



GIORNALE ITALIANO DI NEFROLOGIA

Anno 38 • Volume 6  
Novembre / Dicembre 2021

**L'esercizio fisico nella malattia renale cronica: una vecchia storia da raccontare o un efficace intervento da attuare?**

*Y. Battaglia, N. Lamberti, G. Piva, F. Manfredini, A. Storari*

**La dialisi peritoneale rappresenta la tecnica sostitutiva di prima scelta per i pazienti candidabili al trapianto di rene?**

*L. Nardelli, A. Scalamogna, M. Gallieni, E. Favi, P. Messa, G. Castellano*

**Agonisti recettoriali del GLP-1 nel trattamento del diabete mellito tipo 2: cardioprotezione, ma non solo!**

*A. Granata, R. Maccarrone, S. La Rosa, G. Distefano, M. Anzaldi, A. Di Mauro, G. Leonardi, F. Pesce, F. Amico, L. Gesualdo*

**Minimizzazione della terapia immunosoppressiva e funzione renale nell'immediato post-COVID-19 nei pazienti trapiantati di rene**

*G. Alfano, F. Damiano, F. Fontana, C. Ferri, A. Melluso, M. Montani, N. Morisi, L. Tei, J. Plessi, S. Giovanella, G. Ligabue, G. Mori, G. Guaraldi, R. Magistroni, G. Cappelli, G. Donati*



*Editor in Chief*  
Gaetano La Manna

*Co-editors*  
Dr.ssa Giorgia Comai  
Dr. Antonio De Pascalis  
Dr.ssa Roberta Fenoglio

*Associate editors*  
Dr. Giuseppe Quintaliani  
Dr. Rodolfo Rivera  
Dr. Giusto Viglino



Il *Giornale Italiano di Nefrologia* è la rivista bimestrale di educazione continua della Società Italiana di Nefrologia. Tra i suoi principali obiettivi sono l'aggiornamento, la pubblicazione di linee guida e la comunicazione intra- e interdisciplinare. Il GIN pertanto offre la più aggiornata informazione medico-scientifica rivolta al nefrologo sotto forma di rassegne, rubriche tematiche, casi clinici e articoli originali.

## SOMMARIO

### **Editoriali**

#### **L'esercizio fisico nella malattia renale cronica: una vecchia storia da raccontare o un efficace intervento da attuare?**

*Yuri Battaglia, Nicola Lamberti, Giovanni Piva, Fabio Manfredini, Alda Storari*

### **Young Nephrologists' Arena**

#### **Too bad to be true: pseudo-AKI due to traumatic bladder rupture**

*Marco Ruggeri, Costanza Martino, Antonio Giudicissi, Sara Signorotti, Giovanni Mosconi*

### **In depth review**

#### **La dialisi peritoneale rappresenta la tecnica sostitutiva di prima scelta per i pazienti candidabili al trapianto di rene?**

*Luca Nardelli, Antonio Scalamogna, Maurizio Gallieni, Evaldo Favi, Piergiorgio Messa, Giuseppe Castellano*

#### **Agonisti recettoriali del GLP-1 nel trattamento del diabete mellito tipo 2: cardioprotezione, ma non solo!**

*Antonio Granata, Rosario Maccarrone, Sandra La Rosa, Giulio Distefano, Massimiliano Anzaldi, Antonio Di Mauro, Giuseppe Leonardi, Francesco Pesce, Francesco Amico, Loreto Gesualdo*

### **Articoli originali**

#### **Minimizzazione della terapia immunosoppressiva e funzione renale nell'immediato post-COVID-19 nei pazienti trapiantati di rene**

*Gaetano Alfano, Francesca Damiano, Francesco Fontana, Camilla Ferri, Andrea Melluso, Martina Montani, Niccolò Morisi, Lorenzo Tei, Jessica Plessi, Silvia Giovanella, Giulia Ligabue, Giacomo Mori, Giovanni Guaraldi, Riccardo Magistrone, Gianni Cappelli, Gabriele Donati*

#### **Valutazione psicologica del paziente in trattamento dialitico cronico: comparazione tra tecniche sostitutive domiciliari e ospedaliere**

*Francesca Manari, Lorenzo Di Liberato, Mario Bonomini*

#### **Insufficienza respiratoria grave nei pazienti con polmonite SARS-CoV-2 in trattamento emodialitico cronico: prevalenza e fattori associati. Esperienza dell'ospedale Cardarelli di Napoli**

*Valerio Bertino, Olga Credendino, Livia Sorrentino, Pietro Alinei, Deborah Avino, Marianna Bencivenga, Claudia Coppola, Marco Del Prete, Tito Di Muro, Ciriana Evangelista, Paolo Giannattasio, MariaRosaria Iannuzzi, Giacomo Lus, Raffaele Meo, Davide Stellato, Francesca Iacobellis, Luigia Romano, Valentina De Angelis, Margherita Perrotta, Silvio Borrelli*

### **Le nostre storie: vite di nefrologi**

#### **La nefrologia italiana ed i suoi cultori tra le due Guerre Mondiali**

*Attilio Losito*

## L'esercizio fisico nella malattia renale cronica: una vecchia storia da raccontare o un efficace intervento da attuare?

### Editoriale

**Yuri Battaglia<sup>1</sup>, Nicola Lamberti<sup>2</sup>, Giovanni Piva<sup>3</sup>, Fabio Manfredini<sup>2,4</sup>, Alda Storari<sup>1</sup>**

1 Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara,

Via Aldo Moro 8, 44124 Ferrara, Italia

2 Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Università degli studi di Ferrara,

Via Luigi Borsari 46, 44121 Ferrara, Italia

3 PhD program in Environmental Sustainability and Wellbeing, Università degli studi di Ferrara,

Via Paradiso 12, 44121 Ferrara, Italia

4 Unità Operativa di Medicina Riabilitativa, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara,

Via Aldo Moro 8, 44124 Ferrara, Italia



Yuri Battaglia

#### Corrispondenza a:

Yuri Battaglia, MD, PhD

Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Anna, Ferrara

Via A. Moro, 8 - 44124 Cona (Fe), Italia

E-mail: battagliayuri@gmail.com

#### ABSTRACT

La malattia renale cronica (MRC) è una patologia in costante incremento, con un crescente numero di pazienti esposti ad insufficienza renale terminale, elevato rischio cardio-vascolare, disabilità e mortalità. Il riconoscimento precoce della MRC e il miglioramento dello stile di vita sono elementi decisivi per il mantenimento e il recupero della funzione fisica e della qualità della vita. È noto infatti che la riduzione della sedentarietà, l'incremento dell'attività fisica e l'avvio di programmi di esercizio contrastino il rischio cardiovascolare e la fragilità, limitando il decondizionamento e la sarcopenia e migliorando la mobilità in assenza di rischi. Tali interventi, spesso richiesti dalle persone con MRC, risultano però scarsamente disponibili. Infatti è necessario identificare o formare specialisti dell'esercizio nella MRC e sensibilizzare medici e personale sanitario specialistico a stimolare i pazienti verso uno stile di vita attivo. Tuttavia, restano ancora da definire le modalità di intervento efficaci, sostenibili e in grado di superare le barriere all'esercizio dei pazienti.

Società scientifiche, team di ricercatori internazionali e amministratori devono evitare che l'esercizio fisico in ambito nefrologico continui a rappresentare una vecchia storia da raccontare, un interesse di nicchia privo di traslazione nella pratica clinica con mancato beneficio per la salute fisica e mentale delle persone con MRC.

**PAROLE CHIAVE:** malattia renale cronica, attività fisica, esercizio fisico, qualità della vita, sarcopenia, disabilità, funzione fisica, barriere.

## Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) è una delle principali patologie endemiche non trasmissibili in continua crescita [1]: circa il 10% della popolazione mondiale ne risulta affetto, ed è associata ad un elevato rischio di morbilità e mortalità [2]. Attualmente la MRC determina circa 1,2 milioni di decessi all'anno [3,4] e si stima che entro il 2040 diventi la quinta causa più frequente di morte al livello globale [4]. Le più frequenti cause identificate di MRC sono l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, le glomerulonefriti e le malattie cistiche [5], anche se alcune malattie genetiche rare, tra cui la malattia di Anderson-Fabry, si stanno riscontrando con una maggiore frequenza rispetto a quella attesa [6]. La prevalenza delle differenti eziologie varia tra le aree geografiche del globo ed in una percentuale ancora troppo elevata, pari al 20% dei casi, l'origine del danno renale cronico risulta sconosciuto [7]. I pazienti affetti da MRC spesso rimangono asintomatici fino a valori ridotti di filtrato glomerulare, quindi solo tardivamente si manifestano i segni e sintomi del danno renale, quali anemia, sovraccarico di volume, anomalie elettrolitiche e disturbi del metabolismo osseo. Tuttavia, una volta instauratosi il danno renale, la velocità di progressione dello stesso dipende non solo dall'eziologia ma anche dalla durata di esposizione al fattore causale ed alla tempestività del trattamento [8].

Alla luce di queste conoscenze risulta chiaro ormai che la precoce identificazione di persone affette da MRC è di primaria importanza per ridurre l'esponentiale incidenza di questa patologia e le sue complicanze spesso mortali. Da circa 15 anni un programma di informazione e screening in ambito nefrologico su scala globale, la Giornata Mondiale del Rene, è organizzato ogni anno in numerosi paesi, tra cui l'Italia [9]. La Società Italiana di Nefrologia e la Fondazione Italiana del Rene promuovono questo evento mediante numerosi progetti svolti nelle piazze e nelle scuole superiori italiane. Le persone sottoposte a screening compilano un questionario per la raccolta dei dati anamnestici e per la valutazione della conoscenza di alcuni termini utilizzati in ambito nefrologico, tra i quali proteinuria. Inoltre, è eseguito un esame standard urine mediante dipstick e una misurazione della pressione arteriosa [10,11]. Dai dati italiani pubblicati si evidenzia l'efficacia di questo strumento, dato che i valori di pressione arteriosa e l'esame delle urine sono risultati alterati rispettivamente nel 23% e nel 5% della popolazione adulta "sana" sottoposta a screening [12]. Negli studenti degli ultimi anni di scuola superiore, la proteinuria era addirittura riscontrata in circa il 15% del campione totale ed elevati valori di pressione arteriosa sistolica e/o diastolica nel 11% dello stesso [13]. Tuttavia, il rapporto costo/beneficio per uno screening sistematico di tutta la popolazione risulta ancora controverso, mentre è fortemente raccomandato un regolare controllo di albuminuria e filtrato glomerulare in popolazioni ad alto rischio (es. obesi, diabetici, ipertesi) [14].

Un ulteriore elemento fondamentale per ridurre il rischio di sviluppo e di rapida progressione del danno renale verso gli stadi avanzati che richiedono un trattamento sostitutivo, è l'adozione di uno stile di vita sano costituito da una ridotta assunzione di alcool, dall'abolizione del fumo, da una alimentazione con elementi ricchi di potassio e a basso contenuto di sodio, dallo svolgimento di un'adeguata attività fisica, dallo stretto controllo del peso corporeo, della pressione arteriosa e della glicemia [15–18].

Sebbene siano state proposte numerose strategie per favorire uno stile di vita sano, ad oggi non esistono trials randomizzati controllati (RCT) che valutino l'impatto di questo stile di vita sulla prevenzione primaria e secondaria della malattia renale cronica. Infatti, per condurre un valido RCT si dovrebbero affrontare notevoli problematiche spesso di difficile soluzione, quali la durata elevata dello studio, la consistenza ampia del campione, l'influenza dei fattori confondenti e l'idoneo disegno di studio [19]. Dati i limiti nel produrre livelli superiori di evidenza, le consistenti associazioni tra MRC e fattori di rischio dimostrate negli studi osservazionali possono essere considerate una

base scientifica solida su cui impostare programmi di sanità pubblica per prevenire l'ulteriore dilagare della MRC [20]. Di conseguenza, l'obiettivo da raggiungere per la MRC in prevenzione primaria consiste nel controllo dei principali fattori di rischio: fumo, alcool, ipertensione arteriosa, iperglicemia, obesità e ridotta attività fisica; in prevenzione secondaria e terziaria, l'obiettivo prefissato risulta il rallentamento della progressione del danno renale che dipende non solo dall'eziologia e dallo stadio della malattia, ma anche dall'apporto di adeguati approcci dietetici, farmacologici e sullo stile di vita [21].

### Esercizio fisico e malattia renale cronica

L'attività fisica e più ancora l'esercizio fisico sono elementi potenzialmente efficaci nel ridurre il rischio di sviluppare patologie cardiache e vascolari periferiche con outcomes sfavorevoli [2,22,23].

Per questo motivo, negli anni, si sono succeduti indicazioni e inviti ad utilizzare l'esercizio fisico nella gestione del paziente con MRC [24–27]. L'interesse scientifico sul tema è progressivamente incrementato, con un numero di pubblicazioni più che triplicato negli ultimi 10 anni (Figura 1), ma l'impiego dell'esercizio nella MRC rimane limitato a fronte di certezze ma anche di dubbi e criticità tuttora presenti (Tabella I).

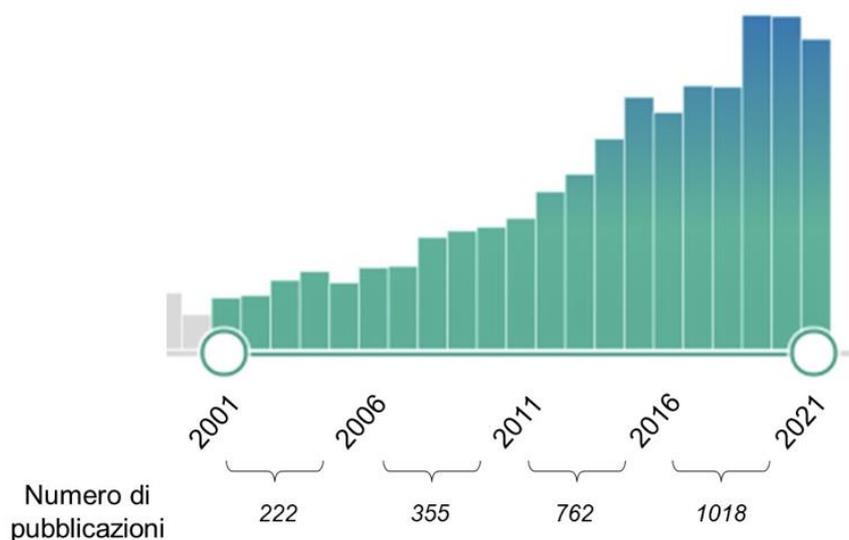


Figura 1: Numero di pubblicazioni indicizzate su Pubmed inerenti esercizio/attività fisica e malattia renale cronica negli ultimi 20 anni

Certezze	Dubbi	Criticità
<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Qualità della vita</li> <li>↑ Mobilità e capacità funzionale</li> <li>↑ Mood / outcome psicosociali</li> <li>Assenza di effetti collaterali</li> <li>Interesse prioritario da parte dei pazienti</li> <li>Interesse scientifico “di nicchia”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modalità e gestione degli interventi (intensità, sede, operatori)</li> <li>Identificazione di programmi ideali</li> <li>Benefici sulla funzionalità renale</li> <li>Benefici sull'efficienza dialitica</li> <li>Empowerment del paziente in preparazione alla dialisi e/o al trapianto renale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Necessità di trials clinici con adeguato numero di pazienti</li> <li>Evidenze scientifiche ancora frammentarie specifiche per singoli outcomes</li> <li>Barriere alla partecipazione da parte di pazienti</li> <li>Condivisione da parte degli operatori sanitari</li> <li>Lenta traslazione operativa delle evidenze scientifiche</li> </ul>

Tabella I: Stato dell'arte sul tema dell'esercizio fisico nella malattia renale cronica

Una certezza è che lo stile di vita attivo e l'esercizio fisico possono impattare contemporaneamente su rischio cardio-vascolare, disabilità e qualità della vita nella MRC [28–30]. A questi aspetti è infatti strettamente connessa sia in termini di causa che di effetto la sedentarietà del paziente, testimoniata da valori di attività fisica oggettiva o autoriportata inferiore a quella della popolazione anziana [31–34]. A ridotta attività fisica si associano bassi livelli di funzione fisica e di fitness cardiorespiratorio ed outcomes sfavorevoli in tutte le popolazioni affette da MRC, e in particolare negli stadi finali della patologia [30]. All'inattività fisica può inoltre seguire un progressivo decondizionamento, caratterizzato da ridotta efficienza vascolare e cardiovascolare, mancato controllo dei fattori di rischio e riduzione della massa muscolare. Si acquiscono inoltre il senso di fatica e il rischio di depressione, lo stato di fragilità e il rischio di disabilità [35–37]. In questo quadro l'esercizio, senza alcun effetto miracolistico ma in assenza di effetti collaterali [38], può contribuire a disinnescare il circolo vizioso perverso [35], invertendo gli effetti dell'inattività e determinando adattamenti fisiologici positivi riguardo capacità funzionale e qualità della vita [28,32,36,39–41]. Inoltre, anche se non vi è evidenza che l'esercizio possa ridurre il rate di mortalità del paziente, è vero che studi osservazionali che includevano pazienti con MRC hanno riportato una maggiore sopravvivenza, così come un minor numero di ospedalizzazioni, in funzione di livelli maggiori di attività fisica [30,42,43]. Tra le certezze va poi considerato l'elemento più importante, ovvero l'interesse manifestato dalle persone con MRC che, tra le proprie priorità, indicano il bisogno di attività riabilitative mirate a recuperare la funzione fisica per favorire attività quotidiane lavorative, viaggi e attività sociali [44,45].

La mancanza di alcune evidenze alimenta però dubbi o incertezze che rallentano il pieno sfruttamento delle potenzialità, anche ecologiche, derivanti dall'utilizzo costante dell'esercizio nella MRC [34]. Se l'interesse scientifico sui temi legati all'esercizio è cresciuto, l'attività scientifica appare in parte frammentaria, relativamente carente di trials randomizzati controllati, con limiti metodologici [30,44]. Rimane infatti da definire il possibile effetto dell'esercizio fisico sulla progressione della MRC nei pazienti critici [46], con possibile rallentamento dell'ingresso in dialisi o sull'efficienza del trattamento dialitico [34,47–49]. È inoltre da studiare se l'esercizio possa avere un ruolo chiave nell'empowerment della persona che si avvicina al trattamento dialitico ma anche in lista di attesa per un trapianto renale [50], considerando gli outcome sfavorevoli che si registrano nei primi mesi di terapia sostitutiva della funzionalità renale [51]. Tra i programmi di esercizio proposti, in supervisione in struttura o senza supervisione a domicilio, svolti al cicloergometro, o camminando, o contro-resistenza [28–30,52–54], restano da identificare quelli associati ad un maggior impatto sui diversi outcomes, pur in presenza di una generale risposta efficace in ogni forma [55].

