenatide può essere utilizzata in sicurezza fino ad un filtrato di 30 ml/min.

Per liraglutide e dulaglutide oltre ad un profilo di efficacia e sicurezza estensibile fino alle soglie della dialisi, sono stati evidenziati anche degli effetti protettivi sul rene.

Per liraglutide i dati sono desunti dalla sottopopolazione di pazienti con CKD da moderata a severa che erano stati arruolati nello studio LEADER di sicurezza cardiovascolare della molecola. Lo studio ha dimostrato come luraglutide fosse in grado di ridurre del 22% il rischio di comparsa di eventi renali e del 26% di comparsa di macroalbuminuria persistente.

Per quanto riguarda dulalgutide il profilo di efficacia e sicurezza e l'effetto sulla funzione renale sono stati studiati in un trial ad hoc su pazienti con insufficienza renale da moderata a severa, lo studio AWARD-7, un trial clinico randomizzato, multicentrico, in parallelo, della durata di 52 settimane, che ha valutato efficacia e sicurezza di due dosi di dulaglutide (1,5 mg e 0,75 mg) rispetto ad insulina glargine, entrambe in associazione ad insulina prandiale lispro. Nello studio sia al time point primario (26 settimane) che a 52 settimane dulaglutide in entrambi i dosaggi è risultata efficace (e non inferiore a glargine) nel ridurre i livelli di glicata e nella percentuale di pazienti che raggiungevano il target di HbA1c < 8% ed al 7%, con un elevato livello di sicurezza come mostrato dalla riduzione di peso e dalla prevalenza ridotta di episodi ipoglicemici.

Importante però è stata la valutazione degli end-point renali. Sia alla settimana 26 che alla 52 dulalgutide è infatti risultata associata ad un minor declino dell'eGFR rispetto a glargine e questa differenza si amplificava notevolmente in quei pazienti con danno più marcato come evidenziato dalla presenza di macroalbuminuria al basale. Nel corso dello studio dulaglutide è risultata associata ad una significativa riduzione dei livelli di albuminuria che è risultata particolarmente importante nei pazienti macroalbuminurici al basale e significativamente superiore rispetto a glargine. Questi benefici aggiuntivi di dulaglutide si manifestavano nonostante il 99% dei pazienti fosse già in trattamento con ACE inibitori o sartani.

Questo effetto protettivo sul rene sembra primariamente legato a fattori diretti renali, in quanto il controllo glicemico era praticamente sovrapponibile tra i gruppi trattati con glargine e quelli trattati con dulaglutide ed inoltre sovrapponibile tra i gruppi era anche la distribuzione della terapia antipertensiva.

Sebbene come già anticipato i meccanismi della protezione renale non sono chiari, diversi fattori sono stati ipotizzati come responsabili di questo effetto. Da un lato a questo contribuiscono sicuro gli effetti antinfiammatori, la protezione dell'endotelio e la riduzione dello stress ossidativo associati alla terapia con GLP-1 RAs. Dall'altro alcune esperienze iniziali hanno evidenziato come i GLP-1 RAs potrebbero modulare direttamente l'emodinamica renale e causare natriuresi, probabilmente attraverso una inibizione dello scambio sodio-idrogeno nel tubulo prossimale. A completamento di queste evidenze, modelli murini hanno mostrato come l'uso di GLP-1 RAs sia associato ad una riduzione di alcune componenti pro-nefropatiche come l'espansione mesangiale e l'ispessimento della membrana basale del glomerulo.

Lo sviluppo di farmaci per il diabete che non sono eliminati per via renale e che presentano un basso rischio di ipoglicemia e nessun aumento di peso costituisce una valida opzione terapeutica per i pazienti con insufficienza renale cronica per interferire con la storia naturale della nefropatia.

Per questo i recenti standard AMD-SID nel ribadire la necessità di personalizzare la scelta terapeutica in base alle caratteristiche cliniche e psicosociali del paziente, affermano che "nella scelta della terapia tra i vari elementi da considerare c'è innanzitutto la funzionalità renale che condiziona la prescrivibilità ed il dosaggio dei farmaci" come illustrato nella tabella allegata.

A questo proposito un commento finale riguarda solfaniluree e glinidi che devono essere usate con molta cautela in generale per l'elevato rischio di ipoglicemia e quindi ancor più nei pazienti con insufficienza renale a causa della loro eliminazione per questa via. Sia solfaniluree che repaglinide possono essere utilizzate con sicurezza per un filtrato glomerulare superiore a 90 ml/min, mentre per valori fino a 30 il loro impiego deve essere fatto con molta cautela e riducendo il dosaggio; questa osservazione è di rilievo per la repaglinide che per la sua breve emivita è ritenuta sicura e maneggevole anche in pazienti con ridotta funzionalità renale.

eGFR fino a (ml/min*1.73 m²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
Metformina										
Acarbosio[a]										
Gliptine										
Sitagliptin										
Vildagliptin										
Saxagliptin[b]										
Linagliptin										
Alogliptin										
GLP1 agonisti										
Exenatide										
Exenatide LAR										
Liraglutide[b]										
Lixisenatide										
Dulaglutide[b]										
Sulfoniluree										
Glibenclamide										
Gliclazide										
Glimepiride										
Repaglinide										
Pioglitazone										
Gliflozine										
Dapagliflozin										
Empagliflozin[c]										
Canagliflozin[c]										

Tab. 1 – Terapia non insulinica nel diabete di tipo 2 con insufficienza cronica.