La fattibilità dei diversi programmi su larga scala, il loro gradimento da parte dei pazienti e la possibilità che la scelta tra diversi programmi di rieducazione disponibili possa portare a una maggiore adesione all'esercizio da parte dei pazienti [56] devono essere verificati. Un ulteriore aspetto da definire è la dose ottimale da somministrare, in termini di frequenza, volume e intensità di esercizio. Se una frequenza superiore a un solo stimolo settimanale si è associata a una mortalità ridotta [57], miglioramenti aerobici sono riportati con maggiore efficacia a seguito di esercizio ad alta intensità [28], ma anche dopo esercizio a bassa intensità [53,58]. Anche a fronte di prescrizioni inferiori alla dose raccomandata dalle linee guida [44], programmi sostenibili modificati secondo le necessità individuali possono essere una chiave per introdurre in sicurezza e continuità all'esercizio pazienti fragili limitati dalla fatica.

## Conclusioni

Gli aspetti precedentemente riportati, unitamente alla formazione di specialisti dell'esercizio fisico nelle malattie renali, potrebbero portare a un superamento delle note barriere all'esercizio [59–62]. Le resistenze nel personale sanitario devono invece essere superate attraverso la diffusione delle conoscenze relative ai benefici derivanti dall'esercizio e la chiara definizione dei compiti, come avviene per altre malattie croniche.

Poco però è cambiato in questi anni, nonostante gli appelli dei ricercatori e le indicazioni allo svolgimento dell'esercizio fisico presenti nelle linee guida [30,63]. Programmi per i dializzati, e ancor meno per i malati renali non dializzati, sono disponibili in pochi centri nazionali e internazionali [44]; bassa è l'attività di counseling all'esercizio del nefrologo e del personale sanitario, in genere troppo impegnato in attività specialistiche [64,65]. Infine, le recenti linee di indirizzo sull'attività fisica, che includono le raccomandazioni per specifiche patologie croniche, non menzionano la MRC [66].

L'impegno delle società scientifiche internazionali e nazionali e dei relativi gruppi dedicati all'esercizio fisico, l'azione di gruppi internazionali di ricercatori [44,61], le pressioni dei pazienti e la diversa sensibilità verso temi ecologici [34,45] possono spingere amministratori, sponsor e personale sanitario a sostenere la transizione dei pazienti con MRC verso uno stile di vita attivo. È necessario evitare che l'esercizio in ambito nefrologico continui a rappresentare un interesse di nicchia, senza traslazione nella pratica quotidiana, come spesso avviene [67]. È necessario fare sì che anni di studio sull'argomento non rimangano una vecchia storia da raccontare, ma diventino una fonte efficace per promuovere ed attuare concreti interventi nella pratica clinica quotidiana.

## BIBLIOGRAFIA

1. De Nicola L, Minutolo R. Worldwide growing epidemic of CKD: fact or fiction? *Kidney Int* 2016; 90(3):482-484.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.05.001>
2. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* 2021; 143(11):1157-1172.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>
3. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* 2018; 94(3):567-581.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.011>
4. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* (London, England) 2020; 395(10225):709-733.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
5. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet* (London, England) 2021; 398(10302):786-802.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00519-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00519-5)
6. Battaglia Y, Fiorini F, Azzini C, et al. Deficiency in the Screening Process of Fabry Disease: Analysis of Chronic Kidney Patients Not on Dialysis. *Front Med* 2021; 8:640876.  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.640876>
7. Cockwell P, Fisher L-A. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet* (London, England) 2020; 395(10225):662-664.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32977-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32977-0)
8. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* (London, England) 2017; 389(10075):1238-1252.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
9. Galassi A, Battaglia Y, Andreucci V, Brancaccio D, Balducci A. [World Kidney Day 2013 and the Italian experience since 2006]. *G Ital di Nefrol* 2013; 30(2).  
[https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/GIN\\_A30V2\\_00072\\_13.pdf](https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/GIN_A30V2_00072_13.pdf)
10. Russo D, Del Prete M, Battaglia Y, Russo L. Risk for chronic kidney disease in high school students: Italian report for World Kidney Day 2008-2009. *J Nephrol* 2011; 24(2):250-253.  
<https://doi.org/10.5301/jn.2011.6370>
11. Battaglia Y, Russo L, Spadola R, Russo D. Awareness of kidney diseases in general population and in high school students. Italian report for World Kidney Days 2010-2011. *J Nephrol* 2012; 25(5):843-846.  
<https://doi.org/10.5301/JN.2012.9486>
12. Esposito P, Battaglia Y, Caramella E, Russo D, Balducci A. [Report for the World Kidney Days in Italy 2015-2016]. *G Ital di Nefrol* 2017; 34(3):61-69.  
<https://giornaleitalianodinefrologia.it/2017/06/report-sui-dati-raccolti-durante-la-giornata-mondiale-del-rene-in-italia-negli-anni-2015-2016/>
13. Battaglia Y, Esposito P, Corrao S, et al. Evaluation of Hypertension, Proteinuria, and Abnormalities of Body Weight in Italian Adolescents Participating in the World Kidney Days. *Kidney Blood Press Res* 2020; 45(2):286-296.  
<https://doi.org/10.1159/000502547>
14. Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K, et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(5):789-797.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.12.012>
15. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(4):1023-1039.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2016060666>
16. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(18):1765-1776.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1700312>
17. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158(11):825-830. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
18. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021; 99(3S):S1-S87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
19. Kelly JT, Su G, Carrero J-J. Lifestyle interventions for preventing and ameliorating CKD in primary and secondary care. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30(6):538-546.  
<https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000745>
20. Provenzano M, Andreucci M, De Nicola L, et al. The Role of Prognostic and Predictive Biomarkers for Assessing Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Patients. *Biomed Res Int* 2020; 2020:2314128.  
<https://doi.org/10.1155/2020/2314128>
21. Li PK-T, Garcia-Garcia G, Lui S-F, et al. Kidney health for everyone everywhere-from prevention to detection and equitable access to

- care. *Kidney Int* 2020; 97(2):226-232.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.12.002>
22. Gregg LP, Hedayati SS. Management of Traditional Cardiovascular Risk Factors in CKD: What Are the Data? *Am J Kidney Dis* 2018; 72(5):728-744.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.007>
  23. Smilowitz NR, Bhandari N, Berger JS. Chronic kidney disease and outcomes of lower extremity revascularization for peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2020; 297:149-156.  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.016>
  24. Cheema BSB. Review article: Tackling the survival issue in end-stage renal disease: time to get physical on haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(7):560-569.  
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2008.01036.x>
  25. Bennett PN, Capdarest-Arest N, Parker K. The physical deterioration of dialysis patients – Ignored, ill-reported, and ill-treated. *Semin Dial* 2017; 30(5):409-412.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003236.pub2>  
<https://doi.org/10.1111/sdi.12610>
  26. Manfredini F, Mallamaci F, Catizone L, Zoccali C. The burden of physical inactivity in chronic kidney disease: is there an exit strategy? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(6):2143-2145. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs120>
  27. Bohm CJ, Ho J, Duhamel TA. Regular physical activity and exercise therapy in end-stage renal disease: how should we move forward? *J Nephrol* 2010; 23(3):235-243.
  28. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane database Syst Rev* 2011; (10):CD003236.
  29. Zhao Q-G, Zhang H-R, Wen X, et al. Exercise interventions on patients with end-stage renal disease: a systematic review. *Clin Rehabil* 2019; 33(2):147-156.  
<https://doi.org/10.1177/0269215518817083>
  30. Kirkman DL, Edwards DG, Lennon-Edwards S. Exercise as an Adjunct Therapy In Chronic Kidney Disease. *Ren Nutr Forum* 2014; 33(4):1-8.
  31. Clyne N, Anding-Rost K. Exercise training in chronic kidney disease-effects, expectations and adherence. *Clin Kidney J* 2021; 14(Suppl 2):ii3-ii14. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab012>
  32. Avesani CM, Trolonge S, Deléaval P, et al. Physical activity and energy expenditure in haemodialysis patients: an international survey. *Nephrol Dial Transpl* 2012; 27:2430-2434. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr692>
  33. Johansen KL, Chertow GM, Kutner NG, Dalrymple LS, Grimes BA, Kaysen GA. Low level of self-reported physical activity in ambulatory patients new to dialysis. *Kidney Int* 2010; 78(11):1164-1170.  
<https://doi.org/10.1038/ki.2010.312>
  34. Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J, Neilson J, Greene T. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(12):1901-1906.  
<https://doi.org/10.2215/CJN.01970309>
  35. Piccoli GB, Cupisti A, Aucella F, et al. Green nephrology and eco-dialysis: a position statement by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2020; 33(4):681-698.  
<https://doi.org/10.1007/s40620-020-00734-z>
  36. Martens CR, Kirkman DL, Edwards DG. The Vascular Endothelium in Chronic Kidney Disease: A Novel Target for Aerobic Exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 2016; 44(1):12-19.  
<https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000065>
  37. Gordon PL, Doyle JW, Johansen KL. Postdialysis fatigue is associated with sedentary behavior. *Clin Nephrol* 2011; 75(5):426-433.
  38. Pu J, Jiang Z, Wu W, et al. Efficacy and safety of intradialytic exercise in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9(1):e020633.  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020633>
  39. Segura-Orti E, Johansen KL. Exercise in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2010; 23(4):422-430. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2010.00766.x>
  40. Martins P, Marques EA, Leal D V, Ferreira A, Wilund KR, Viana JL. Association between physical activity and mortality in end-stage kidney disease: a systematic review of observational studies. *BMC Nephrol* 2021; 22(1):227. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02407-w>
  41. Manfredini F, Lamberti N, Malagoni AM, et al. The Role of Deconditioning in the End-Stage Renal Disease Myopathy: Physical Exercise Improves Altered Resting Muscle Oxygen Consumption on behalf of the EXCITE Working Group. *Am J Nephrol* 2015; 41(4-5):329-336.  
<https://doi.org/10.1159/000431339>
  42. MacKinnon HJ, Wilkinson TJ, Clarke AL, et al. The association of physical function and physical activity with all-cause mortality and adverse clinical outcomes in nondialysis chronic kidney disease: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9(11):209-226.  
<https://doi.org/10.1177/2040622318785575>
  43. Torino C, Manfredini F, Bolignano D, et al. Physical performance and clinical outcomes in dialysis patients: A secondary analysis of the excite trial EXCITE working group. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39:205-211.  
<https://doi.org/10.1159/000355798>
  44. Wilund K, Thompson S, Bennett PN. A Global Approach to Increasing Physical Activity and Exercise in Kidney Care: The International Society of Renal Nutrition and Metabolism Global Renal Exercise Group. *J Ren Nutr* 2019; 29(6):467-470.  
<https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.08.004>
  45. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(10):573-

585. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0315-4>
46. Zhang L, Wang Y, Xiong L, Luo Y, Huang Z, Yi B. Exercise therapy improves eGFR, and reduces blood pressure and BMI in non-dialysis CKD patients: evidence from a meta-analysis. *BMC Nephrol* 2019; 20(1):398. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1586-5>
  47. Huang M, Lv A, Wang J, et al. The effect of intradialytic combined exercise on hemodialysis efficiency in end-stage renal disease patients: a randomized-controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2020; 52(5):969-976. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02459-1>
  48. Vanden Wyngaert K, Van Craenenbroeck AH, Van Biesen W, et al. The effects of aerobic exercise on eGFR, blood pressure and VO<sub>2</sub>peak in patients with chronic kidney disease stages 3-4: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13(9):e0203662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203662>
  49. Kirkman DL, Scott M, Kidd J, Macdonald JH. The effects of intradialytic exercise on hemodialysis adequacy: A systematic review. *Semin Dial* 2019; 32(4):368-378. <https://doi.org/10.1111/sdi.12785>
  50. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Van Pilsum Rasmussen S, et al. Prehabilitation prior to kidney transplantation: Results from a pilot study. *Clin Transplant* 2019; 33(1):e13450. <https://doi.org/10.1111/ctr.13450>
  51. Wachterman MW, O'Hare AM, Rahman O-K, et al. One-Year Mortality After Dialysis Initiation Among Older Adults. *JAMA Intern Med* 2019; 179(7):987-990. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0125>
  52. Greenwood SA, Koufaki P, Macdonald JH, et al. Randomized Trial-PrEscription of intraDialytic exercise to improve quAlity of Life in Patients Receiving Hemodialysis. *Kidney Int reports* 2021; 6(8):2159-2170. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.034>
  53. Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G, et al. Exercise in patients on dialysis: A multicenter, randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(4). <https://doi.org/10.1681/ASN.2016030378>
  54. Pike MM, Alsouqi A, Headley SAE, et al. Supervised Exercise Intervention and Overall Activity in CKD. *Kidney Int reports* 2020; 5(8):1261-1270. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.006>
  55. Matthew Clarkson XJ, Bennett PN, Fraser SF, Stuart Warmington XA. Exercise interventions for improving objective physical function in patients with end-stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Physiol Ren Physiol* 2019; 316:856-872. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00317.2018>
  56. Manfredini F, Lamberti N, Battaglia Y, et al. A Personalized Patient-Centered Intervention to Empower through Physical Activity the Patient in the Dialysis Center: Study Protocol for a Pragmatic Nonrandomized Clinical Trial. *Methods Protoc* 2020; 3(4). <https://doi.org/10.3390/mps3040083>
  57. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(9):3050-3062. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq138>
  58. Baggetta R, D'Arrigo G, Torino C, et al. Effect of a home based, low intensity, physical exercise program in older adults dialysis patients: A secondary analysis of the EXCITE trial. *BMC Geriatr* 2018; 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0938-5>
  59. Delgado C, Johansen KL. Barriers to exercise participation among dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2012; 27:1152-1157. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr404>
  60. Capitanini A, Lange S, D'Alessandro C, et al. Dialysis exercise team: the way to sustain exercise programs in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39(2-3):129-133. <https://doi.org/10.1159/000355787>
  61. Bennett PN, Kohzuki M, Bohm C, et al. Global Policy Barriers and Enablers to Exercise and Physical Activity in Kidney Care. *J Ren Nutr* 2021; in press. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2021.06.007>
  62. Wang CJ, Johansen KL. Are dialysis patients too frail to exercise? *Semin Dial* 2019; 32(4):291-296. <https://doi.org/10.1111/sdi.12786>
  63. Farrington K, Covic A, Aucella F, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3B or higher (EGFR <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). *Nephrol Dial Transplant* 2016; 32(May 2013):ii1-ii66. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw356>
  64. Regolisti G, Maggiore U, Sabatino A, et al. Interaction of healthcare staff's attitude with barriers to physical activity in hemodialysis patients: A quantitative assessment. *PLoS One* 2018; 13(4):e0196313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196313>
  65. Delgado C, Johansen KL. Deficient counseling on physical activity among nephrologists. *Nephron Clin Pract* 2010; 116(4):c330-6. <https://doi.org/10.1159/000319593>
  66. VV. Linee di indirizzo sull'attività fisica. [https://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalmistero&id=5693](https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalmistero&id=5693) (ultimo accesso 10 novembre 2021).
  67. Lee K, Ding D, Grunseit A, Wolfenden L, Milat A, Bauman A. Many Papers but Limited Policy Impact? A Bibliometric Review of Physical Activity Research. *Transl J Am Coll Sport Med* 2021; 6(4): e000167. <https://doi.org/10.1249/TJX.0000000000000167>

## Too bad to be true: pseudo-AKI due to traumatic bladder rupture

### Young Nephrologists' Arena

**Marco Ruggeri<sup>1</sup>, Costanza Martino<sup>2</sup>, Antonio Giudicissi<sup>1</sup>, Sara Signorotti<sup>1</sup>, Giovanni Mosconi<sup>1</sup>**

1 Nephrology and Dialysis Unit - Ospedale "M. Bufalini", Cesena, Italy

2 Intensive Care Unit - Ospedale "M. Bufalini", Cesena, Italia

**Corresponding author:**

Marco Ruggeri

U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "M. Bufalini", Cesena

Viale Giovanni Ghirotti 286

47521 Cesena, Italy

E-mail: marco.ruggeri@auslromagna.it



Marco Ruggeri

#### ABSTRACT

Acute Kidney Injury (AKI) is described as a rapid decline in Glomerular Filtration Rate (GFR), reflected by an increase in serum creatinine (SCr) and/or contraction of diuresis. The traditional paradigm considers pre-renal, renal and post-renal causes of AKI. However, there are some settings in which an elevated SCr does not reflect a real decline in GFR. Here we describe the case of a pseudo-AKI, consequence of a massive intraperitoneal urinary leakage due to a traumatic bladder rupture. Besides the pathophysiological considerations, we want to raise awareness about this condition, especially in relation to patients presenting with oliguria, hematuria, apparent AKI, abdominal pain and ascites, particularly after trauma; we do this not only to prevent late diagnosis complications, but also to avoid costly and risky overtreatment.

**KEYWORDS:** pseudo-AKI, creatinine, urinary ascites, bladder rupture, trauma

## Case report

A young adult, whose medical history includes favism, tabagism, alcohol drinking, drug addiction and no reports of kidney disease, was transported by helicopter to the emergency department after a road accident.

His arterial pressure was 190/80 mmHg, heart rate 103 beats per minute, peripheral oxygen saturation 100% with oxygen therapy, Glasgow Coma Scale 14/15.

Suspecting a seat belt trauma, a Focus Assessment with Sonography for Trauma (FAST) evidenced abdominal effusion, no display of the bladder and no signs of pneumothorax. Urine output was scarce and hematuric.