Letture consigliate

1. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, Botros FT. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018- Published Online June 14, 2018 http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9.
2. AMD-SID Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018. www.standarditaliani.it.

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

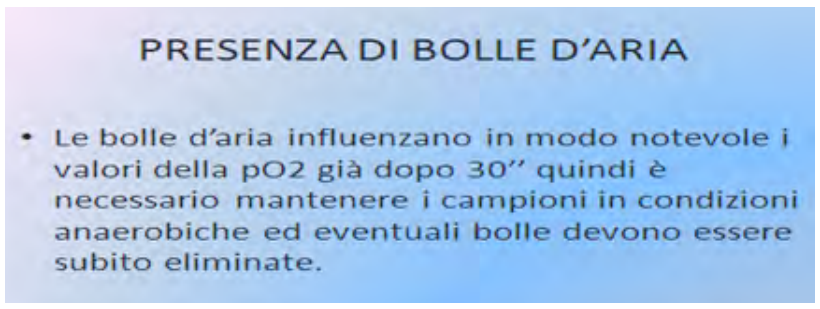
ERRORI PIÙ COMUNI DURANTE LA FASE PRE-ANALITICA

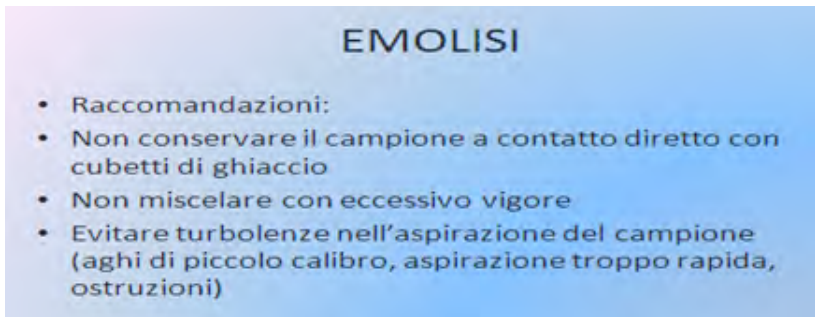
La fase pre-analitica è la fase più delicata per quanto riguarda gli errori, che possono essere di vario tipo; di seguito vengono indicati i più comuni:

1. **Identificazione del paziente**
   La mancata o errata identificazione del campione è uno degli errori più frequenti durante l'emogasanalisi; la conseguenza di questo errore è di avere una diagnosi errata e di conseguenza una terapia non corretta. Per ovviare a questo tipo di errore si consiglia di utilizzare dispositivi con codici a barre, assicurarsi che il dispositivo di prelievo abbia una etichetta identificativa, inserire sempre un identificativo paziente nell'analizzatore.

2. **Diluizione**
   Durante il campionamento da catetere arterioso o da CVC, c'è il rischio di diluire il campione con la soluzione di lavaggio. Conseguenza di questo errore è la distorsione dei parametri. Per evitare questo tipo di errore: scartare 3 volte lo spazio morto durante il campionamento. L'uso di eparina liquida determina una diluizione del campione. Consigliato prelevare il campione con un dispositivo contenente eparina secca bilanciata; controllare l'esatto volume dello spazio morto specifico del catetere.
3. **Posizionamento dell'ago**
   Durante il prelievo arterioso si corre il rischio di pungere accidentalmente una vena; conseguenze della contaminazione venosa provocano variazioni sui parametri pO2 e pCO2. Come evitare questi errori? Usare aghi a taglio corto obliquo e siringhe ad auto riempimento (non si riempiono in caso di puntura della vena), aumentare l'inclinazione dell'ago a 45° per un miglior posizionamento.