Laboratory findings (summarised in Table I) revealed no signs of bleeding, with white blood cells count  $24040 \times 10^6/L$ , hemoglobin 16.8 g/dL, platelets  $307000 \times 10^6/L$ ; severe impairment of kidney function with serum creatinine (SCr) 6.94 mg/dL, estimated glomerular filtration rate (eGFR) 10 mL/min using CKD-EPI formula, unavailable azotemia, sodium 141 mmol/L, potassium 5.4 mmol/L, creatine phosphokinase 149 U/L, myoglobin 200 ug/L. Arterial blood gas analysis showed pH 7.22,  $pCO_2$  62.3 mmHg,  $pO_2$  570.4 mmHg,  $HCO_3^-$  25.2 mmol/L, chloremia 103 mmol/L, anion gap 19.7 mmol/L. Urine drug test was positive for cocaine and opiates.

White blood cells	24040 x 10 <sup>6</sup> /L
Hemoglobin	16.8 g/dL
Platelets	307000 x 10 <sup>6</sup> /L
SCr	6.94 mg/dL
eGFR	10 mL/min
azotemia	n/a
sodium	141 mmol/L
potassium	5.4 mmol/L
creatine phosphokinase	149 U/L
myoglobin	200 ug/L
pH	7.22
$pCO_2$	62.3 mmHg
$pO_2$	570.4 mmHg
$HCO_3^-$	25.2 mmol/L
Chloremia	103 mmol/L
anion gap	19.7 mmol/L

**Table I: The patient's laboratory results upon arrival to the emergency room**

Because of a persistent psychomotor agitation and tendency to elevated blood pressure, sedation was enhanced, and the patient was subjected to oro-tracheal intubation.

A total body Computed Tomography (CT) scan with iodine contrast media was urgently performed (Fig. 1) and showed a burst breach of 6 cm of the superior-anterior bladder wall with massive spreading of urine in the peritoneal cavity, intact ureters without hydronephrosis and no lesions of other internal organs or bones.



**Figure 1: Cross section of CT cystography showing a massive leakage of contrasted urine in the abdomen, originating from a large breach in the bladder dome**

The patient underwent an urgent exploratory laparotomy that detected, across all recesses of the peritoneal cavity, the aforementioned massive effusion of about 1 liter of urine mixed with blood. The liquid was aspirated in its entirety, the bladder rupture was surgically repaired and a 3-way bladder catheter for cystoclysis was placed.

Then, he was transferred to the Intensive Care Unit for monitoring. Supporting treatment, besides sedation, included rehydrating electrolyte solution, clonidine for hypertension, methadone (because of history of drug addiction), enteral nutrition and enoxaparin.

A nephrological consultation was requested regarding the severe oliguric kidney impairment with electrolytes and metabolic anomalies. Because the starting level of SCr was disproportionately high and had grown very rapidly after the trauma (2-3 hours), and since we could exclude other causes of Acute Kidney Injury (AKI) such as hypovolemic or hemorrhagic shock, kidney lesions and rhabdomyolysis, we decided not to start Renal Replacement Therapy (RRT) immediately, but preferred a “wait and see” strategy, repeating a laboratory test soon after surgery (3 hours after the previous ones).

The results revealed a rapid improvement of AKI with SCr 5.1 mg/dl, eGFR 15 ml/min, urea 93 mg/dl (first detection), K<sup>+</sup> 4.5 mmol/L, improved metabolic acidosis with reduction of the anion gap. The quantification of diuresis was hindered by bladder washouts during cystoclysis. The day after, SCr and urea were reduced to 1.35 mg/dl and 50 mg/dl respectively, while diuresis was effective, after stopping cystoclysis; on the third day of hospital stay, SCr returned to normal values (0.71 mg/dl).

The prompt improvement of biochemical parameters at the resolution of the uroperitoneum suggested a case of pseudo-AKI, in which the laboratory anomalies were not reflecting a real reduction in GFR, but were the result of the rapid diffusion, through the peritoneal membrane, of highly concentrated urinary waste (creatinine, potassium and acids) as in a reverse peritoneal self-dialysis.

## Discussion

AKI is described as a rise in SCr concentration and/or a reduction of urine output over a short period of time, as defined by the AKIN criteria [1]. These parameters reflect an abrupt decline in GFR and in the ability to eliminate uremic toxins. Traditionally, AKI is divided in pre-renal, renal, and post-renal causes.

However, under certain conditions, SCr can increase acutely, independently of a decrease in the GFR and reflecting no real change in overall kidney function. This may be due to drug interference with the serum assay (eg. acetoacetate in diabetic ketoacidosis, cefoxitin, flucytosine [2–4]) or a decreased creatinine secretion (eg. cimetidine, trimethoprim, some antiviral drugs and some antitumoral agents such as tyrosine kinase inhibitors [5–9]).

Elevated SCr can also be a consequence of enhanced creatinine production, for example after a large meal comprising of cooked meat (muscle contains creatine, which is converted to creatinine by the heat while cooking); it then returns slowly to the baseline level [10]. It has also been suggested that SCr rises more rapidly with rhabdomyolysis (up to 2.5-3 mg/dL per day) than with any other causes of AKI, because of a massive release of creatinine from the injured muscle [11].

In all these settings, elevated SCr does not reflect a parallel decline in GFR, as is the case for another peculiar situation of pseudo-AKI: urinary ascites (UA). This condition is caused by intraperitoneal urinary effusion, originating from a bladder rupture. Compared to plasma, waste products in the urine (eg. creatinine, urea, acids, potassium) have a higher concentration; this drives a rapid diffusion gradient across the semipermeable membrane constituted by peritoneum, resembling the chemical-physical principle behind peritoneal dialysis, but obviously with a reverse gradient direction.

The clinical presentation of UA includes abdominal pain, peritoneal effusion, oliguria, hematuria and biochemical features of AKI (elevated SCr, azotemia and potassium, metabolic acidosis, hyponatremia); in this setting, the simultaneous presence of ascites can suggest a superimposed hepatorenal syndrome, whereas the hematuria (or microscopic hematuria with proteinuria in urinary sample) can mimic a rapidly progressive glomerulonephritis [12]. Late presentations include ileus, peritonitis and sepsis [13, 14].

An ascites to serum creatinine ratio of  $>1.0$  is suggestive of an intraperitoneal urinary leak [15]. Subdiaphragmatic lymph vessels are the main drainage routes of intraperitoneal fluid and macromolecules, at a flow rate of approximately 1 mL per minute [16, 17]; as urine production usually exceeds this value, any condition in which urine can freely access the peritoneal cavity would be expected to increase the ratio between ascites and serum creatinine.

Intraperitoneal infusion of urine is known to increase azotemia and SCr. The rapidity of this phenomenon is dependent on volume and time of infusion. For example, a bolus injection of 100 mL of urine into the abdominal cavity elevates SCr, acutely but transiently, from 0.77 to 1.26 mg/dL for 1 hour in normal dogs; surgical rupture of the canine empty bladder also gradually increases SCr to 1.45 mg/dL for 6 hours [18]. In our case, the disproportionately quick and elevated SCr rise (6.94 mg/dL) did not match the timing (2-3 hours earlier) or entity of the trauma, even in the case of a massive release of creatinine due to rhabdomyolysis. For example, in anephric patients on intermittent dialysis, the SCr increase seems to range from 1.3 to 2.0 mg/dl per day [11]. Therefore, in our patient, only the transperitoneal diffusion of about 1 liter of urine leakage could explain such a biochemical abnormality. Alternative tests to support the diagnosis of UA include serum:urinary ascites albumin gradient  $>1.1$  g/dL and the detection of mesothelial cells in urine cytology, suggesting the migration of mesothelial cells from the peritoneal cavity to the bladder [19].

Bladder rupture can be divided into extra-peritoneal, intra-peritoneal and combined. The first occurs in 54-56% of cases [13, 20] and almost exclusively in blunt traumas that fracture the pelvic bone [20]. Intraperitoneal bladder ruptures (38-40% of cases) are caused by a peak in the internal pressure of the bladder, resulting in the rupture of the dome, the most mobile and vulnerable part of the organ [13]. This typically occurs when the bladder is full, pushing its dome above the pelvic inlet and exposing it [20].

Pseudo-AKI due to bladder rupture is reported to be caused by trauma in 51% of cases, and by iatrogenic cause (gynecologic procedures, but also general surgical and urologic procedures) in 49% [21]. Spontaneous ruptures represent only <1% of cases and occur especially in patients with obstructive or retentive pathology, or history of substance abuse [22]. For example, alcohol abuse can predispose some patients to bladder rupture through an enhanced diuretic effect and an alteration in the perception of the need to void [22, 23]. The bladder-distending effects of alcohol can be strengthened by sympathomimetic agents such as cocaine and amphetamines, which increase flow resistance at the bladder neck [22].

The cause of bladder rupture in our case was of course a seat belt trauma, but the history of alcohol drinking and the detection of cocaine in the urine could suggest a distended bladder full of urine with a hypertonic bladder neck.

The diagnostic gold standard is CT cystography, whose sensitivity and specificity for diagnosing intraperitoneal bladder rupture is reported as 78% and 99% respectively in this study [24]. When diagnosis and treatment are prompt, the prognosis for bladder rupture is excellent. Indeed, normalization of biochemical values occurs <24 hours from the surgical repair, which is recommended for intraperitoneal rupture, although conservative therapy could be a treatment option for selected patients [25, 26].

## Conclusions

Physicians should consider pseudo-AKI in any patient with blunt abdominal trauma, or who underwent genitourinary surgical procedures or radiation therapy, who develops anuria or oliguria, ascites and an elevated SCr. A delayed diagnosis can lead to several complications, such as ileus, peritonitis and sepsis, but also to the use of unnecessary and potentially harmful medications or hemodialysis.

We learnt from this experience that, even in the frantic context of emergency care, our goal should never be to resolve a laboratory abnormality without considering its causative origin first. We had all the reasons to initiate RRT in a “generic” post-trauma oliguric AKI patient with metabolic anomalies but, by realizing his SCr was “too bad to be true” we prevented costly and risky overtreatment.

## REFERENCES

1. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(1):1-138. <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
2. Molitch ME, Rodman E, Hirsch CA, Dubinsky E. Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med*, 1980; 93(2):280-1. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-2-280>
3. Saah AJ, Koch TR, Drusano GL. Cefoxitin falsely elevates creatinine levels. *JAMA* 1982; 247(2):205-6.
4. Mitchell EK. Flucytosine and false elevation of serum creatinine level. *Ann Intern Med* 1984; 101(2):278. [https://doi.org/10.7326/0003-4819-101-2-278\\_1](https://doi.org/10.7326/0003-4819-101-2-278_1)
5. Hilbrands LB, Artz MA, Wetzels JF, Koene RA. Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. *Kidney Int* 1991; 40(6):1171-6. <https://doi.org/10.1038/ki.1991.331>
6. Berg KJ, Gjellestad A, Nordby G, Rootwelt K, et al. Renal effects of trimethoprim in ciclosporin- and azathioprine-treated kidney-allografted patients. *Nephron* 1989; 53(3):218-22. <https://doi.org/10.1159/000185747>
7. Lindeman TA, Duggan JM, Sahloff EG. Evaluation of Serum Creatinine Changes With Integrase Inhibitor Use in Human Immunodeficiency Virus-1 Infected Adults. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3(2):ofw053. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw053>
8. German P, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61(1):32-40. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3182645648>
9. Omote S, Matsuoka N, Arakawa H, Nakanishi T, Tamai I. Effect of tyrosine kinase inhibitors on renal handling of creatinine by MATE1. *Sci Rep* 2018; 8(1):9237. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27672-y>
10. Payne RB. Creatinine clearance: a redundant clinical investigation. *Ann Clin Biochem* 1986; 23(Pt3):243-50. <https://doi.org/10.1177/000456328602300304>
11. Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(6):877-88. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070653>
12. Kato A, Yoshida K, Tsuru N, et al. Spontaneous rupture of the urinary bladder presenting as oliguric acute renal failure. *Intern Med* 2006; 45(13):815-8. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.45.1748>
13. Gomez RG, Ceballos L, Coburn M, et al. Consensus statement on bladder injuries. *BJU Int* 2004; 94(1):27-32. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04896.x>
14. Tabaru A, Endou M, Miura Y, Otsuki M. Generalized peritonitis caused by spontaneous intraperitoneal rupture of the urinary bladder. *Intern Med* 1996; 35(11):880-2. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.35.880>
15. Arnold WC, Redman JF, Seibert JJ. Analysis of peritoneal fluid in urinary ascites. *South Med J* 1986; 79(5):591-4. <https://doi.org/10.1097/00007611-198605000-00018>
16. Khanna R, Mactier R. Role of lymphatics in peritoneal dialysis. *Blood Purif* 1992; 10(3-4):163-72. <https://doi.org/10.1159/000170043>
17. Tran L, Rodela H, Hay JB, Oreopoulos D, Johnston MG. Quantitation of lymphatic drainage of the peritoneal cavity in sheep: comparison of direct cannulation techniques with indirect methods to estimate lymph flow. *Perit Dial Int* 1993; 13(4):270-9. <https://doi.org/10.1177/089686089301300403>
18. Shah PM, Kim KH, Ramirez-Schon G, Reynolds BM. Elevated blood urea nitrogen: an aid to the diagnosis of intraperitoneal rupture of the bladder. *J Urol* 1979; 122(6):741-3. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)56581-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)56581-7)
19. Hayashi W, Nishino T, Namie S, et al. Spontaneous bladder rupture diagnosis based on urinary appearance of mesothelial cells: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8:46. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-46>
20. Corriere JN, Sandler CM. Management of the ruptured bladder: seven years of experience with 111 cases. *J Trauma* 1986; 26(9):830-3. <https://doi.org/10.1097/00005373-198609000-00009>
21. Mirza RD, Wong EK, Yang R, Clase C. Abdominal Pain, Hyperkalemia, and Elevated Creatinine after Blunt Trauma: Bladder Rupture and Pseudo-Acute-Kidney-Injury. *Can Journ Gen Int Med* 2018; 13(2). <https://doi.org/10.22374/cjgim.v13i2.229>
22. Marshall GA, Dixon CM, McAninch JW. Substance abuse-related spontaneous bladder rupture: report of 2 cases and review of the literature. *J Urol* 1991; 145(1):135-7. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38269-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38269-1)
23. Festini G, Gregorutti S, Reina G, Bellis GB. Isolated intraperitoneal bladder rupture in patients with alcohol intoxication and minor abdominal trauma. *Ann Emerg Med* 1991; 20(12):1371-2. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)81082-0](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)81082-0)
24. Deck AJ, Shaves S, Talner L, Porter JR. Computerized tomography cystography for the diagnosis of traumatic bladder rupture. *J Urol* 2000; 164(1):43-6.
25. Jaidane M, Hidoussi A, Gharbi M, et al. Nonoperative Treatment of Intraperitoneal

- Bladder Rupture: Is It Feasible? Current  
Urology 2010; 4(2):104-106.  
<https://doi.org/10.1159/000253423>
26. Jones AL, Armitage JN, Kastner C.  
Conservatively managed spontaneous

intraperitoneal bladder perforation in a patient  
with chronic bladder outflow obstruction. Urol  
Ann 2014; 6(4):370-2.  
<https://doi.org/10.4103/0974-7796.141017>

## La dialisi peritoneale rappresenta la tecnica sostitutiva di prima scelta per i pazienti candidabili al trapianto di rene?

### In Depth Review

**Luca Nardelli<sup>1,2</sup>, Antonio Scalamogna<sup>1</sup>, Maurizio Gallieni<sup>2,3</sup>, Evaldo Favi<sup>4</sup>, Piergiorgio Messa<sup>1,2</sup>, Giuseppe Castellano<sup>1,2</sup>**

1 UOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianti di Rene, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia

2 Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

3 UOC di Nefrologia e Dialisi, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italia

4 Chirurgia dei Trapianti di Rene, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia



Luca Nardelli

#### Corrispondenza a:

Luca Nardelli

UOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianti di Rene,

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Via della Commenda 15

20122 Milano, Italia

Tel/Fax 02 55034552

E-mail: luca.nardelli@unimi.it

#### ABSTRACT

Il trapianto di rene è ampiamente riconosciuto come il trattamento sostitutivo d'elezione della malattia renale terminale. È stato, infatti, dimostrato che sottoporre il paziente a trapianto di rene ancor prima dell'inizio della terapia dialitica garantisce sia la migliore sopravvivenza del soggetto che dell'organo trapiantato. Tuttavia, a causa della considerevole discrepanza fra il numero di donatori e i soggetti in lista di attesa, la maggior parte dei candidati a trapianto di rene necessita di un lungo periodo di terapia dialitica prima di ricevere un organo.

Per molti anni la dialisi peritoneale e l'emodialisi sono state considerate terapie sostitutive contrastanti. Recentemente questa visione dualistica è stata messa in discussione da dati emergenti a supporto dell'idea che l'approccio più appropriato sia quello personalizzato. Infatti, passaggi di metodica dialitica accuratamente pianificati e coscientemente determinati sulla base delle particolari esigenze del singolo paziente nello specifico momento permettono di ottenere i risultati più soddisfacenti.

Degno di nota è il fatto che le attuali evidenze favoriscono nei pazienti candidabili a trapianto di rene l'utilizzo della metodica peritoneale. In questa specifica popolazione i vantaggi della dialisi peritoneale sono rappresentati, infatti, da un più lungo mantenimento della funzione renale residua, una superiore qualità di vita, una minore incidenza di ritardata ripresa funzionale dell'organo trapiantato, una migliore sopravvivenza e una riduzione dei costi associati alla metodica.

**PAROLE CHIAVE:** dialisi peritoneale, trapianto di rene, emodialisi, terapia sostitutiva renale, lista di attesa, funzione renale residua, qualità di vita, ritardata ripresa funzionale

## Introduzione

Il trapianto di rene (KT) è ampiamente riconosciuto come la terapia renale sostitutiva (RRT) d'elezione per la malattia renale terminale (ESRD) [1–3]. Idealmente, sottoporre il paziente a KT prima dell'inizio della terapia dialitica è la strategia che permette di ottenere i risultati più soddisfacenti [4–6]. Tuttavia, a causa della limitata disponibilità di donatori, la maggior parte dei soggetti candidati a KT necessita di un lungo periodo di trattamento dialitico prima di ricevere un organo [7]. Per molti anni l'emodialisi (HD) ha rappresentato l'unica opzione per i pazienti in lista di trapianto [8,9]. Negli anni '80 l'avvento della dialisi peritoneale (PD) nella pratica clinica ha sollevato la questione di quale fosse la terapia dialitica da preferire nei pazienti candidabili a KT [10,11].

Le preoccupazioni maggiori concernenti l'uso della PD sono rappresentate dalla possibile creazione di leakage/aderenze peritoneali, dal rischio di infezioni peri-trapianto e dalla convinzione che la metodica sia correlata ad una maggiore incidenza di episodi di rigetto acuto [12–16].

Sebbene diversi studi abbiano dimostrato che la PD non influenza negativamente il numero di complicanze chirurgiche e mediche precoci, molti nefrologi sono ancora riluttanti a proporre la PD come terapia sostitutiva iniziale nei pazienti candidabili a KT. Questa tendenza è alquanto discutibile poiché l'HD e la PD non devono essere considerate tecniche dialitiche competitive, quanto piuttosto strategie complementari finalizzate a ottenere i migliori risultati prima e dopo il trapianto di rene [17].

Infatti, la tecnica dialitica dovrebbe essere personalizzata sulla base delle particolari caratteristiche e esigenze del singolo paziente tenendo in considerazione la loro variabilità nel tempo. Dunque, trasferimenti accuratamente pianificati fra le diverse tecniche di terapia renale sostitutiva dovrebbero essere accuratamente considerati nelle specifiche circostanze [18].

A questo riguardo, sempre maggiori evidenze sembrano suggerire che nei pazienti candidabili a trapianto di rene la PD permette di ottenere migliori risultati rispetto all'HD. In particolare, i vantaggi della PD sono rappresentati da un più lungo mantenimento della funzione renale residua, da una superiore qualità di vita, una minore incidenza di ritardata ripresa funzionale dell'organo trapiantato (DGF), una migliore sopravvivenza e una riduzione dei costi associati alla metodica. Il presente lavoro si prefigge, dunque, lo scopo di discutere i vantaggi teorici della "PD-first policy" nell'ambito del paziente candidabile a KT.

## Sopravvivenza del paziente durante la terapia dialitica

I pazienti affetti da ESRD presentano un'elevata prevalenza di malattie cardiovascolari, un più alto rischio di eventi cardiovascolari maggiori e un'augmentata mortalità rispetto alla popolazione generale [7]. Questi fattori, purtroppo, possono ridurre in modo significativo la possibilità di rimanere in lista attiva di trapianto e inficiano tanto la sopravvivenza dell'organo quanto quella del ricevente dopo KT. Dunque, la terapia renale sostitutiva in grado di garantire la minore mortalità e la più bassa incidenza di comorbidità è certamente da preferire.

In uno studio condotto su 398.940 pazienti che hanno iniziato la terapia sostitutiva fra il 1995 e il 2000, Vonesh et al. [19] mostrarono che la sopravvivenza dei pazienti in PD e HD variava secondo specifiche caratteristiche legate al paziente, quali la causa dell'insufficienza renale, l'età e le comorbidità. In particolare, gli autori osservarono che, eccetto per i pazienti anziani con diabete in cui la PD presentava uno svantaggio di sopravvivenza, in tutti gli altri sottogruppi la mortalità fra i pazienti era simile o perfino migliore in PD. Uno studio danese basato su 4568 pazienti in HD e 2443 in PD evidenziava che i pazienti in PD possedevano un vantaggio in termini di sopravvivenza nei primi

due anni di RRT [20]. In modo simile, un'analisi eseguita su una coorte di pazienti dializzati canadesi dimostrava che negli individui giovani e non affetti da diabete la sopravvivenza in PD era superiore rispetto all'HD e, sebbene di minore entità, questo vantaggio si confermava anche negli altri sottogruppi [21].

Liem et al., analizzando il registro olandese di malattia renale terminale (16.643 pazienti), osservavano che la sopravvivenza differiva fra le due metodiche dialitiche a seconda della presenza o meno di diabete e dall'età del paziente all'inizio della dialisi [22]. In particolare, gli autori concludevano che il vantaggio della PD sull'HD diminuiva con l'aumento dell'età del paziente e in presenza di diabete.

Degno di rilevanza è il risultato proveniente da uno studio di confronto (PD vs HD) includente 6637 coppie di pazienti accoppiate secondo il metodo del propensity score in cui i pazienti trattati con PD mostravano un rischio di mortalità complessivo inferiore dell'8% rispetto ai pazienti che iniziavano l'HD [23].

Dunque, considerando globalmente le evidenze a disposizione in letteratura, i pazienti giovani e non diabetici trattati con PD presentano un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ai soggetti sottoposti a HD, in particolare nei primi anni di trattamento.

### **Sopravvivenza del paziente e dell'organo dopo trapianto di rene**

Rispetto alla terapia dialitica, il trapianto di rene garantisce sia una migliore qualità che una più lunga aspettativa di vita [24,25]. Inoltre, il rientro in dialisi dopo il fallimento di un primo trapianto è caratterizzato da una maggiore mortalità in confronto al periodo di trattamento dialitico pre-trapianto [26–28]. Dunque, la preservazione della funzione del trapianto è un requisito fondamentale al fine di ottimizzare la sopravvivenza del paziente.

Diversi studi hanno indagato l'impatto del tipo di metodica dialitica intrapresa dal paziente prima di essere sottoposto a trapianto sulla sopravvivenza dell'organo e del ricevente ottenendo, però, risultati divergenti.

Nei primi anni 90 uno studio includente 500 pazienti sottoposti a un primo trapianto di rene non mostrava né una differente percentuale di sopravvivenza a 5 anni dei soggetti (HD 88% vs PD 87%), né dell'organo (HD 67% vs PD 66%) confrontando i pazienti trattati precedentemente con HD o PD [29]. Simili valori sia di sopravvivenza dei pazienti che del trapianto venivano osservati in altri studi dall'Università dell'Ohio, dal CHRU di Lille e dall'Università di Glasgow su popolazioni più ridotte [30–32], così come in una vasta analisi retrospettiva del database Medicare condotta su 22.776 soggetti [33].

Al contrario, Goldfarb-Rumyantzev et al. [34], utilizzando i dati provenienti dall' U.S. Renal Data System (USRDS), osservavano che la PD era associata a una riduzione del rischio di fallimento del trapianto e di mortalità, pari al 3% in confronto al 6% dell'HD.

La maggior parte degli studi successivi non rilevavano, invece, la superiorità di una metodica rispetto all'altra, specialmente nel breve e medio termine [35–39]. Tuttavia, estendo il follow-up a 10 anni, Lopez-Oliva et al. [40] riuscivano a dimostrare che la PD era associata a una minore mortalità rispetto all'HD [HR=2,62 (1,01–6,8); p=0,04], nonostante una sopravvivenza del trapianto pressoché sovrapponibile [HR=0,68 (0,41–1,10); p=0,12].

Allo stesso modo Schwenger et al. [41], utilizzando il vasto database dell'International Collaborative Transplant Study Group comprensivo di 60.008 riceventi, osservavano nei pazienti precedentemente trattati mediante PD una migliore sopravvivenza associata ad un'equivalente

probabilità di fallimento dell'organo. L'analisi multivariata secondo il modello di Cox rivelava, infatti, che i pazienti in PD (n=11.664) mostravano una mortalità per tutte le cause del 10% inferiore ( $p=0,014$ ) rispetto ai pazienti in HD (n=45.651) e una simile sopravvivenza del trapianto ( $p=0,39$ ). Questa differenza in termini di mortalità appariva essere la conseguenza di una significativa riduzione di morte con organo funzionante secondaria a evento cardiovascolare nei pazienti che avevano ricevuto l'organo da un donatore a criteri espansi.

Valutando i risultati provenienti da tutti i riceventi di trapianto renale presenti nel Scientific Registry of Transplant Recipients, anche Molnar et al. [42] dimostravano che i pazienti in trattamento dialitico peritoneale prima del trapianto possedevano un minore tasso di mortalità (21,9/1000 paziente-anni, 95% intervallo di confidenza: 18,1–26,5) rispetto ai pazienti emodializzati (32,8/1000 paziente-anni, 95% intervallo di confidenza: 30,8–35,0). La PD pre-trapianto era associata ad una riduzione del 43% della mortalità corretta per diversi fattori confondenti e a un 66% di decremento della mortalità per evento cardiovascolare. Interessante è il fatto che la PD era, inoltre, associata a una riduzione del rischio di fallimento dell'organo trapiantato del 17% rispetto all'HD.

Nonostante la positività di queste evidenze, alcuni autori hanno riferito il vantaggio della PD in termini di risultati post-trapiantato a un possibile bias di selezione, in quanto i pazienti candidabili alla PD risulterebbero più sani rispetto a coloro che intraprendono la HD [43–45]. Per smentire questa ipotesi, sono stati adoperati diversi modelli statistici con risultati alterni [33,34,36,46]. A riguardo, significativo è lo studio di Kramer et al. [47] che, utilizzando il metodo delle variabili strumentali al fine di minimizzare i potenziali bias derivanti da fattori confondenti non misurati, valutava i dati di 29.088 pazienti provenienti da registri regionali e nazionali europei. L'analisi standard corretta per l'età, il sesso, la malattia renale di base, la tipologia di donatore, la durata della dialisi e l'età del trapianto mostrava che la PD, come terapia sostitutiva prima del trapianto, era associata a una migliore sopravvivenza sia del ricevente [hazard ratio (HR) 95% CI = 0,83 (0,76–0,91)] che dell'organo trapiantato [(HR 95% CI 0,90 (0,84–0,96)] rispetto all'HD. Tuttavia, il metodo delle variabili strumentali dimostrava che la PD non correlava né con la sopravvivenza post-trapianto del paziente [HR (95% CI = 1,00 (0,97–1,04)], né con la sopravvivenza dell'organo [HR (95% CI) = 1,01 (0,98–1,04)].

Dunque, le evidenze disponibili suggeriscono che la PD come terapia sostitutiva pre-trapianto, a differenza dell'HD, possiede un effetto favorevole sulla sopravvivenza post trapianto del paziente, sebbene siano ancora mancanti solidi dati a lungo termine.

### **Ripresa funzionale ritardata**

La DGF viene comunemente definita come la necessità di terapia dialitica durante la prima settimana successiva al trapianto o l'assenza di diminuzione della creatinina sierica di un valore pari o superiore del 50% (T Scr) alla terza giornata post-trapianto [48].

La DGF è stata considerata comunemente un surrogato di risultati a lungo termine, quali la sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato [49], in quanto è un accertato fattore di rischio per il rigetto acuto, le complicanze peri-operatorie e la perdita precoce del trapianto [50–53].

Giral-Classe et al. [54] dimostravano che la durata della DGF rappresenta un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza a lungo termine dell'organo trapiantato. In particolare, gli autori identificavano un elevato rischio di fallimento del trapiantato nei pazienti con una DGF uguale o superiore a 6 giorni. Inoltre, Troppmann et al. [55] osservavano che la sopravvivenza dell'organo era ampiamente inferiore per i pazienti che manifestavano una DGF associata a rigetto. È stato, inoltre, dimostrato che il rigetto è più frequente nei casi in cui la biopsia venga eseguita per un mancato

miglioramento della funzione renale (valore sierico di creatininemia stabile o decremento minore <10% per tre giorni consecutivi) [56].

L'influenza della modalità dialitica prima del trapianto sull'incidenza e la durata della DGF è stata oggetto di diversi studi. In particolare, Perez-Fontan et al. [50] valutarono l'incidenza e i fattori di rischio per il verificarsi della DGF confrontando i pazienti che erano stati trattati prima del trapianto mediante PD (n=92) rispetto con HD (n=587). Gli autori osservarono che la percentuale di DGF nel gruppo PD era pari a 22,5% mentre raggiungeva il 39,5% nel gruppo HD e che la modalità dialitica rappresentava il fattore predisponente più significativo per l'incidenza di DGF. Inoltre, stabilivano che una durata di DGF maggiore di 3 settimane si associava a una minore sopravvivenza dell'organo e ad un'aumentata mortalità.

In uno studio caso-controllo, 117 riceventi trattati in precedenza con PD venivano accoppiati per età, sesso, tempo in dialisi, compatibilità degli HLA e tempi di ischemia calda e fredda con altrettanti riceventi sottoposti a HD prima del trapianto renale [57]. La DGF si verificava nel 23,1% dei pazienti in trattamento con PD rispetto al 50,4% dei pazienti in HD ( $p=0,0001$ ), mentre il sT1/2 Scr era pari a  $5,0 \pm 6,6$  giorni nel gruppo PD in confronto a  $9,8 \pm 11,5$  giorni del gruppo HD ( $p<0,0001$ ).

Al contrario Caliskan et al., impiegando un simile metodo statistico non osservarono differenze in termini di incidenza di DGF fra i due gruppi [36].

Si specula che la più bassa incidenza di DGF descritta generalmente nei riceventi esposti in precedenza alla PD sia dovuto ad un bilancio idrico peri-operatorio più favorevole rispetto ai pazienti trattati con HD. A questo proposito, Issad et al [58] hanno dimostrato che i candidati al trapianto in PD possedevano una pressione arteriosa polmonare media pari a 21,1 mmHg e maggiore di 25 mmHg in più del 50% dei pazienti. Queste rilevazioni sembrano supportare la tesi che i pazienti in trattamento peritoneale siano spesso iper-idratati.

Tuttavia, analizzando i dati provenienti da soggetti sottoposti a primo trapianto di rene da donatore deceduto, un gruppo di ricercatori della università di Gent ha dimostrato che la PD come modalità dialitica pre-trapianto, così come l'ottimizzazione del bilancio dei liquidi pre-operatorio, rappresentavano due fattori predittivi indipendenti di immediata ripresa funzionale [48]. Questa osservazione suggerisce che gli effetti positivi della PD in termini di minore incidenza di DGF non dipendano unicamente dallo stato di idratazione del paziente.

Un'ulteriore evidenza che la PD riduca il rischio di DGF rispetto alla HD proviene dallo studio di Bleyer et al. [59] che, sfruttando l'archivio dati dello United Network of Organ Sharing, analizzavano i risultati precoci dopo trapianto di rene nei pazienti in PD e HD. In particolare, gli autori osservarono che la probabilità di manifestare oliguria nelle prime 24 ore post-trapianto era 1,49 (1,28–1,74) volte maggiore nei pazienti in HD. Questa differenza risultava perfino più pronunciata nei pazienti di etnia afroamericana. Simili risultati sono stati descritti da lavori più recenti a conferma dell'ipotesi che la tecnica dialitica pre-trapianto può influenzare gli esiti post-intervento [32,33,42,60]. Diverse teorie sono state avanzate per spiegare la più bassa incidenza di DGF osservata nei pazienti in precedente trattamento con PD tra cui, oltre a un miglior equilibrio volêmico, un ridotto stato di stress-ossidativo e una superiore funzione renale residua al momento del trapianto di rene.

## Funzione renale residua

Nei pazienti affetti da malattia renale cronica si assiste ad una progressiva riduzione del valore di filtrazione glomerulare (GFR) associato nello stadio terminale a una riduzione graduale del volume urinario giornaliero. Questo fenomeno può, infine, determinare una riduzione della capacità vescicale, un'iperattività detrusoriale e un alterato svuotamento vescicale [61–67].

È stato ampiamente documentato che i riceventi di trapianto renale con vescica atrofica o disfunzionale possiedono un elevato rischio di prolungato cateterismo vescicale, di complicanze urologiche precoci e di reflusso vescicoureterale [61,62,66]. È stata, inoltre, osservata una stretta correlazione tra la perdita della funzione renale residua (RRF) e specifici esiti post-trapianto, quali le complicanze urologiche post-intervento e la sopravvivenza dell'organo a breve termine [67].

Dunque, la preservazione della RRF nei pazienti in trattamento dialitico è fondamentale per minimizzare le complicanze urologiche precoci, il periodo di cateterismo vescicale post-procedurale e le infezioni urinarie. Ad oggi la durata della RRT rappresenta il fattore predittivo maggiormente associato all'atrofia vescicale e all'esaurimento della RRF [61,62,66,67]. Tuttavia, numerose evidenze suggeriscono che anche la tecnica dialitica pre-trapianto giochi un ruolo significativo nel rallentare la perdita della RRF.

La prima segnalazione della migliore preservazione della RRF nei pazienti in PD risale al 1983 [68]. Successivamente, diversi lavori hanno dimostrato la superiorità della PD rispetto alla HD nel mantenere la RRF con una riduzione relativa della perdita di GFR compresa fra il 20 e l'80% a seconda degli studi considerati [69–73].

Nello studio prospettico NECOSAD-2 (prospective study Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis phase 2) venivano valutati per 12 mesi i valori di GFR di 522 pazienti in terapia dialitica. I risultati mostravano che la PD garantiva una migliore preservazione della RRF rispetto alla HD, anche dopo correzione per il GFR basale, l'età, la malattia renale di base, le comorbidità, l'indice di massa corporea, la pressione sanguigna sistemica, l'uso di farmaci antipertensivi e la causa di fallimento della metodica [74].

Inoltre, qualche studio ha valutato l'impatto dei nuovi regimi emodialitici. Come osservato precedentemente, la velocità di diminuzione della RRF risultava minore nei pazienti in PD, nonostante l'impiego di tecniche emodiafiltrative finalizzate alla minimizzazione dell'instabilità emodinamica [72,75,76].

La PD può favorire la preservazione della RRF attraverso multipli meccanismi. La metodica garantisce, infatti, minori squilibri volemici così come ridotte fluttuazioni della pressione osmotica rispetto alla HD diminuendo gli eventi di instabilità emodinamica transitoria [70]. Questo effetto è probabilmente associato sia ad una pressione glomerulare più stabile, sia a un valore di filtrazione più costante. L'assenza di rapidi cambiamenti del volume circolante e dell'osmolarità plasmatica può anche prevenire eventuali episodi di ischemia parenchimale [73]. Lo stato di modesto sovraccarico idrico frequentemente osservato nei pazienti in PD potrebbe giocare un ruolo nel mantenimento della RRF [77].