4. **Bolle d'aria**
   La conseguenza della mancata espulsione dell'aria comporta la distorsione della pO2 del campione, maggiore è la dimensione della bolla, maggiore sarà l'errore. Si raccomanda: smuovere le bolle d'aria picchiettando delicatamente sul dispositivo del prelievo, espellere le bolle d'aria prima della miscelazione. Esistono dispositivi con tappi di sicurezza che consentono di espellere l'aria e sigillare il campione.
5. **Coaguli**
   I coaguli possono intasare il percorso all'interno dell'analizzatore e creare seri problemi. Si consiglia di utilizzare dispositivi pre eparinati con eparina secca bilanciata; evitare eparina liquida per evitare diluizioni del campione; miscelare il campione delicatamente capovolgendolo verticalmente.
6. **Emolisi**
   Se il campione viene agitato vigorosamente o viene raffreddato direttamente a contatto con il ghiaccio, si può verificare la rottura dei globuli rossi. Ciò comporterà distorsioni positive degli elettroliti, specie del potassio. Evitare di miscelare con eccessiva forza, non posizionare il campione direttamente a contatto con il ghiaccio, evitare aspirazione troppo rapida e diametro dell'ago troppo piccolo perché potrebbero generare turbolenze nel campione.
7. **Conservazione prolungata**
   Conseguenze di una conservazione prolungata aumentano il rischio che il risultato non sia più rappresentativo dello stato di salute reale del paziente. Il campione andrebbe analizzato immediatamente; se non possibile analizzare entro trenta minuti conservando in ghiaccio.





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

CI SONO NEFROLOGI SUL PIANETA FERRO?

Se immaginassimo la condizione di carenza di ferro come un pianeta, l'anemia da carenza marziale rappresenterebbe solo uno dei continenti di questo oggetto celeste. Proseguendo con la giusta dose di ironia in questo paradosso, proviamo allora ad identificare l'anemia da carenza di ferro come il Vecchio Continente del pianeta, quello che i nefrologi conoscono meglio nella loro pratica clinica quotidiana, nella quale ormai ognuno di noi ha scoperto l'importanza del calcolo della percentuale di saturazione della transferrina e di quanto si possa ottenere, curando che essa sia >20%, una corposa riduzione della spesa farmaceutica in eritropoietina ed un miglioramento concreto della risposta al trattamento in termini di target di emoglobina.

Quali sono invece i continenti inesplorati del pianeta che abbiamo voluto immaginare? Il mondo animale si è evoluto in maniera mirabile ed affascinante, sviluppando metabolismi complessi che dipendono in maniera indissolubile dalla disponibilità di ossigeno. Quest'ultimo è però un elemento che, al pari di Giano bifronte, possiede due volti: protagonista assoluto della respirazione cellulare ma anche potente agente ossidante, capace di formare letali radicali liberi e fare da primo motore della senescenza. Il ferro, dotato della capacità di "addomesticare" l'ossigeno all'interno di complesse strutture moecolari come mioglobina e citocromi, oltre alla più nota emoglobina, è divenuto così la chiave attraverso la quale gli organismi viventi hanno imparato a manipolare il prezioso ma pericoloso ossigeno.

Ad offrire una visione panoramica di tutto ciò che va oltre il comune asse ferro-anemia, giunge agli inizi di luglio 2018 un interessantissimo articolo apparso sulle pagine di Circulation, disponibile tra l'altro alla lettura in modalità "accesso libero". Si tratta dell'articolo "Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies", ad opera di Inder S. Anand e Pankaj Gupta (Circulation. 2018;138:80-98).

L'articolo che vi invito ad approfondire offre, oltre ad una panoramica interessantissima sulle ultime evidenze scientifiche relative al trattamento dell'anemia sideropriva in corso di scompenso cardiaco, anche uno spaccato avvincente di quanto ad oggi sappiamo sugli effetti della carenza di ferro sulla capacità di esercizio fisico, sulla qualità di vita percepita e su outcome principali quali mortalità o necessità di trapianto cardiaco.

Molti studi osservazionali hanno infatti evidenziato come la presenza di deficit marziale, con o senza anemia, sia significativamente associata alla mortalità, in maniera indipendente da altri fattori prognostici.

In pazienti affetti da scompenso cardiaco, la carenza di ferro assoluta (ferritina <100 µg/L) o funzionale (ferritina 100-300 µg/L con TSAT <20%) sarebbe presente nel 37% dei pazienti, dei quali solo poco più della metà sarebbe anemico (il 57%). All'analisi multivariata la carenza di ferro, e non l'anemia, sarebbe inoltre associate ad un più alto rischio di morte e di trapianto cardiaco (HR, 1.58; 95% CI, 1.14-2.17; P<0.01).

In un altro studio la carenza di ferro, ma non l'anemia, si dimostra un potente predittore indipendente di mortalità in un modello che include la classe NYHA ed i livelli di NT-proBNP (HR, 1.42; 95% CI, 1.14-1.77; P=0.002).

Ma quanto è possibile al medico modificare il destino del paziente agendo sulla leva della carenza marziale? Gli effetti di tale carenza sui tessuti non ematopoietici, sul metabolismo energetico e sulle strutture muscolari e miocardiche, sono stati oggetto di una serie di studi di intervento, basati sul ricorso alle forme più evolute di ferro per uso parenterale.