È interessante notare che esistono molteplici evidenze a supporto dell'influenza positiva della RRF sia nei pazienti in trattamento peritoneale [74,78–85] che emodialitico [74,86]. Il contributo relativo della RRF e della clearance peritoneale nei confronti della sopravvivenza del paziente in PD è stato oggetto di numerose indagini. In particolare, lo studio NECOSAD-2 [74] e lo studio ADEMEX [84] hanno mostrato una riduzione della mortalità del 12 e dell'11%, rispettivamente, per ogni 10 litri/settimana/1,73 m<sup>2</sup> di incremento di clearance della creatinina, mentre non si osservava una relazione fra la sopravvivenza del paziente e la dose di PD o il valore totale di rimozione delle piccole molecole. Inoltre, l'analisi multivariata, condotta su pazienti dell'Andalusia (n=402) incidenti in PD negli anni compresi fra il 1999 e il 2005, dimostrava che una RRF al di sotto del valore mediano (4,33 ml/min) era un fattore di rischio indipendente di mortalità [85].

Ulteriori benefici derivanti dalla preservazione della RRF sono rappresentati dalla diminuzione della pressione sistemica [87], dalla protezione dall'ipertrofia ventricolare sinistra [88–90], dall'incremento della rimozione del sodio [91,92], da un più adeguato equilibrio volemico [92,93],

da una maggiore clearance di b2-microglobulina [94–97], da più elevati valori di emoglobina sierica [88,89], da un più adeguato stato nutrizionale [83,88,96,98], e dalla riduzione della quantità di molecole infiammatorie circolanti [99]. Inoltre, la RRF facilita il raggiungimento degli obiettivi depurativi [74,75,81,82,86,88,100] e aiuta a controllare i livelli di fosfato/acido urico [88,91,101], bicarbonato [96] e colesterolo [102].

Dunque, il mantenimento a lungo termine della RRF rappresenta probabilmente il vantaggio più significativo della PD rispetto alla HD nei primi anni di RRT per i pazienti candidabili a trapianto.

## Qualità di vita

Il trapianto renale garantisce una migliore qualità di vita (QoL) rispetto alla terapia dialitica [25,103,104]. Il tempo trascorso dai pazienti in lista trapianto varia a seconda della nazione considerata. Tuttavia, durante questo periodo una quota significativa dei candidati viene rimosso dalla lista o va incontro a decesso ancora prima di ricevere un organo.

Per esempio, analizzando i più recenti dati italiani del Centro Nazionale Trapianti, nel corso del 2020 2843 dei 7941 (circa 36%) pazienti in lista di attesa al 31 dicembre 2019 sono usciti di lista: 1623 per trapianto, 239 per decesso e 980 per inidoneità temporanea o definitiva. Inoltre, il tempo mediano di attesa prima di ricevere un organo era pari a circa 3 anni e 3 mesi [105].

Lo stadio terminale della malattia renale associato alla necessità di terapia dialitica cronica può inficiare diversi aspetti della vita del paziente influenzando negativamente il benessere fisico, psichico, sociale ed economico. Dunque, nei candidati al KT il mantenimento di una elevata qualità di vita anche durante l'attesa in lista rappresenta un obiettivo di vitale importanza.

A differenza dell'HD, la metodica dialitica peritoneale può essere eseguita a domicilio dal paziente indipendentemente o con il supporto di un familiare/badante. Inoltre, il breve tempo richiesto per effettuare uno scambio, permette di stilare uno schema dialitico flessibile concedendo al paziente di viaggiare e di partecipare ad attività ricreative.

Come per i risultati clinici, il confronto della QoL sperimentata dai pazienti in HD rispetto ai soggetti in PD è un compito di non semplice realizzazione. A questo scopo, lo strumento maggiormente impiegato per la valutazione della QoL dei pazienti in trattamento dialitico è rappresentato dal questionario "Kidney Disease Quality of Life" (KDQOL) [106]. Successivamente, sono state proposte multiple versioni di questo score, quali la KDQOL-Short Form Version 1.3 [107], la KDQOL-Short Form 36 e la Short Form-12 [108]. Un altro questionario frequentemente utilizzato è il CHOICE Health Experience Questionnaire (CHEQ), formulato nello studio "Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE)". Il CHEQ permette di integrare lo SF-36, essendo stato progettato per rilevare differenze più sottili fra la HD e la PD [109].

Tramite lo score KDQOL-SF 1.3, Wakeel et al. [110] confrontavano la QoL di 200 pazienti in HD o PD in Arabia Saudita. Dopo aver escluso i pazienti con difetti cognitivi, deficit neurologici e patologie psichiatriche, gli autori dimostravano che la PD era associata ad un punteggio più elevato in quasi tutti i domini esplorati. In un altro lavoro riguardante più di 300 pazienti, attraverso l'utilizzo del KDQOL-SF36, si evidenziava che i pazienti in PD possedevano un punteggio più alto nei domini inerenti allo stato lavorativo (25,00 vs 14,64;  $p=0,012$ ), il supporto dallo staff dialitico (96,12 vs 83,11;  $p=0,008$ ) e la soddisfazione complessiva del trattamento (81,61 vs 71,47;  $p < 0,005$ ) [111]. Un maggiore sostegno dal personale sanitario così come una maggiore soddisfazione globale rispetto alla terapia dialitica venivano osservati anche nello studio di De Abreu et al. [112]. Evidenze, invece, che la PD si associ a un minore stress emotivo in confronto alla HD sono state fornite dal più recente lavoro di Griva et al. [113] e dalla metanalisi di Cameron [114].

In uno studio trasversale condotto su 736 pazienti con ESRD (PD n=256 e HD n=480), gli autori formulavano uno specifico questionario basato sugli elementi specifici che i pazienti stessi percepivano come più rilevanti per la loro QoL. Analizzando i risultati ottenuti, i pazienti in PD mostravano una soddisfazione per la terapia dialitica in corso superiore agli individui in HD anche quando il punteggio veniva corretto per multipli fattori quali l'età, l'etnia, lo stato lavorativo e familiare, la distanza dal centro dialitico e il tempo trascorso dall'inizio della dialisi [115].

La capacità di preservare l'attività lavorativa dopo l'inizio della terapia dialitica è un altro significativo aspetto della QoL del paziente in RRT [116]. A questo riguardo, numerosi studi hanno dimostrato che la PD offre maggiori possibilità di occupazione rispetto alla HD [43,116–118]. In particolare, secondo i dati dello studio CHOICE la percentuale di pazienti occupati in PD era 27% mentre solo 8,6% in HD [43].

Dunque, alla luce delle evidenze disponibili in letteratura, i pazienti in PD mostrano una più elevata soddisfazione, un migliore benessere psicologico, un minore stress emotivo e una maggiore probabilità di mantenere la propria occupazione rispetto ai pazienti in HD.

## Costo

La RRT cronica rappresenta certamente uno dei costi più rilevanti dei sistemi sanitari pubblici e privati di tutto il mondo. Attuali stime prevedono che la prevalenza della ESRD aumenterà ulteriormente nel prossimo futuro sia a causa dell'aumento dell'incidenza di patologie quali l'ipertensione, il diabete e l'obesità, sia per il progressivo invecchiamento della popolazione [119–121]. A questo riguardo, il trapianto renale garantisce una migliore sopravvivenza e qualità di vita rispetto alla terapia dialitica a costi decisamente minori [25,122,123]. Tuttavia, la maggior parte dei candidati a KT trascorrono inevitabilmente una considerevole quantità di tempo in dialisi prima di ricevere un organo [124]. Dunque, i costi della terapia sostitutiva provenienti dai pazienti in lista di attesa non dovrebbero essere ignorati [121]. Numerosi studi sono stati concepiti per confrontare le spese sostenute dalle modalità dialitiche. In una revisione della letteratura pubblicata nel 2008, Just et al. [125] concludevano che l'HD era più costosa della PD nei paesi economicamente più sviluppati, mentre risultati contrastanti venivano osservati nell'analisi dei costi dei trattamenti dialitici in Asia e Africa [126,127]. Questi dati rispecchiano probabilmente l'impatto delle differenze geografiche, sociali e culturali che determinano le effettive spese legate alla RRT. A questo riguardo, recentemente Karopadi et al. [128] hanno valutato i costi della PD e della HD in 46 nazioni con differente sviluppo economico. I risultati venivano espressi come spesa media annuale per paziente in HD diviso la spesa media annuale per paziente in PD (rapporto HD/PD). Il valore di questo rapporto era compreso fra 1,25 e 2,35 in 22 paesi (17 a intenso sviluppo economico e 5 a basso sviluppo), tra 0,9 e 1,25 in 15 stati (2 a intenso sviluppo economico e 13 a basso sviluppo), e compreso fra 0,22 e 0,9 in 9 nazioni (1 a intenso sviluppo economico e 8 a basso sviluppo). Globalmente, questi dati confermano l'evidenza che negli stati economicamente sviluppati la PD è meno costosa dell'HD, mentre nei paesi a minore sviluppo economico la PD può essere considerata un'opzione finanziariamente vantaggiosa solo nel caso in cui si crei un'economia di scala con una produzione locale del materiale di dialisi o si instaurino bassi costi di importo [128]. Analizzando le informazioni presenti nell'USRDS 2020 Annual Data Report [7], è possibile notare che la spesa del Medicare (corretta per l'inflazione totale) per paziente con ESRD è aumentata dal 2009 al 2018 di più del 2%, passando da 40,9 a 49,2 bilioni di dollari americani (USD). L'HD con i suoi 93.191 USD per persona/anno rimane la modalità di RRT più costosa seguita dai 78.741 USD della PD e dai 37.304 USD del trapianto renale. È stato, tuttavia, obiettato che essendo relativamente breve la sopravvivenza della metodica peritoneale, dovrebbero essere presi in considerazione anche i costi

legati al passaggio alla HD. In ogni caso i dati a disposizione sembrano suggerire un risparmio annuale di circa 15.000 USD/paziente e una spesa minore anche nei soggetti che vengono trasferiti dalla PD alla HD rispetto a coloro che sono trattati mediante HD [129,130]. Alla luce di questi risultati, è possibile osservare che la PD rappresenta una tecnica dialitica economicamente vantaggiosa in molti paesi. Questa conclusione è corroborata dal fatto che la maggior parte dei confronti fra le due metodiche non considerano numerosi costi indiretti della HD, come la perdita di produttività del paziente e dei suoi familiari e il costo legato ai trasporti. Infatti, come sottolineato in precedenza, la PD grazie alla flessibilità dello schema dialitico e la possibilità di eseguire gli scambi al domicilio permette più frequentemente la preservazione dell'attività lavorativa. Il mantenimento dell'occupazione è, infatti, un fattore di risparmio che raramente viene considerato. Perciò, il vero rapporto HD/PD potrebbe essere perfino più elevato di quello riportato in quanto, scotomizzando i costi indiretti, tenderebbe a sottostimare il reale vantaggio economico della PD rispetto all'HD. Dunque, il costo legato alla metodica rappresenta sicuramente un ulteriore motivo per privilegiare la PD nei pazienti in attesa di trapianto renale.

## Conclusioni

Storicamente, l'HD è stata considerata la metodica dialitica d'elezione per la maggior parte dei pazienti affetti da ESRD in attesa di trapianto renale. Nel corso degli anni, diversi studi hanno dimostrato, tuttavia, che l'ipotetico vantaggio dell'HD rispetto alla PD non era supportato da solide evidenze. Al contrario, un'analisi critica della letteratura mostra come la PD rappresenti la metodica sostitutiva di prima scelta per i pazienti in attesa di trapianto per i seguenti motivi (fig.1):

- una migliore qualità di vita e sopravvivenza (perlomeno nel paziente giovane non diabetico);
- una più lunga preservazione della diuresi residua, che permette di minimizzare l'incidenza delle complicanze urologiche e il tempo di cateterismo vescicale post-intervento;
- una più bassa incidenza di ritardata ripresa funzionale dell'organo trapiantato;
- un minore costo della tecnica.

Tuttavia, deve essere sempre perseguito un approccio integrato delle due modalità dialitiche, soppesando vantaggi e svantaggi di ogni trattamento alla luce delle peculiari caratteristiche di ogni singolo caso.

VANTAGGI DIALISI PERITONEALE
-MIGLIORE QUALITÀ DI VITA
-MIGLIORE SOPRAVVIVENZA (paziente giovane non diabetico)
-PIÙ LUNGA PRESERVAZIONE DELLA DIURESIS RESIDUA
.minori complicanze urologiche post-trapianto
.più breve tempo di cateterismo vescicale post-intervento
-PIÙ BASSA INCIDENZA DI RIPRESA FUNZIONALE RITARDATA POST-TRAPIANTO
-COSTI PIÙ CONTENUTI

**Figura 1: Sinossi dei vantaggi conferiti dalla dialisi peritoneale ai pazienti affetti da malattia renale cronica allo stadio terminale candidabili a trapianto di rene**

## BIBLIOGRAFIA

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725–30.
2. McDonald SP, Russ GR. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991 – 2001. *Nephrol Dial Transpl* 2002; 17:2212–9.
3. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA. Renal transplantation in elderly patients older than 70 Years of Age: results from the scientific registry of transplant recipients. *Transplantation* 2007; 83:1069–74.
4. Kasiske BL, Snyder JONJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1358–64.
5. Meier-Kriesche H-U, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74:1377–81.
6. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001; 344:726–31.
7. United States Renal Data System. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2020. <https://adr.usrds.org/2020>
8. Scribner BH, Caner JE, Buri R, Quinton W. The technique of continuous hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6:88–103.
9. Quinton W, Dillard D, Scribner BH. Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6:104–13.
10. Tenckhoff H, Schechter H. A bacteriologically safe peritoneal access device. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1968; 14:181–7.
11. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Artif Organs* 1978; 2:84–6.
12. Guillou PJ, Will EJ. CAPD—a risk factor in renal transplantation? *Br J Surg* 1984; 71:878–80.
13. Passalacqua JA, Wiland AM, Fink JC, Bartlett ST, Evans DA, Keay S. Increased incidence of postoperative infections associated with peritoneal dialysis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68:535–40.
14. Dobbie JW. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; 12:14–27.
15. Scalapogna A, Nardelli L, Zanoni F, Messa P. Double purse-string around the inner cuff of the peritoneal catheter: a novel technique for an immediate initiation of continuous peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2020; 43:365–71.
16. Nardelli L, Scalapogna A, Messa P. The impact of the superficial cuff position on the exit site and tunnel infections in CAPD patients. *J Nephrol* 2021; 34:493–501.
17. Blake PG. Integrated end-stage renal disease care: the role of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16:61–6.
18. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Dhondt A, Lameire N. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:116–25.
19. Vonesh E, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2004; 66:2389–401.
20. Heaf JG, Løkkegaard H, Madsen M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol Dial Transpl* 2002; 17:112–7.
21. Fenton SSA, Schaubel DE, Desmeules M, Morrison HI, Mao Y, Copleston P, et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:334–42.
22. Liem YS, Wong JB, Hunink MGM, Charro F De, Winkelmayr WC. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands. *Kidney Int* 2007; 71:153–8.
23. Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT, Arneson TJ, Snyder JJ, Collins AJ. Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:499–506.
24. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1859–65.
25. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50:235–42.
26. Kaplan B, Meier-Kriesche H-U. Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. *Am J Transpl* 2002; 2:970–4.
27. Gill JS, Abichandani R, Kausz AT, Pereira BJG. Mortality after kidney transplant failure: the impact of non-immunologic factors 2002; 62:1875–83.
28. Rao PS, Schaubel DE, Jia X, Li S. Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results. *AJKD* 2007; 49:294–300.

29. Donoghue DO, Manos J, Pearson R, Scott P, Bakran A, Johnson R, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and renal transplantation: a ten-year experience in a single center. *Perit Dial Int* 1992; 12:242–9.
30. Cosio FG, Alamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML, et al. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int* 1998; 53:767–72.
31. Binaut R, Hazzan M, Pruvot FR, Dracon M, Lelievre G, Noel C. Comparative study of chronic ambulatory peritoneal dialysis versus hemodialysis patients after kidney transplantation: clinical and financial assessment. *Transpl Proc* 1997; 29:2428.
32. Joseph JT, Jindal RM. Influence of dialysis on post-transplant events. *Clin Transpl* 2002; 16:18–23.
33. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:1423–30.
34. Goldfarb-rumyantzev AS, Hurdle JF, Scandling JD, Baird BC, Cheung AK, Al GET. The Role of pretransplantation renal replacement therapy modality in kidney allograft and recipient survival. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:537–49.
35. Yang Q, Zhao S, Chen W, Mao H, Huang F, Zheng Z, et al. Influence of dialysis modality on renal transplant complications and outcomes. *Clin Nephrol* 2009; 72:62–8.
36. Caliskan Y, Yazici H, Gorgulu N, Yelken B, Emre T, Turkmen A, et al. Effect of pre-transplant dialysis modality on kidney transplantation outcome. *Perit Dial Int* 2009; 29 Suppl 2:117–22.
37. Freitas C, Fructuoso M, Martins LS, Almeida M, Pedroso S, Dias L, et al. Posttransplant outcomes of peritoneal dialysis versus hemodialysis patients. *Transpl Int* 2011; 43:113–6.
38. Resende L, Guerra J, Santana A, Abreu F, Costa AG. Influence of dialysis duration and modality on kidney transplant outcomes. *Transpl Proc* 2009; 41:837–9.
39. Sharma A, Teigeler TL, Behnke M, Cotterell A, Fisher R, King A, et al. The mode of pretransplant dialysis does not affect postrenal transplant outcomes in african americans. *J Transpl Int* 2012; 2012:303596.
40. López-Oliva MO, Rivas B, Pérez-Fernández E, Ossorio M, Ros S, Chica C, et al. Pretransplant peritoneal dialysis relative to hemodialysis improves long-term survival of kidney transplant patients: a single-center observational study. *Int Urol Nephrol* 2014; 46:825–32.
41. Schwenger V, Döhler B, Morath C, Zeier M, Opelz G. The role of pretransplant dialysis modality on renal allograft outcome 2011; 26:3761–6.
42. Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Bunnapradist S, Lukowsky LR, Krishnan M. Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:332–41.
43. Miskulin DC, Meyer KB, Athienites N V, Martin AA, Terrin N, Marsh J V, et al. Comorbidity and other factors associated with modality selection in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:324–36.
44. Stack AG. Determinants of modality selection among incident US dialysis patients: results from a national Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2002; 2:1279–87.
45. Xue JL, Chen S-C, Ebben JP, Constantini EG, Everson SE, Frazier ET, et al. Peritoneal and hemodialysis: I. Differences in patient characteristics at initiation. *Kidney Int* 2002; 61:734–40.
46. Helal I, Abderrahim E, Hamida F Ben, Zouaghi K, Ounissi M, Barbouche S, et al. Impact of dialysis modality on posttransplantation results in kidney transplantation. *Transpl Proc* 2007; 2549:2547–9.
47. Kramer A, Jager KJ, Fogarty DG, Ravani P, Finne P, Pérez-panadés J, et al. Association between pre-transplant dialysis modality and patient and graft survival after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 2012; 27:4473–80.
48. Van Biesen W, Vanholder R, Loo A Van, Vennet M Van Der, Lameire N. Peritoneal dialysis favorably influences early graft function after renal transplantation compared to hemodialysis. *Transplantation* 2000; 27:508–14.
49. Yarlagadda SG, Coca SG, Jr RNF, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transpl* 2009; 24:1039–47.
50. Pérez-Fontán M, Rodríguez-Carmona A, Bouza P, Falcón TG, Moncalián J, Oliver J, et al. Outcome of grafts with long-lasting delayed function after renal transplantation. *Transplantation* 1996; 62:42–7.
51. Nicholson ML, Wheatley TJ, Horsburgh T, Edwards CM, Veitch PS, Bell PRE, et al. The relative influence of delayed graft function and acute rejection on renal transplant survival. *Transpl Int* 1996; 9:415–9.
52. Cosio FG, Pelletier RP, Falkenhain ME, Henry ML, Elkhammas EA, Davies EA, et al. Impact of acute rejection and early allograft function on renal allograft survival. *Transplantation* 1997; 63:1611–5.
53. Leggat Jr J, Ojo AO, Leichtman AB, Port FK, Wolfe RA, Turenne MN, et al. Long-term renal allograft survival: prognostic implication of the timing of acute rejection episodes. *Transplantation* 1997; 63:1268–72.
54. Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, Blanco G, Daguin P, et al. Delayed

- graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney Int* 1998; 54:972–8.
55. Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E, Almond PS, Gruessner RW, Najarian JS, et al. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. *Transplantation* 1995; 59:962–8.
  56. Favi E, James A, Puliatti C, Whatling P, Ferrareso M, Rui C. Utility and safety of early allograft biopsy in adult deceased donor kidney transplant recipients. *Clin Exp Nephrol* 2020; 24:356–68.
  57. Vanholder R, Heering P, Loo A Van, Biesen W Van, Lambert M, Hesse U, et al. Reduced Incidence of acute renal graft failure in patients treated with peritoneal dialysis compared with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:934–40.
  58. Issad B, Mouquet C, Bitker MO, Allouache M, Baumelou A, Rottembourg J, et al. Is overhydration in CAPD patients a contraindication to renal transplantation? *Adv Perit Dial* 1994; 10:68–72.
  59. Bleyer AJ, Burkart JM, Russell GB, Adams PL. Dialysis modality and delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:154–9.
  60. Sezer S, Karakan S, Acar FNÖ, Haberal M. Dialysis as a bridge therapy to renal transplantation: comparison of graft outcomes according to mode of dialysis treatment. *Transpl Proc* 2011; 43:485–7.
  61. Martin X, Aboutaieb R, Soliman S, Essawy A el, Dawahra M, Lefrancois N. The use of long-term defunctionalized bladder in renal transplantation: is it safe? *Eur urol* 1999; 36:450–3.
  62. Inoue T, Satoh S, Saito M, Numakura K, Tsuruta H, Obara T, et al. Correlations between pretransplant dialysis duration, bladder capacity, and prevalence of vesicoureteral reflux to the graft. *Transplantation* 2011; 92:311–5.
  63. Chen J, Lee M, Kuo H. Reduction of cystometric bladder capacity and bladder compliance with time in patients with end-stage renal disease. *J Formos Med Assoc* 2012; (4):209–13.
  64. Silva DM, Prudente AC, Mazzali M, Borges CF, Ancona CD. Transplantation in nonurologic disease: is it necessary? *Urology* 2014; 83:406–10.
  65. Song M, Park J, Hoon Y. Bladder capacity in kidney transplant patients with end-stage renal disease. *Urology* 2015; 47:101–6.
  66. Hotta K, Miura M, Wada Y, Fukuzawa N, Iwami D, Sasaki H, et al. Atrophic bladder in long-term dialysis patients increases the risk for urological complications after kidney transplantation. *Int J Urol* 2017; 24:314–9.
  67. Tillou X, Lee-Bion A, Ligny BH de, Orczyk C, Gal S Le, Desmots A, et al. Does daily urine output really matter in renal transplantation? *Ann Transpl* 2013; 18:716–20.
  68. Rottembourg J, Issad B, Gallego JL, Degoulet P, Aime F, Gueffaf B, et al. Evolution of residual renal function in patients undergoing maintenance haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 1983; 19:397–403.
  69. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:556–64.
  70. Lysaght MJ, Vonesh EF, Gotch F, Ibels L, Keen M, Lindholm B, et al. The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *ASAIO Trans* 1991; 37:598–604.
  71. Misra M, Vonesh E, Stone JC Van, Moore HL, Prowant B, Nolph KD. Effect of cause and time of dropout on the residual GFR: a comparative analysis of the decline of GFR on dialysis. *Kidney Int* 2001; 59:754–63.
  72. Lang SM, Bergner A, Töpfer M, Schiffel H. Preservation of residual renal function in dialysis patients: effects of dialysis-technique-related factors. *Perit Dial Int* 2001; 21:52–7.
  73. Jansen MAM, Hart AAM, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Raymond T Krediet. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:1046–53.
  74. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Manen JG Van, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(6):1293–302.
  75. Fischbach M, Terzic J, Menouer S, Soulami K, Dangelser C, Helmstetter A, et al. Effects of automated peritoneal dialysis on residual daily urinary volume in children. *Adv Perit Dial* 2001; 17:269–73.
  76. McKane W, Chandna SM, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Identical decline of residual renal function in high-flux biocompatible hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* 2002; 61:256–65.
  77. Lameire NH. The impact of residual renal function on the adequacy of peritoneal dialysis. *Nephron* 1997; 77:13–28.
  78. Maiorca R, Brunori G, Zubani R, Cancarini GC, Manili L, Camerini C, et al. Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol Dial Transpl* 1995; 10:2295–305.
  79. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA)

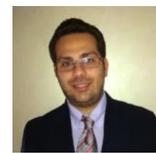
- Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:198–207.
80. Diaz-buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang SMH, Zhu X, Lazarus JM. Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:523–34.
  81. Rocco M, Soucie JM, Pastan S, McClellan WM. Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int* 2000; 58:446–57.
  82. Szeto C, Uk M, Lai K, Wong TYH, Uk M, Law M, et al. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on nutritional status and patient outcome in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:1056–64.
  83. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA Study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2158–62.
  84. Paniagua N, Amato D, Vonesh E. Effects of Increased Peritoneal Clearances on Mortality Rates in Peritoneal Dialysis: ADEMEX, a Prospective, Randomized, Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1307–20.
  85. Marrón B, Remón C, Pérez-Fontán M, Quirós P, Ortíz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl* 2008; 108:S42-51.
  86. Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD. Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:85–90.
  87. Menon MK, Naimark DM, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16:2207–13.
  88. Wang AY, Woo J, Wang M, Sea MM, Sanderson JE, Lui S, et al. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20:396–403.
  89. Wang AY-M, Wang M, Woo J, Law M-C, Chow K-M, Li PK-T, et al. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:639–47.
  90. Wang AY, Wang MEI, Woo J, Lam CW, Lui S, Li PK, et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2186–94.
  91. Morduchowicz G, Winkler J, Zabudowski JIL, Boner G. Effects of residual renal function in haemodialysis Patients. *Int Urol Nephrol* 1994; 26:125–31.
  92. Ateş K, Nergizoğlu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Ertürk S, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60:767–76.
  93. Konings CJAM, Kooman JP, Schonck M, Struijk DG, Gladziwa U, Hoorntje SJ, et al. Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18:797–803.
  94. Mistry CD, O'Donoghue DJ, Nelson S, Gokal R, Ballardie FW. Kinetic and clinical studies of beta 2-microglobulin in continuous ambulatory peritoneal dialysis: influence of renal and enhanced peritoneal clearances using glucose polymer. *Nephrol Dial Transpl* 1990; 5:513–9.
  95. Montenegro J, Martínez I, Saracho R, González R. Beta 2 microglobulin in CAPD. *Adv Perit Dial* 1992; 8:369–72.
  96. Suda T, Hiroshige K, Ohta T, Watanabe Y, Iwamoto M, Ohtani A, et al. The contribution of residual renal function to overall nutritional status in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15:396–401.
  97. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Dis K. Time profiles of peritoneal and renal clearances of different uremic solutes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:512–9.
  98. Wang AY, Sea MM, Ip R, Law M, Chow K, Lui S, et al. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on actual dietary protein, calorie, and other nutrient intake in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2450–7.
  99. Pecoits-filho R, Heimbü O, Ba P, Suliman M, Fehrman-ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF Patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1212–8.
  100. Gao H, Lew SQ, Ronco C, Mishkin GJ, Bosch JP. The impact of residual renal function and total body water volume on achieving adequate dialysis in CAPD. *J Nephrol* 1999; 12:184–9.
  101. Pagé DE, Knoll GA, Cheung V. The relationship between residual renal function, protein catabolic rate, and phosphate and magnesium levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2002; 18:189–91.
  102. Kagan A, Elimalch E, Lemer Z, Fink A, Bar-Khayim Y. Residual renal function affects lipid profile in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1997; 17:243–9.
  103. Czyżewski L, Sańko-Resmer J, Wyzgał J, Kurowski A. Assessment of health-related quality of life of patients after kidney transplantation in comparison with hemodialysis and peritoneal dialysis. *Ann Transpl* 2014; 19:576–85.

104. Kostro JZ, Hellmann A, Kobiela J. Quality of life after kidney transplantation: a prospective Study. *Transpl Proc* 2016; 48:50–4.
105. Report attività annuale rete nazionale trapianti. 2020.  
<https://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/archivioDatiCnt.jsp>
106. Hays ID, Kallich JD. Development of the Kidney Disease Quality of Life (KDQOL) Instrument. *Qual Life Res* 1994; 3:329–38.
107. Korevaar JC, Merkus MP, Jansen MAM, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Validation of the KDQOL-SF: a dialysis-targeted health measure. *Qual Life Res* 2002; 11:437–47.
108. Lacson E, Xu J, Lin S, Dean SG, Lazarus JM, Hakim RM. A Comparison of SF-36 and SF-12 composite scores and subsequent hospitalization and mortality risks in long-term dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:252–60.
109. Wu AW, Fink NE, Cagney KA, Bass EB, Rubin HR, Meyer KB, et al. Developing a health-related quality-of-life measure for end-stage renal disease: the CHOICE health experience questionnaire. *Am J Kidney Dis* 2001; 1:11–21.
110. Wakeel J AI, Harbi A AI, Bayoumi M, Al-Suwaidi K, Ghonaim M AI, Mishkiry A. Quality of life in hemodialysis and peritoneal dialysis patients in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 2012; 32:570–4.
111. Gonçalves FA, Dalosso IF, Borba JMC, Bucaneve J, Valerio NMP, Okamoto CT, et al. Quality of life in chronic renal patients on hemodialysis or peritoneal dialysis: a comparative study in a referral service of Curitiba-PR. *J Bras Nefrol* 2015; 37:467–74.
112. De Abreu MM, Walker DR, Sesso RC, Ferraz MB. Health-related quality of life of patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis in São Paulo, Brazil: A longitudinal study. *JVAL* 2011; 14:S119–21.
113. Griva K, Kang AW, Yu ZL, Mooppil NK, Foo M, Chan CM, et al. Quality of life and emotional distress between patients on peritoneal dialysis versus community-based hemodialysis. *Qual Life Res* 2013; 23:57–66.
114. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:629–37.
115. Rubin HR, Fink NE, Plantinga LC, Sadler JH, Klinger AS, Powe NR. Patient ratings of dialysis care with peritoneal dialysis vs hemodialysis. *JAMA* 2004; 291:697–703.
116. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Johansen KL. Depressed mood, usual activity level, and continued employment after starting dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2040–5.
117. Muehrer RJ, Schatell D, Witten B, Gangnon R, Becker BN, Hofmann RM. Factors Affecting Employment at Initiation of Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:489–96.
118. Hirth RA, Chernew ME, Turenne MN, Pauly M V, Orzol SM, Held PJ. Chronic illness, treatment choice and workforce participation. *Int J Heal Care Financ Econ* 2003; 3:167–81.
119. Jha V, Garcia-garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382:260–72.
120. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 2095–128.
121. White SL, Chadban SJ, Jan S, Chapman R, Cass A. How can we achieve global equity in provision of renal replacement therapy? *Bull World Heal Org* 2008; 86:229–37.
122. Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, Irish W, Chang ETS, Alhamad T, et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transpl* 2018; 18:1168–76.
123. Cavallo MC, Sepe V, Conte F, Abelli M, Ticozzelli E, Bottazzi A, et al. Cost-effectiveness of kidney transplantation from DCD in Italy. *Transpl Proc* 2014; 46:3289–96.
124. Hart A, Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Skeans MA, Prentice M, et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report : Kidney. *Am J Transpl* 2021; 21 Suppl:21–137.
125. Just PM, Riella MC, Tschosik EA, Noe LL, Bhattacharyya SK, Charro F de. Economic evaluations of dialysis treatment modalities. *Health Policy (New York)* 2008; 86:163–80.
126. Li PK, Chow KM. The cost barrier to peritoneal dialysis in the developing world-an Asian perspective. *Perit Dial Int* 2001; 21:S307–S313.
127. Abu-aisha H, Elamin S, Program D. Peritoneal dialysis in africa. *Perit Dial Int* 2010; 30:23–8.
128. Karopadi AN, Mason G, Ronco C. Cost of peritoneal dialysis and haemodialysis across the world. *Nephrol Dial Transpl* 2013; 28:2553–69.
129. Chui BK, Manns B, Pannu N, Dong J, Wiebe N, Jindal K, et al. Health care costs of peritoneal dialysis technique failure and dialysis modality switching. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:104–11.
130. Neil N, Guest S, Wong L, Inglese G, Bhattacharyya SK, Gehr T, et al. The financial implications for Medicare of greater use of peritoneal dialysis. *Clin Ther* 2009; 31:880–8.

## Agonisti recettoriali del GLP-1 nel trattamento del diabete mellito tipo 2: cardioprotezione, ma non solo!

### In Depth Review

**Antonio Granata<sup>1</sup>, Rosario Maccarrone<sup>2</sup>, Sandra La Rosa<sup>3</sup>, Giulio Distefano<sup>4</sup>, Massimiliano Anzaldi<sup>5</sup>, Antonio Di Mauro<sup>6</sup>, Giuseppe Leonardi<sup>7</sup>, Francesco Pesce<sup>8</sup>, Francesco Amico<sup>9</sup>, Loreto Gesualdo<sup>8</sup>**



Rosario Maccarrone

1 U.O.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. per l'emergenza "Cannizzaro", Catania (CT), Italia

2 U.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di Dio", Agrigento (AG), Italia

3 U.O. Nefrologia e Dialisi, P.O. "Giovanni Paolo II", Sciacca (AG), Italia

4 Radiology Unit 1, Department of Medical Surgical Sciences and Advanced Technologies

"GF Ingrassia", University Hospital "Policlinico-Vittorio Emanuele", University of Catania,

95123 Catania, Italy

5 U.O.C. di Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione, A.O. per l'emergenza "Cannizzaro",

Catania (CT), Italia

6 U.O. PS e OBI, A.O. per l'emergenza "Cannizzaro", Catania (CT), Italia

7 U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Rodolico – San Marco", P.O.

"San Marco", Catania, Italia

8 Dip. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, AOU "A. Moro" Università di Bari, Bari, Italia

9 U.O.C. Cardiologia, A.O. per l'emergenza "Cannizzaro", Catania (CT), Italia

#### Corrispondenza a:

Rosario Maccarrone

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di Dio" - Agrigento

C/da Consolida, 92100 Agrigento, Italia

Fax/Tel number: +393465185754

E-mail: rosario.maccarrone88@gmail.com

#### ABSTRACT

Il raggiungimento di un ottimale controllo glicemico nei pazienti diabetici rimane ancora un obiettivo difficile da conseguire. Eventi avversi quali l'ipoglicemia, la nausea e l'aumento di peso possono compromettere a lungo termine l'aderenza dei pazienti alla terapia antidiabetica. Gli agonisti recettoriali del GLP-1 si sono dimostrati capaci di migliorare il controllo glicemico e di ridurre l'incidenza di effetti collaterali sia quando utilizzati in mono terapia che in associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti. Il crescente interesse dei Nefrologi verso gli agonisti recettoriali del GLP-1 deriva da numerosi studi pubblicati in letteratura, in cui si dimostra che tali farmaci non solo incidono positivamente sui tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, ma esercitano anche una funzione protettiva sulla funzionalità renale indipendentemente dai loro effetti ipoglicemizzanti, ritardando lo sviluppo e la progressione della nefropatia diabetica. Obiettivo di questa review è quello di passare in rassegna le ultime evidenze sulla farmacocinetica, la farmacodinamica e sui meccanismi diretti e indiretti attraverso i quali gli agonisti recettoriali del GLP-1 conferiscono nefroprotezione, migliorando gli outcomes renali dei pazienti diabetici.

**PAROLE CHIAVE:** diabete mellito tipo 2, incretine, GLP-1, nefroprotezione

## Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) si associa a complicanze micro- e macro-vascolari che, oltre a provocare gravi disabilità nei pazienti che ne sono affetti, richiedono elevati costi di gestione per il Sistema Sanitario. Il DM2 rappresenta una delle principali cause nel mondo di malattia renale cronica (*chronic kidney disease, CKD*), con un'incidenza di uremia terminale (*end stage renal disease, ESRD*) ed inizio di trattamento renale sostitutivo che varia dallo 0,04% all' 1,8% per anno [1]. Il danno renale correlato al DM2 include alterazioni sia di carattere strutturale (ispessimento della membrana basale glomerulare, espansione mesangiale, fibrosi interstiziale, perdita dell'architettura capillare, ialinosi delle arterie di piccolo e medio calibro) che funzionale (disfunzione della catena respiratoria mitocondriale, over espressione di citochine pro-infiammatorie quali IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) indotte dall'iperglicemia [2–4]. Le manifestazioni cliniche che ne conseguono configurano la cosiddetta “malattia renale in corso di diabete” (*diabetic kidney disease, DKD*), caratterizzata da proteinuria selettiva e non selettiva, ipertensione arteriosa e declino progressivo della funzionalità renale.