Il 2016 ed il 2017 hanno visto venire alla stampa una serie di trial condotti in pazienti affetti da scompenso cardiaco con ferro carbossimaltosio (FCM), che hanno documentato l'effetto pleiotropico della corretta replezione dei depositi di ferro, con risultati che spaziano dal miglioramento della classe NYHA, della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, del filtrato glomerulare, del Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire Score e del 6 Minutes Walk Distance, oltre ad una riduzione dei livelli di proteina C reattiva e di NT-proBNP.

Le evidenze scientifiche sono poi state coronate da una metanalisi di Anker et al, che mettendo assieme i dati dei tanti trials disponibili con FCM hanno dimostrato quanto questo trattamento sia capace di ridurre l'end point combinato "ospedalizzazione ricorrente per scompenso/mortalità cardiovascolare" e quello "ospedalizzazione ricorrente per scompenso/mortalità totale".

L'entusiasmo verso il FCM appare giustificato dalle più recenti linee guida della European Society of Cardiology per il trattamento dello Scompenso Cardiaco, che riportano chiaramente tra le indicazioni quella di considerare il ricorso a questa evoluta forma di ferro per uso parenterale dinanzi al paziente con ferritina <100 µg/L una TSAT <20%.

Se la disponibilità nella pratica clinica del FCM ci ha aperto le porte del Nuovo Continente del ferro (i tessuti non ematopoietici, muscoli e miocardio su tutti) è comunque necessario tenere bene a mente come la somministrazione parenterale di ferro aggiri totalmente l'unico sistema di controllo che il nostro organismo ha progettato per difendersi dal suo accumulo: il controllo operato dall'epcidina a livello duodenale. Il corpo umano non possiede infatti alcun meccanismo di escrezione del ferro, una volta che questo è stato assorbito. Per valori di TSAT superiori al 70%, si assiste alla formazione di complessi non legati alla transferrina definiti "ferro labile", che catalizzano la generazione di radicali liberi (ROS) e disturbano il flusso transmembrana di calcio. Il sovraccarico di ferro così determinato può causare esso stesso cardiomiopatia e scompenso cardiaco, aumentando il rischio di batteriemia e di disfunzione endoteliale.

La correzione del deficit di ferro mediante il ricorso alla sua somministrazione per via parenterale è quindi un gesto di grande responsabilità da parte del medico, che da una parte può intervenire virtuosamente sulla qualità e sull'aspettativa di vita del paziente e sulla spesa sanitaria, mentre dall'altro deve farlo sempre nel rispetto delle corrette indicazioni, senza cioè mai prescindere dai livelli di ferritina e di TSAT.

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

STUDIO DELLE ALTERAZIONI GENETICHE, PER LA MALATTIA DI FABRY, IN PAZIENTI CON DANNO RENALE ALLO STADIO TERMINALE, PROVENIENTI DA UN'AREA DEL SUD ITALIA