Ad eccezione degli ACE-inibitori e dei sartani, per tanti anni non sono stati disponibili farmaci con una comprovata efficacia sugli outcomes renali nei pazienti affetti da DKD. Per tale motivo, l'individuazione di nuove molecole capaci di prevenire l'insorgenza e la progressione del danno renale è diventato nel tempo un obiettivo prioritario nell'ambito della ricerca scientifica. Le strategie terapeutiche attuali mirano ad ottimizzare il controllo glicemico attraverso varie modalità: a) incrementando la disponibilità di insulina circolante, mediante la somministrazione di insulina esogena oppure mediante farmaci che promuovono la secrezione di insulina endogena; b) migliorando la sensibilità insulinica dei tessuti; c) ritardando l'assorbimento dei carboidrati a livello intestinale; d) promuovendo l'escrezione urinaria di glucosio. Negli ultimi 10 anni, l'avvento di farmaci quali gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA), gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4) e gli inibitori del co-trasporto sodio-glucosio 2 (SGLT-2) ha dato nuovo slancio all'implementazione della terapia antidiabetica, che oggi va considerata a tutti gli effetti un argomento di interesse multidisciplinare.

Sono ormai numerosi gli studi pubblicati in letteratura che dimostrano l'efficacia dei GLP-1RA nel ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE), nel prevenire l'insorgenza della macroalbuminuria e nel rallentare la progressione del danno renale verso l'ESRD [5,6], stimolando pertanto l'interesse di Endocrinologi, Cardiologi e Nefrologi. Nonostante tali evidenze, i meccanismi attraverso cui i GLP-1RA conferiscono nefroprotezione non sono stati del tutto compresi e il loro utilizzo nella pratica clinica è ancora limitato. Obiettivo di questa review è quello di passare in rassegna le ultime evidenze sulla farmacocinetica, la farmacodinamica e sui meccanismi diretti e indiretti attraverso i quali gli agonisti recettoriali del GLP-1 conferiscono nefroprotezione, migliorando gli outcomes renali dei pazienti diabetici.

## Ruolo fisiologico delle incretine

A parità di dose, il glucosio assunto per via orale provoca una risposta insulinemica maggiore rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Ciò è dovuto al cosiddetto “effetto incretinico” di cui sono responsabili due ormoni peptidici prodotti a livello del tratto gastrointestinale: il GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) e soprattutto il GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Dopo l'ingestione di un pasto, il glucosio presente all'interno del lume intestinale incrementa la sintesi e il rilascio in circolo di GLP-1 stimolando l'attività del *sodium-glucose co-transporter 1* (SGLT-1) espresso sulla membrana delle cellule L del sistema entero-endocrino. Il GLP-1 interagisce con il suo recettore (GLP-1R) espresso sulle cellule  $\beta$  e  $\delta$  pancreatiche, dove promuove la biosintesi e il rilascio

di insulina e di somatostatina, rispettivamente. La somatostatina, a sua volta, è in grado di inibire la secrezione di glucagone da parte delle cellule  $\alpha$  pancreatiche per mezzo del recettore della somatostatina 2 (SSTR2). In modelli sperimentali di diabete, GLP-1 si è dimostrato capace di inibire l'apoptosi delle cellule  $\beta$  e promuoverne la proliferazione attraverso il reclutamento di precursori cellulari, contribuendo così ad implementare la disponibilità di cellule  $\beta$  attive dal punto di vista funzionale [7,8]. Oltre ad agire sulle cellule pancreatiche, il GLP-1 contribuisce a regolare il controllo glicemico e a migliorare la sensibilità dei tessuti all'insulina anche attraverso numerosi effetti sistemici indiretti. L'attivazione del GLP-1R nei centri regolatori della fame a livello ipotalamico favorisce la perdita di peso e riduce l'intake di cibo. L'attività coordinata di encefalo, sistema nervoso autonomo e sistema nervoso enterico è riconosciuta come "asse intestino-cervello" (*gut-brain axis*). Durante il pasto, il GLP-1 stimola le fibre sensitive del nervo vago mediante l'interazione con GLP-1R a livello del tratto intraepatico della vena porta. Il segnale giunge al nucleo del tratto solitario (NTS), situato nel rombencefalo, da cui partono fibre efferenti che agiscono a livello epatico inibendo la gluconeogenesi e riducendo la steatosi e la fibrosi, e a livello del tubo digerente rallentando la velocità di svuotamento gastrico e la peristalsi del piccolo intestino. Il risultato finale sarà un aumentato senso di sazietà e la riduzione dell'appetito [9]. È stato inoltre dimostrato che il legame tra GLP-1 e GLP-1R incrementa il metabolismo e il consumo energetico a livello delle cellule del tessuto adiposo bruno indipendentemente dall'attività motoria e, contestualmente, riduce i depositi lipidici nel tessuto adiposo bianco mediante pathways di trasduzione del segnale che coinvolgono fibre del sistema nervoso simpatico [10]. Dopo circa 1-2 minuti dalla sua immissione in circolo, il GLP-1 viene rapidamente degradato a peptide inattivo dall'enzima dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4). Grazie alla sua breve emivita, l'azione modulatrice del GLP-1 sul controllo glicemico è calibrata e proporzionale al carico di glucosio introdotto con la dieta, pertanto previene situazioni di ipersecrezione di insulina e conseguenti pericolose ipoglicemie. Le azioni fisiologiche del GLP-1 sono riassunte nella Tabella I.



Tabella I: Azioni fisiologiche del GLP-1

## Proprietà farmacologiche e profilo di sicurezza dei GLP-1RA

I GLP-1RA inducono la stimolazione sovra-fisiologica del GLP-1R, mimando il meccanismo d'azione del GLP-1 endogeno e amplificandone gli effetti sia locali che sistemici senza interferire in alcun modo con il GIP. Una caratteristica peculiare riguarda la capacità di aumentare la secrezione insulinica in modalità proporzionale ai valori glicemici: man mano che la glicemia diminuisce, infatti, la secrezione di insulina si riduce. Questo meccanismo insulintropico glucosio-dipendente spiega la bassa incidenza di eventi ipoglicemici associati alla terapia con GLP-1RA, sia quando sono utilizzati da soli che in duplice o triplice terapia con metformina, sulfoniluree, pioglitazone o insulina. I GLP-1RA possono essere classificati in due gruppi (Fig. 1):



Figura 1: Classificazione dei GLP-1RA sulla base delle caratteristiche farmacologiche (SC: sottocute; OS: orale)

- Incretino-mimetici:** Exenatide (Byetta®), Exenatide LAR (*long-acting release*) (Bydureon®), Lixisenatide (Lyxumia®). Derivano da *exendin-4*, un peptide isolato dalla saliva del Gila Monster (*heloderma suspectum*), una lucertola velenosa del sud dell'Arizona. Questi farmaci sono resistenti alla rapida degradazione da parte della DPP-4, ma poiché presentano un'analogia di struttura solamente del 52% rispetto al GLP-1 endogeno, possiedono un maggior potere immunogeno con possibile sviluppo di anticorpi inattivanti. Ad eccezione dell'exenatide in formulazione LAR, da un punto di vista farmacocinetico vengono definiti farmaci a breve durata d'azione (*short-acting*) in quanto sono caratterizzati da picchi di concentrazione plasmatica di breve durata con periodi intermittenti di concentrazioni molto basse e quasi vicino allo zero, durante le quali i GLP-1R non sono minimamente attivati [11]. In virtù di tali caratteristiche, essi mostrano un effetto più marcato sul rallentamento dello svuotamento gastrico, che si traduce in una maggiore riduzione dell'incremento glicemico post-prandiale, mentre sono meno efficaci sul controllo della glicemia a digiuno, della secrezione basale di insulina e sul mantenimento di valori stabili di emoglobina glicata (HbA1c) [12-14]. L'eliminazione di questi farmaci avviene principalmente mediante filtrazione glomerulare, riassorbimento tubulare e conseguente degradazione proteolitica, pertanto il loro utilizzo è controindicato in presenza di eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Fig. 2).
- Analoghi del GLP-1 umano:** Liraglutide (Victoza®, Saxenda®), Dulaglutide (Trulicity®), Semaglutide iniettabile (Ozempic®), Semaglutide orale (Rybelsus®), Albiglutide (Eperzan®, non più in commercio). Sono anche detti a lunga durata d'azione (*long-acting*) in quanto, una

volta raggiunto lo stato stazionario, mantengono concentrazioni ematiche costantemente elevate che determinano una continua stimolazione di GLP-1R e solo fluttuazioni minori tra una somministrazione e l'altra. Questi farmaci presentano un basso potere immunogeno in virtù di un'elevata analogia strutturale con il GLP-1 endogeno. La loro lunga emivita è indotta da specifiche caratteristiche molecolari, quali il legame covalente con l'albumina (albiglutide), con la porzione Fc dell'immunoglobulina (Ig) umana G4 (dulaglutide) o con specifici acidi grassi (liraglutide) [15–17], che ne impediscono l'eliminazione per via renale. A seguito di ciò, gli analoghi del GLP-1 umano possono essere utilizzati con sicurezza anche a fronte di valori di eGFR fino a 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Fig. 2). Il catabolismo di questi farmaci avviene nei tessuti target in modo simile alle proteine di grandi dimensioni, senza che sia stato individuato un organo specifico come principale via di eliminazione. Contrariamente ai GLP-1RA a breve durata d'azione, essi inducono una riduzione più marcata della HbA1c e della glicemia a digiuno e diminuiscono l'incidenza di effetti collaterali quali nausea e vomito; inoltre, hanno dimostrato una maggiore efficacia sulla mortalità e la morbilità cardiovascolare [18,19].

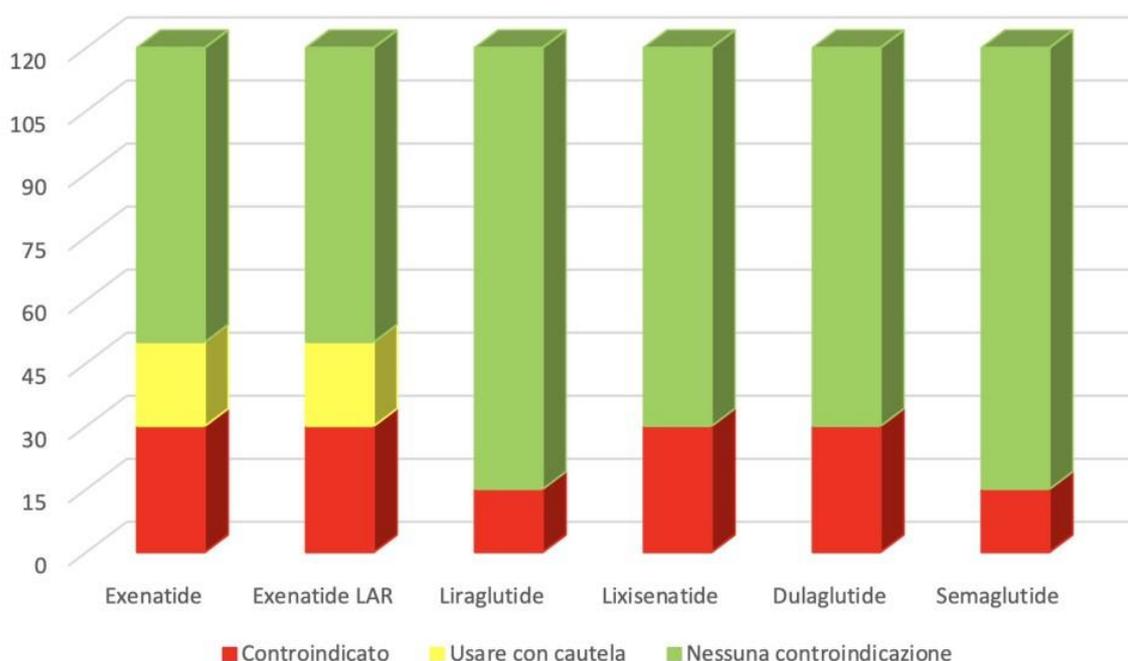


Figura 2: Adeguamento posologico dei GLP-1RA in base al eGFR (espresso in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

I GLP-1RA richiedono generalmente la somministrazione sottocutanea. Al giorno d'oggi, i dispositivi per l'iniezione sottocutanea dei GLP-1RA hanno raggiunto un'evoluzione tecnologica notevole per quel che riguarda frequenza di somministrazione, dimensione degli aghi e facilità di auto-inoculazione del farmaco mediante penne pre-riempite. L'insieme di questi aspetti ha avuto un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti diabetici ed ha migliorato notevolmente la loro aderenza terapeutica. A partire dal 2020 è disponibile il primo GLP-1RA (semaglutide – Rybelsus®) in formulazione orale, per la quale è prevista la mono somministrazione giornaliera. La serie di trials PIONEER [20–29] ha dimostrato che semaglutide orale, messa a confronto con diverse altre classi di farmaci (SGLT-2 inibitore, inibitore di DPP-4, un altro GLP-1RA, insulina, placebo), ha un impatto positivo sui livelli medi di HbA1c, sulla riduzione ponderale e sul profilo di rischio cardiovascolare sia quando usata in mono terapia che in combinazione con metformina ± sulfonilurea. Sulla base dei dati finora raccolti, la compromissione della funzionalità renale, anche di grado severo, non influisce in modo significativo sulla farmacocinetica di semaglutide; il farmaco non è tuttavia raccomandato nei pazienti con nefropatia terminale.

## La “nefroprotezione” dei GLP-1RA

Una letteratura sempre più ampia [30,31] supporta l'ipotesi che i GLP-1RA siano in grado di conferire nefroprotezione non solamente perché favoriscono la perdita di peso e migliorano il controllo glicemico, ma anche attraverso l'interazione diretta con le cellule renali (Tabella II).

EFFETTI DIRETTI	EFFETTI INDIRETTI
▪ Aumentano la diuresi e la natriuresi	▪ Migliorano il controllo glicemico
▪ Ripristinano il normale funzionamento del feedback tubulo-glomerulare	▪ Migliorano il controllo pressorio
▪ Sopprimono l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone	▪ Favoriscono la perdita di peso
▪ Abbassano la concentrazione sierica di angiotensina II	▪ Aumentano la sensibilità tissutale all'insulina
▪ Inibiscono l'espansione mesangiale e la fibrosi renale	▪ Riducono la produzione post-prandiale di glucagone
▪ Minimizzano il danno ipossico-ischemico renale	▪ Riducono l'uptake intestinale dei lipidi
▪ Prevedono il danno ossidativo e la formazione di radicali liberi dell'ossigeno	▪ Modificano il microbiota intestinale (?)

Tabella II: Azione nefroprotettiva dei GLP-1RA

Numerosi studi sull'uomo hanno dimostrato la presenza di GLP-1R sia nel glomerulo che nel tubulo renale. I GLP-1RA sembrerebbero in grado di contrastare l'iperfiltrazione glomerulare in quanto inducono un aumento della diuresi e della natriuresi mediante fosforilazione e conseguente inibizione diretta dello scambiatore sodio-idrogeno 3 (NHE3), localizzato sull'orletto a spazzola delle cellule tubulari prossimali [30,31]. Kim et al. [32] hanno inoltre dimostrato che liraglutide promuove la natriuresi anche attraverso un'aumentata secrezione di *atrial natriuretic peptide* (ANP) da parte dei cardiomiociti. Tali meccanismi spiegano almeno in parte la correlazione tra assunzione cronica dei GLP-1RA e abbassamento dei valori di pressione arteriosa. L'aumentato carico filtrato di sodio che giunge alla macula densa ripristina il normale funzionamento del feedback tubulo-glomerulare, sopprime l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e abbassa la concentrazione sierica di angiotensina II. Inoltre, i GLP-1RA inibiscono l'espansione mesangiale, riducono l'espressione a livello endoteliale di molecole pro-fibrotiche e aumentano la disponibilità di ossido nitrico intraglomerulare, rallentando quindi la progressione della DKD [33–34]. Il declino del filtrato glomerulare e la microalbuminuria nei pazienti diabetici fanno parte di un corollario di segni e sintomi sistemici accomunati dalla dislipidemia e dall'aterosclerosi. Secondo alcuni autori [35–37], i GLP-1RA conferiscono nefroprotezione attraverso varie proprietà anti-aterogeneiche:

- Riducono la produzione e la secrezione dei chilomicroni intestinali con effetti benefici sui livelli plasmatici di colesterolo totale, LDL e trigliceridi [35];
- Minimizzano il danno ipossico-ischemico renale in quanto regolarizzano l'attività mitocondriale delle cellule renali [36];
- Prevedono il danno ossidativo e la formazione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) in quanto aumentano i livelli di cAMP e l'attività della protein-chinasi A, mentre riducono l'attività della NAD(P)H ossidasi, interferiscono con l'espressione dei recettori per i prodotti di glicazione avanzata (AGEs) e sopprimono la via di trasduzione del segnale mediata da F-kB [37].

Infine, un'ipotesi affascinante riguarda il possibile ruolo dei GLP-1RA nel modificare la composizione del microbiota intestinale, la cui disregolazione è oggi correlata all'insorgenza di numerose condizioni patologiche, compresa la CKD. Uno studio condotto su modello animale ha comparato gli effetti di liraglutide e di saxagliptin sulla composizione del microbiota intestinale. Gli autori [38] hanno osservato che liraglutide (ma non saxagliptin) determina una minore espressione dei filotipi correlati all'obesità (tra cui *roseburia*, *erysipelotrichaceae incertae sedis*, *marvinbryantia*, and *parabacteroides*), mentre al contrario promuove la crescita dei filotipi *blautia* e *coprococcus* che

sono correlati a un BMI più basso. Una possibile spiegazione deriva dal fatto che liraglutide induce un aumento dei livelli di GLP-1 da 4 a 6 volte superiore rispetto all'inibitore di DPP-4, con significative ripercussioni sul rallentamento dello svuotamento gastrico e del transito intestinale. Tutto ciò contribuisce a modificare il pH e la concentrazione dei diversi nutrienti all'interno del lume intestinale, entrambi fattori determinanti la composizione finale del microbiota. In atto, il meccanismo attraverso cui l'influenza dei GLP-1RA sul microbiota intestinale possa migliorare gli outcomes clinici dei pazienti diabetici è ancora tutto da dimostrare.