La Malattia di Fabry è una vasculopatia metabolica ereditaria causata dal difetto funzionale dell'enzima lisosomiale alpha galattosidasi A. Il deficit enzimatico determina un'alterazione del metabolismo di alcuni glicosfingolipidi, prevalentemente globotriaosilceramide (Gb3) che di conseguenza si accumula nei lisosomi di numerosi tipi cellulari, soprattutto nelle cellule dell'endotelio vascolare. Ciò provoca manifestazioni cliniche sistemiche e complicanze di natura renale, cardiaca e cerebrovascolare o una combinazione di esse, che possono portare ad una morte prematura intorno alla quinta decade di vita. La diagnosi di Fabry risulta ancora oggi difficile proprio per le peculiarità della malattia, che si presenta con manifestazioni cliniche sovrapponibili a quelle di altre patologie ed un'ampia possibilità di diagnosi differenziali che coinvolgono diverse specializzazioni mediche. L'errore diagnostico è un rischio concreto che determina una sottostima del reale numero di soggetti affetti. Il sospetto clinico della malattia viene confermato attraverso analisi di laboratorio quali l'individuazione dell'alterazione genica specifica e il dosaggio dell'attività dell'α-galattosidasi A, che può essere nulla o deficitaria. Anche la determinazione dei substrati dell'enzima, Gb3 e la sua forma deacilata Lyso-Gb3, fornisce un supporto diagnostico. 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). Tale accumulo ne compromette la funzione, portando ad una nefropatia progressiva che è una delle caratteristiche più critiche della malattia. In collaborazione con il Prof. Carmine Zoccali, abbiamo studiato, **dal punto di vista malattia di Fabry**, 247 pazienti, non imparentati, di età inferiore ai 60 anni, che erano stati ospedalizzati all'unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto dell'Ospedale "Bianchi-Melacrino-Morelli" di Reggio Calabria, per manifestazioni nefrologiche. La malattia è stata diagnosticata in un paziente maschio di 39 anni, in dialisi, il cui sequenziamento del gene GLA ha rilevato una sostituzione di una timina con una citosina in posizione 272 del cDNA (c.272T>C). Tale sostituzione determina la sostituzione di una isoleucina con una treonina in posizione 91 della proteina (p.I91T). Questa mutazione è stata descritta, in letteratura, in pazienti con variante mild della malattia di Fabry. Ad una anamnesi clinica dettagliata è emerso che il paziente oltre a presentare una insufficienza renale severa, che lo aveva costretto alla dialisi all'età di 38 anni, aveva una storia familiare positiva per cardiomiopatia e lui stesso era affetto da cardiomiopatia ipertrofica. Inoltre, in età pediatrica, aveva sofferto di episodi di dolori urenti a mani e piedi, soprattutto in seguito ad esercizio fisico. L'analisi dell'attività enzimatica ha rilevato un'attività dell'alpha galattosidasi A pari a 0 nmol/h/ml, assente. Lo studio è stato esteso ad altri componenti della famiglia del probando portando a 9 il numero di soggetti con mutazione p.I91T (tabella 1). Essendo il probando un maschio, aveva ereditato la mutazione dalla madre, una donna di 61 anni affetta da cardiopatia ischemica, angina, dispnea, infarto ed ipertensione. La signora aveva trasmesso la mutazione anche ad un'altra figlia, una ragazza di 26 anni, al momento dello studio asintomatica. Estendendo le analisi ad altri familiari della linea materna, abbiamo identificato la mutazione p.I91T in due sorelle della madre, una donna di 59 anni affetta da acroparestesie, anidrosi e angina e una donna di 66 anni affetta da anidrosi, tinnito auricolare, ictus ed ipertensione la cui attività enzimatica è risultata sotto il range normale (1 nmol/ml/spot). La prima aveva una figlia femmina di 33 anni, asintomatica, in cui è stata riscontrata la mutazione e l'analisi dell'attività enzimatica è risultata sotto il range normale (2.1 nmol/ml/spot): la bambina di quest'ultima, che presentava intolleranza al caldo-freddo e dolori addominali ha presentato la stessa mutazione e un'attività enzimatica pari ad 1.5 nmol/h/ml. L'altra sorella della madre del probando aveva due figli maschi, uno di 28 e l'altro di 40 anni, entrambi affetti da febbre ricorrente, tinnito auricolare e faticabilità. In entrambi l'analisi di GLA ha rilevato la mutazione p.I91T e l'attività enzimatica è risultata nulla. I risultati del nostro studio hanno confermato che tra gli adulti under 60, con disturbi nefrologici, potrebbero esserci dei Fabry non ancora diagnosticati. Riteniamo molto utile, per i pazienti nefropatici, una ricerca sistematica della FD utilizzando un protocollo di screening clinico, biochimico e genetico completo. Uno studio giapponese ha identificato la malattia di Fabry nell'1,2% dei pazienti maschi con insufficienza renale terminale, che avevano precedentemente ricevuto diagnosi di glomerulonefrite cronica. La maggior parte di questi pazienti (83%) non presentava manifestazioni cliniche classiche che avrebbero agevolato la diagnosi di Malattia di Fabry, suggerendo che essa potrebbe essere sotto diagnosticata tra i pazienti sottoposti a dialisi renale e/o trapianto. Nonostante il rischio di un eccesso di diagnosi, la malattia di Fabry dovrebbe essere presa in considerazione quando giungono all'osservazione del medico pazienti con decorsi clinici atipici, diagnosi incerte, o quadri clinici con coinvolgimento sistemico non chiari, soprattutto in presenza di crisi dolorose non giustificate, parestesie, intolleranza al freddo o al caldo, ipoidrosi, angiocheratomi, crampi addominali. In soggetti adulti in cui vengono rilevati ictus criptogenetico, cardiomiopatia ipertrofica o danno renale manifestato con proteinuria, può essere sospettata la forma classica o possibili varianti atipiche della malattia. In conclusione possiamo ribadire che la malattia di Fabry può risultare difficile da diagnosticare e ogni singolo aspetto mostra una sua complessità. Una diagnosi precisa e tempestiva è essenziale per avviare precocemente i pazienti alla terapia enzimatica sostitutiva (ERT). L'intervento precoce con l'ERT, se utilizzata come parte di una strategia globale per prevenire le complicanze della malattia di Fabry può contribuire a stabilizzare la funzione renale e/o rallentare il suo declino. Chi volesse approfondire l'argomento, o inviare campioni di pazienti con sospetta Fabry, può collegarsi al sito http://www.ibim.cnr.it (link malattia Fabry). Troverà informazioni più approfondite sulla malattia, le modalità di prelievo, conservazione e trasporto dei campioni (tutte le spese sono a nostro carico), la modulistica da allegare al prelievo ed i nostri recapiti.

Patient	Kinship	Enzimatic activity	Gender	Mutation in GLA	Clinical information	Age at diagnosis
1	Proband	**<0.3**	M	c.272T>C (p.I91T)	Severe renal impairment, hypertrophic cardiomyopathy, acroparaesthesias	38
2	Mother	6	F	c.272T>C (p.I91T)	Ischemic heart disease, angina, shortness of breath, heart attack, hypertension	61
3	Sister	3,3	F	c.272T>C (p.I91T)	Asymptomatic	26
4	Aunt	6.2	F	c.272T>C (p.I91T)	Acroparaesthesias, anhidrosis, angina	59
5	First cousin	**2,1**	F	c.272T>C (p.I91T)	Asymptomatic	33
6	Second cousin	**1,5**	F	c.272T>C (p.I91T)	Heat and cold intolerance, abdominal pain	10
7	Aunt	**1**	F	c.272T>C (p.I91T)	Anhidrosis, tinnitus, stroke and hypertension	66
8	First cousin	**<0.3**	M	c.272T>C (p.I91T)	Recurrent fever, tinnitus, fatigue	40
9	First cousin	**<0.3**	M	c.272T>C (p.I91T)	Recurrent fever, tinnitus, fatigue	28

I valori normali dell'attività di α-galattosidasi A testati su sangue intero sono> 3,0 nmol / h / ml. In grassetto, valori al di sotto dell'intervallo normale.

Tab. 1 – Informazioni cliniche e molecolari del probando e dei suoi familiari con mutazione in GLA.

Letture consigliate

1. Desnick RJ: α-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease; In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, eds Scriver R, et al. (McGraw-Hill, New York), 2001;pp 3733-3774.
2. Burlina AB, Polo G, Salviati L, Duro G, Zizzo C, Dardis A, Bembi B, Cazzorla C, Rubert L, Zordan R, Desnick RJ, Burlina AP: Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. J Inherit Metab Dis 2017; [Epub ahead of print].
3. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P: Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. Genetics in Medicine 2009;11:790-796.
4. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, Goldfarb L, Brady RO, Balow JE, Austin Iii HA, Kopp JB: Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore) 2002;81(2):122-38.
5. Yeniçerioğlu Y, Akdam H, Dursun B, Alp A, Sağlam Eyiler F, Akın D4, Gün Y, Hüddam B, Batmazoğlu M, Gibyeli Genek D, Pirinççi S, Ersoy İR, Üzüm A, Soypaçacı Z, Tanrısev M, Çolak H, Demiral Sezer S, Bozkurt G, Akyıldız UO, Akyüz Ünsal Aİ, Ünübol M, Uslu M, Eryılmaz U, Günel C, Meteoğlu İ, Yavaşoğlu İ, Ünsal A, Akar H, Okyay P: Screening Fabry's disease in chronic kidney disease patients not on dialysis: a multicenter study. Ren Fail. 2017;39(1):104-111.
6. Nishino T, Obata Y, Furusu A, Hirose M, Shinzato K, Hattori K, Nakamura K, Matsumoto T, Endo F, Kohno S: Identification of a novel mutation and prevalence study for Fabry disease in Japanese dialysis patients. Ren Fail 2012;34:566-570.

Giovanni Duro
Ricercatore del Consiglio Nazionale delle Ricerche. Group Leader, Molecular Biology Laboratory, presso l'Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare, IBIM-Palermo.

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

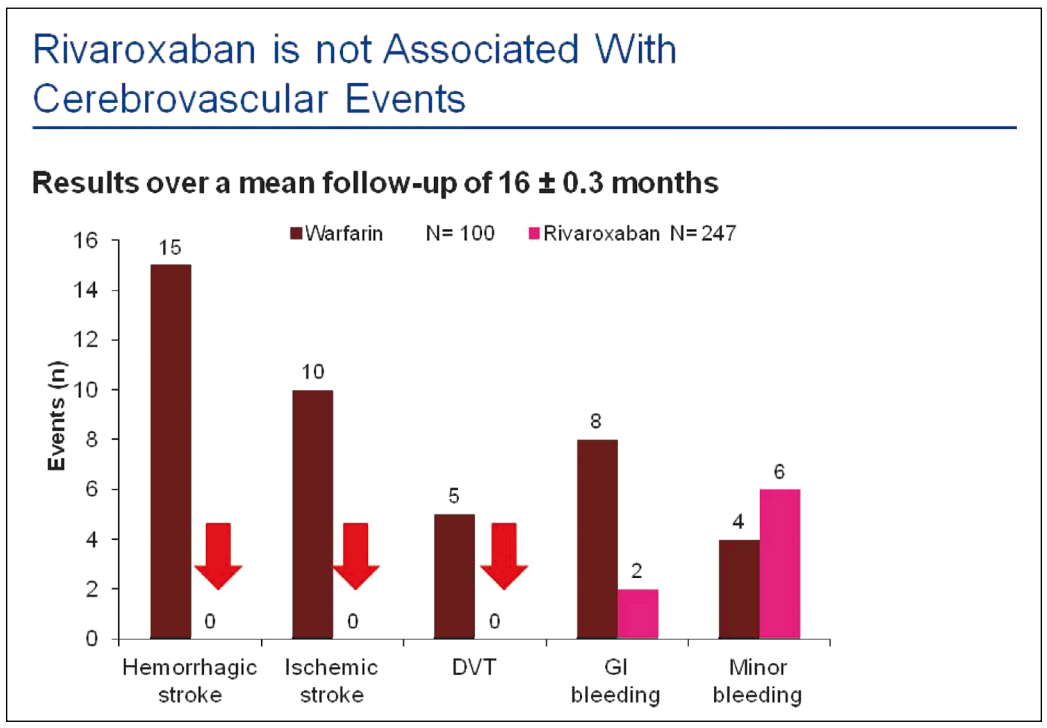
VFPRESS

BLOCCHI
CARTELLE
DEPLIANTS
BROCHURE
RIVISTE
SCHEDE
CATALOGHI
VOLUMI

00176 Roma
Via Ugo Niutta, 12
Tel. 062428352
Fax 0698381999
email: tipi.vfp@gmail.com

RIVAROXABAN E MALATTIA RENALE CRONICA: UN MATRIMONIO PERFETTO?

L'incipit dell'editoriale è piuttosto esemplificativo di ciò che andremo a discutere nelle righe successive al termine delle quali daremo anche risposta all'interrogativo iniziale.
Rivaroxaban è, nell'ambito degli anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti, quello che è presente in commercio con un dosaggio specifico (15 mg/die) per il paziente con valori di filtrato glomerulare (eGFR) compresi tra 15 e 49 ml/min/1.73 m2.
Sono diverse le evidenze scientifiche, alcune delle quali già presentate sulle colonne di questo periodico di informazione cardionefrologica, che testimoniano il buon rapporto di sicurezza ed efficacia della molecole in esame.
A conferma di ciò sono da poco emersi in letteratura due lavori scientifici, in parte diversi tra loro (uno è una review della letteratura, il secondo un lavoro originale dedicato ai pazienti affetti da CKD) ma che hanno un minimo denominatore comune: Rivaroxaban, oltre ad essere una molecola completa ed estremamente versatile tale da poter essere impiegata in diverse condizioni cliniche, è una molecola particolarmente sicura ed efficace in una popolazione di pazienti ad alto rischio quali quelli affetti da malattia renale cronica.
Partiamo dal primo punto, e più precisamente da una review (di Soane e coll) che, prendendo in esami i lavori presenti su PubMed e Cochrane Library, ha analizzato il comportamento di Rivaroxaban in una serie di contesti clinici che spaziano dal tromboembolismo venoso profondo, alla fibrillazione atriale ed alla cardiopatia ischemica.
Il primo punto di forza che emerge dall'analisi della letteratura è quello relativo alla monosomministrazione in grado di garantire un'elevata compliance da parte del paziente (Rivaroxaban è usato in doppia somministrazione solo nei primi 21 giorni da un episodio di trombosi venosa profonda e nel post-infarto al dosaggio di 2.5 mg x 2/die).
Il secondo punto a favore di Rivaroxaban è basato su elementi di tipo farmacocinetico e farmadinamico con un ottimo profilo di tollerabilità anche nei pazienti "complessi" che presentano un elevato profilo di rischio, quali quelli con compromissione della funzione renale: l'emivita plasmatica del farmaco, infatti, si mantiene costante fino a valori di filtrato glomerulare pari a 15 ml/min/m2.
Parlando delle indicazioni cliniche, e facendo un costante riferimento alla popolazione di pazienti affetti da malattia renale cronica, Rivaroxaban è risultato statisticamente superiore al trattamento con enoxaparina nei pazienti affetti da trombosi venosa profonda nei quali, tra l'altro, può essere impiegato da subito senza la preliminare terapia con la stessa eparina a basso peso molecolare (studi RECORD 1-4 ed EINSTEIN). Nello studio EINSTEIN CHOICE Rivaroxaban è stato confrontato con aspirina (ricordiamo che la terapia anti-aggregante presenta un profilo di sicurezza quantomai sfavorevole nei pazienti con CKD) ed è risultato essere superiore sia in termini di sicurezza che di efficacia.
Entrando nel campo degli studi relativi alla profilassi dello stroke ischemico nei pazienti affetti da fibrillazione atriale, Rivaroxaban presenta evidenze in tutti i tipi di studi clinici possibili (studi registrativi, real world, trial randomizzati e controllati, data base e studi osservazionali) dai quali emerge un dato fondamentale nel gruppo di pazienti con malattia renale cronica: l'ottimo profilo di sicurezza ed efficacia, soprattutto nei dati della cosiddetta "real world" dove l'aspetto maggiormente controverso (quello relativo agli episodi emorragici) viene rivalutato soprattutto alla luce di quanto emerso nello studio registrativo ROCKET-AF nel contesto del quale, rispetto ai trials registrativi degli altri NOACs, i pazienti arruolati presentavano un profilo di rischio decisamente più elevato (con un CHADS2 score medio di 3.4 contro i 2.1-2.8 degli altri 3 trials registrativi).
Tra l'altro, nell'ambito dello studio registrativo, la maggior parte dei pazienti con CHADS2 più elevato presentava anche un grado maggiormente elevato di compromissione della funzione renale
Infine, la review di Soane e coll si sofferma su altri due aspetti peculiari: l'impiego di Rivaroxaban nel paziente con cardiopatia ischemica (i risultati dello studio COMPASS sono stati appena pubblicati ma già erano quelli del PIONEER) e nei pazienti in età pediatrica (EINSTEIN junior Trial nei pazienti affetti da trombosi venosa profonda). In entrambi i casi, al momento attuale, non vi sono dati su sottopopolazioni di pazienti con malattia renale cronica.
Il secondo lavoro che prendiamo in considerazione è invece dedicato a dei dati originali del nostro gruppo di cardionefrologia che ha appena pubblicato su Journal of Nephrology i dati di uno studio osservazionale retrospettivo, longitudinale condotto su pazienti in stadio 3B-4 di CKD in trattamento con Rivaroxaban 15 mg (n= 247) ovvero warfarin (n= 101) allo scopo di raggiungere un valore di INR compreso nell'intervallo terapeutico 2-3.
Dall'analisi dei risultati è emerso un dato incontrovertibile: Rivaroxaban al dosaggio di 15 mg/die in pazienti con CKD in stadio 3B-4 risulta essere più efficace e più sicuro (differenze statisticamente significative) rispetto a warfarin in un periodo medio di follow-up di 16 mesi. Nel gruppo trattato con warfarin sono stati documentati 25 eventi relativi a stroke (15 di tipo emorragico e 10 di tipo ischemico) e 5 relativi a trombosi venosa profonda, al contrario di quanto osservato nel gruppo trattato con Rivaroxaban (nessun evento cerebrovascolare e nessun episodio di trombosi venosa profonda). Per quanto riguarda gli episodi emorragici a livello gastrointestinale, ne sono stati descritti 8 nel gruppo warfarin e solo due in quello dei pazienti tratti con Rivaroxaban (Fig. 1).
Questi dati confermano l'elevato profilo di sicurezza ed efficacia di Rivaroxaban nei pazienti con CKD moderata-severa confermando la necessità di impiegare con maggiore frequenza gli anticoagulanti orali diretti rispetto al warfarin in una particolare popolazione di pazienti ad elevato rischio trombotico ed emorragico quale quella rappresentata da coloro i quali presentano una compromissione della funzione renale.
In definitiva, per rispondere alla domanda iniziale, possiamo dire che il matrimonio tra Rivaroxaban e CKD sia un matrimonio praticamente quasi perfetto: l'ultimo tassello da riempire sarà quello relativo ai pazienti con malattia renale cronica terminale (ESRD) ovvero in trattamento sostitutivo dialitico per i quali, in Nord America, l'FDA sta per concedere l'indicazione al trattamento.



Letture consigliate

1. Leonardo Seoane, Marcia Cortés, María Esther Aris Cancela, Juan Furmento, Adrián Baranchuk & Diego Conde (2018): Rivaroxaban in the cardiovascular world: a direct anticoagulant useful to prevent stroke, and venous and arterial thromboembolism, Expert Review of Cardiovascular Therapy, DOI: 10.1080/14779072.2018.1484281.
2. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, De Pascalis A, Barbera V, Granata A, Russo D, Di Iorio BR, Paoletti E, Ravera M, Fusaro M, Bellasi A. Safety and effectiveness of rivaroxaban and warfarin in moderate-to-advanced CKD: real world data. J Nephrol. 2018 Jun 7. doi: 10.1007/s40620-018-0501-7.

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

PIANIFICA LA TUA PUBBLICITÀ
CONTATTACI
aldo primerano editrice tipografica s.r.l.
Via Ugo Niutta, 12 - 00177 Roma
Tel. 06.24.28.352
www.primerano-editore.it
info@primerano-editore.it
Nephrology @ Point of Care
N@PoC
BAYER

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. 2 - Maggio/Agosto 2018 - Registrazione Tribunale di Roma n. 98 del 21.06.2017
Finito di stampare il 27 luglio 2018 da VF Press - Roma - tipi.vfp@gmail.com