### Outcomes renali nei pazienti diabetici trattati con GLP-1RA: revisione della letteratura

Numerosi studi pubblicati in letteratura hanno indagato gli effetti nefroprotettivi dei GLP-1RA nei pazienti diabetici (Tabella III).

Nome dello studio	Farmaco	Endpoint renale	Risultati
LEADER	Liraglutide vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Macroalbuminuria</li> <li>– Raddoppio della sCreat</li> <li>– eGFR &lt;45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>– Necessità di dialisi</li> <li>– Morte per cause renali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Minore incidenza di nefropatia</li> <li>– Impatto favorevole sulla macroalbuminuria</li> <li>– Declino del eGFR più lento nei pazienti con IRC moderata/severa</li> </ul>
SCALE	Liraglutide vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Variazioni di UACR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maggiore effetto sulla riduzione della UACR</li> </ul>
LIRA-RENAL	Liraglutide vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Variazioni di eGFR</li> <li>– Variazioni di UACR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nessuna differenza su eGFR e UACR</li> </ul>
SUSTAIN – 6	Semaglutide vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Macroalbuminuria persistente</li> <li>– Raddoppio della sCreat</li> <li>– eGFR &lt;45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>– Necessità di dialisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Minor incidenza di macroalbuminuria <i>de novo</i></li> <li>– Nessuna differenza su incidenza di ESRD e morte per cause renali</li> </ul>
ELIXA	Lixisenatide vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Variazioni di UACR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rallentata progressione della UACR indipendentemente dall'albuminuria basale</li> <li>– Nessuna differenza sul declino del eGFR</li> </ul>
EXCEL	Exenatide LAR vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Declino del eGFR del 40%</li> <li>– Necessità di dialisi</li> <li>– Morte per causa renale</li> <li>– Macroalbuminuria <i>de novo</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Miglioramento dell'<i>outcome</i> composito renale</li> <li>– Minor incidenza di macroalbuminuria</li> </ul>
AWARD-7	Dulaglutide vs glargine	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Variazioni di eGFR e UACR rispetto al baseline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rallentamento del declino del eGFR</li> <li>– Nessuna differenza sulle variazioni di UACR</li> </ul>
REWIND	Dulaglutide Vs Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Macroalbuminuria <i>de novo</i></li> <li>– Declino del ≥30% rispetto al basale</li> <li>– Necessità di dialisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Minore incidenza di macroalbuminuria</li> <li>– Nessuna differenza su declino del eGFR e sulla necessità di dialisi</li> </ul>

sCreat: creatinina sierica  
eGFR: velocità di filtrazione glomerulare  
UACR: rapporto albumina/creatinina urinarie

Tabella III: Rassegna dei principali trials clinici che hanno analizzato l'impatto dei GLP-1RA sugli outcomes renali

Nel trial LEADER [6], 9340 pazienti diabetici ad alto rischio o con nota malattia cardiovascolare sono stati assegnati in modo randomizzato al gruppo liraglutide vs placebo. Lo studio ha incluso sia pazienti già in terapia con ipoglicemizzanti orali e/o insulina che soggetti naïve. L'endpoint primario è stato il tempo intercorso tra il momento della randomizzazione e l'insorgenza di MACE (morte cardiovascolare, infarto non fatale del miocardio e/o stroke non fatale). Altri endpoints analizzati nello studio includevano: rivascolarizzazione percutanea, ricovero per angina instabile o scompenso

cardiaco, morte per tutte le cause, nefropatia (intesa come comparsa di macroalbuminuria, raddoppio della creatinemia, eGFR <45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, necessità di dialisi o morte per cause renali) e retinopatia. Dopo un periodo medio di follow-up pari a 3,8 anni, nel gruppo liraglutide si è ottenuto una riduzione media dello 0,4% per HbA1c e di 2,3 kg per il peso corporeo. L'endpoint primario ha mostrato un'incidenza più bassa nel gruppo liraglutide (13%) rispetto al placebo (14,9%). Riguardo l'outcome composito renale, nel gruppo liraglutide l'incidenza di nefropatia è stata inferiore del 22% rispetto al placebo con un impatto favorevole soprattutto sulla macroalbuminuria, mentre non sono state registrate differenze significative riguardo gli hard endpoints renali. Il declino del eGFR è risultato più lento nel gruppo liraglutide; tale effetto è stato più evidente nelle sottocategorie di pazienti con CKD moderata (eGFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) o severa (eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Il trial SCALE [39] ha reclutato 846 pazienti al fine di valutare l'utilità di liraglutide nel management del peso corporeo nei pazienti diabetici in sovrappeso o obesi. I pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato a ricevere liraglutide 3 mg, 1,8 mg o placebo. Alla fine del periodo di studio di 56 settimane, nei bracci dei pazienti trattati con liraglutide si è registrato non solo un calo ponderale significativo, ma anche la riduzione del rapporto albumina/creatinina urinarie (UACR) nella misura del 18,36, 10,79 e del 2,34%, rispettivamente.

Contrariamente ai trials LEADER e SCALE, nel trial LIRA-RENAL liraglutide si è dimostrata inefficace nel migliorare gli outcomes renali su un campione di 279 pazienti diabetici con IRC moderata (eGFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>): gli autori non hanno infatti riscontrato alcuna differenza in termini di eGFR e di UACR rispetto al placebo dopo 26 settimane di trattamento [40]. Tale risultato potrebbe essere in parte dovuto all'esiguità del campione e al breve periodo di osservazione.

La serie di trials SUSTAIN [5, 41-49] include 10 studi randomizzati controllati finalizzati a valutare l'efficacia di semaglutide sottocutanea settimanale sul controllo glicemico nei pazienti affetti da DM2. Il farmaco è stato somministrato in mono terapia o in combinazione con metformina, sulfonilurea e/o insulina e comparato con i farmaci più comunemente usati per il DM2 (sitagliptin, exenatide, insulina glargine, dulaglutide, canaglifozin e liraglutide). Recentemente, Mann et al. [50] hanno condotto un'analisi post-hoc dei dati relativi agli 8416 pazienti arruolati nei trials SUSTAIN 1-7, al fine di esaminare gli effetti di semaglutide sottocutanea sul eGFR, sulla UACR e sugli eventi avversi renali. Sebbene semaglutide si associ ad un declino del eGFR nelle prime 12-16 settimane di trattamento per poi stabilizzarsi, la differenza globale rispetto agli altri farmaci antidiabetici e al placebo nell'intero periodo di osservazione è risultata statisticamente non significativa; inoltre, i valori di UACR hanno registrato un trend in calo nel gruppo di pazienti trattati con semaglutide. Gli Autori hanno quindi concluso che il trattamento con semaglutide non aumenta l'incidenza di eventi avversi renali rispetto agli altri trattamenti antidiabetici studiati. In particolare, il trial SUSTAIN-6 [5] è stato disegnato allo scopo di dimostrare la non inferiorità di semaglutide rispetto al placebo in termini di sicurezza cardiovascolare su un campione di 3297 pazienti. Anche in questo caso l'endpoint primario è stato l'incidenza dei MACE. Dopo 2,1 anni di follow-up, il braccio dei pazienti trattati con semaglutide ha registrato risultati migliori rispetto al placebo in riferimento ai MACE (6,6% vs 8,9%), al controllo glicemico (valori medi di HbA1c -1,1% vs -1,4%), al calo ponderale (-3,6 vs -4,9 kg) e all'insorgenza o peggioramento della nefropatia (3,8% vs 6,1%). Analogamente a quanto emerso dal trial LEADER, la riduzione della macroalbuminuria (fino al 46%) sembra essere il meccanismo principale attraverso cui semaglutide incide positivamente sugli outcomes renali.

ELIXA [51] è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli disegnato per valutare l'impatto di lixisenatide sul rischio cardiovascolare rispetto a placebo su una popolazione di 6068 soggetti adulti diabetici con recente episodio di sindrome coronarica acuta. L'endpoint primario composito, valutato per la non inferiorità e la superiorità, comprendeva l'incidenza dei MACE. Il

periodo medio di osservazione è stato di 108 settimane. Lo studio ha dimostrato che lixisenatide non è inferiore, sebbene non superiore, al placebo riguardo la sicurezza cardiovascolare. In una recente sotto analisi dei risultati del trial ELIXA, Muskiet et al. [52] hanno analizzato gli effetti di lixisenatide sugli outcomes renali. Gli autori hanno dimostrato che lixisenatide riduce la variazione della UACR sia nei pazienti microalbuminurici (-21%) che macroalbuminurici (-39%) al baseline e previene la comparsa di macroalbuminuria nei soggetti inizialmente normoalbuminurici (-1,69%); per contro, il declino del eGFR nei due gruppi è risultato statisticamente non significativo indipendentemente dai valori di albuminuria al baseline.

Nel trial EXSCEL [53], 14752 soggetti diabetici sono stati assegnati in modo randomizzato a ricevere exenatide LAR alla dose di 2 mg settimanali vs placebo per un periodo di osservazione di 3,2 anni. I risultati hanno dimostrato che exenatide è non inferiore rispetto al placebo in termini di sicurezza, ma non è superiore in termini di efficacia sulla prevenzione dei MACE. Tali evidenze sono state confermate in tutte le categorie di pazienti con CKD di diversa gravità (eGFR basale maggiore o minore di 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Sebbene nel trial EXSCEL exenatide non avesse prodotto alcun miglioramento significativo sul declino del eGFR e sull'incidenza di ESRD e di morte per cause renali, un'analisi successiva dei dati aggiustati in base alle caratteristiche demografiche e alle comorbidità presenti al baseline ha invece rivelato un significativo miglioramento dell'outcome composito renale, mediato principalmente da una più bassa incidenza di macroalbuminuria [54].

Lo studio AWARD-7 [55] ha reclutato e randomizzato 577 pazienti diabetici con CKD stadi G3 e G4 in 3 bracci: 1) dulaglutide 1,5 mg settimanali, 2) dulaglutide 0,75 mg settimanali e 3) insulina glargine, tutti in associazione con insulina lispro. L'endpoint primario era il valori di HbA1c a 26 settimane; gli endpoints secondari includevano le variazioni di UACR e di eGFR, quest'ultimo stimato utilizzando sia la creatinina che la cistatina C. Dopo 52 settimane di osservazione, i risultati hanno dimostrato che dulaglutide migliora in modo efficace e sicuro il controllo glicemico nei pazienti diabetici con malattia renale avanzata, con impatto sulle oscillazioni di HbA1c sovrapponibili alla terapia con insulina glargine basale. In merito agli endpoints secondari, dulaglutide si è dimostrata più efficace dell'insulina glargine nell'attenuare il declino della funzionalità renale (riduzione del eGFR pari a -1,1, -1,5 e -2,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup> nei tre gruppi, rispettivamente), mentre non si sono registrate differenze statisticamente significative sulla riduzione della UACR. È interessante notare come in questo studio le variazioni dell'eGFR siano risultate indipendenti da quelle del peso. In altre parole, gli autori non hanno osservato alcuna correlazione significativa tra la variazione della creatinina (le cui concentrazioni sieriche dipendono notoriamente dalla massa muscolare del paziente), della cistatina C (che invece non è influenzata dalla massa muscolare) e quella del peso corporeo. Questo dato conferma indirettamente che il calo ponderale che si registra nei pazienti in trattamento con GLP-1RA è frutto di una perdita di massa grassa e non di massa muscolare. Il trial REWIND [56] è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in cui 9901 pazienti diabetici con precedente evento cardiovascolare o con fattori di rischio cardiovascolare sono stati assegnati casualmente (1:1) a una iniezione sottocutanea settimanale di dulaglutide (1,5 mg) o placebo. L'outcome primario è stato l'incidenza dei MACE con un approccio *intention-to-treat*. Tra gli outcomes secondari sono stati presi in considerazione un composito di retinopatia, nefropatia (macroalbuminuria de novo, declino del eGFR ≥30% rispetto al basale, necessità di dialisi), i singoli eventi dell'outcome primario, ospedalizzazione per angina instabile o scompenso cardiaco e morte. Durante un periodo mediano di osservazione di 5,4 anni, l'outcome primario composito si è verificato nel 12% nel gruppo dulaglutide vs il 13,4% nel gruppo placebo. La mortalità per tutte le cause non differiva tra i gruppi. Se da un lato l'incidenza di macroalbuminuria è stata del 8,9% vs 11,3% nel gruppo placebo, le percentuali di declino del eGFR ≥30% e di necessità di dialisi hanno invece mostrato un andamento pressoché sovrapponibile nei due gruppi.

La metanalisi di Palmer et al. [57] ha raggruppato 764 trials randomizzati controllati che hanno comparato gli SGLT-2 inibitori e i GLP-1RA al fine di valutarne l'efficacia nei pazienti diabetici. Gli autori concludono che entrambi i farmaci, quando associati ad altri trattamenti antidiabetici, riducono l'incidenza di infarto miocardico non fatale e di ipoglicemie severe, prevengono lo sviluppo di CKD e abbassano la mortalità in misura proporzionale al profilo di rischio cardiovascolare e renale del paziente al basale (*very low, low, moderate, high, e very high*). Un'attenta stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici è pertanto condizione necessaria al fine di stabilire la strategia terapeutica più adatta. In sintonia con questa visione, le recentissime linee guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità, indicano i GLP-1RA come farmaci di prima scelta (insieme a metformina e SGLT-2 inibitori) per il trattamento a lungo termine in pazienti con DM2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco, mentre nei soggetti senza precedenti cardio-vascolari e in quelli con scompenso cardiaco sono da considerarsi di seconda linea.

Sebbene tutti gli studi finora citati concludano che l'azione nefroprotettiva dei GLP-1RA è legata esclusivamente al loro impatto sulla macroalbuminuria, la rivalutazione dei dati del trial REWIND condotta con il metodo della *sensitivity analysis* ha invece dimostrato che dulaglutide riduce in maniera significativa anche il peggiorare dell'eGFR quando questo è definito come riduzione  $\geq 40\%$  o  $\geq 50\%$ , anziché  $\geq 30\%$  come nel disegno originale dello studio. Analogamente, la revisione dei dati di una recentissima metanalisi [58], in cui la *sensitivity analysis* ha escluso l'unico trial che ha reclutato pazienti con recente episodio di sindrome coronarica acuta (ELIXA), ha dimostrato che i GLP-1RA non solo riducono l'incidenza dei MACE, dei ricoveri per scompenso cardiaco e della mortalità per tutte le cause, ma migliorano l'outcome renale composito anche in termini di declino del eGFR nel tempo. Nel 2019 è stato avviato il trial FLOW (*Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease*) [59], che ha reclutato 3508 pazienti al fine di valutare la capacità di semaglutide di ridurre l'incidenza dell'endpoint primario composito (declino del eGFR  $\geq 50\%$  rispetto al basale, necessità di dialisi, morte per cause renali, morte per malattia cardiovascolare) rispetto al placebo. I risultati dello studio, attesi per il 2024, contribuiranno a definire il ruolo reale dei GLP-1RA come farmaci in grado di rallentare il peggioramento della CKD nei pazienti con DM2.

## Conclusioni

I GLP-1RA possiedono un ottimo profilo di sicurezza e hanno dimostrato un impatto positivo sulla riduzione del rischio cardiovascolare. I risultati dei trials clinici finora pubblicati concordano nell'attribuire ai GLP-1RA un'azione nefroprotettiva, che si estrinseca attraverso effetti sia indiretti (miglioramento del controllo pressorio e glicemico, perdita di peso) che diretti (ripristino di una normale emodinamica intrarenale, prevenzione del danno ischemico e ossidativo). Ciò si traduce nella riduzione dell'incidenza di albuminuria e nel rallentamento del declino della funzionalità renale. Sebbene l'alto costo rappresenti ad oggi un limite importante per il loro utilizzo come prima scelta terapeutica, questi farmaci potrebbero risultare vantaggiosi rispetto al trattamento insulinico grazie a un minor tasso di effetti collaterali avversi, una migliore aderenza terapeutica da parte dei pazienti e agli effetti benefici sul peso corporeo. Ulteriori studi sono necessari al fine di ampliare le conoscenze sugli effetti nefroprotettivi dei GLP-1RA e sulla loro capacità di implementare a lungo termine gli outcomes cardiovascolari e renali dei pazienti diabetici e, più in generale, dei pazienti con CKD.

## BIBLIOGRAFIA

1. Koye DN, Shaw JE, Reid CM, et al. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet Med* 2017 Jul; 34(7):887-901. <https://doi.org/10.1111/dme.13324>
2. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28:164-176.
3. Navarro JF, Mora C, et al. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:53-61.
4. Wolkow PP, Niewczas MA, et al. Association of urinary inflammatory markers and renal decline in microalbuminuric Type 1 diabetics. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:789-97.
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Nov 10; 375(19):1834-1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jul 28; 375(4):311-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
7. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007 May; 132(6):2131-57. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>
8. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2018 Apr 3; 27(4):740-756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
9. Gutierrez-Aguilar R, Woods SC. Nutrition and L and K-enteroendocrine cells. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011 Feb; 18(1):35-41. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32834190b5>
10. Nogueiras R, Pérez-Tilve D, Veyrat-Durebex C, et al. Direct control of peripheral lipid deposition by CNS GLP-1 receptor signaling is mediated by the sympathetic nervous system and blunted in diet-induced obesity. *J Neurosci* 2009 May 6; 29(18):5916-25. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5977-08.2009>
11. Gorgojo-Martínez JJ. New glucose-lowering drugs for reducing cardiovascular risk in patients with type2 diabetes mellitus. *Hipertens Riesgo Vasc* 2019 Jul-Sep; 36(3):145-161. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2019.03.005>
12. Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:642-9. <https://doi.org/10.1111/dom.12076>
13. Christensen M, Knop FK, Holst JJ, et al. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *IDrugs* 2009; 12:503-13.
14. Werner U, Haschke G, Herling AW, et al. Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2010 Sep 24; 164(2-3):58-64. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.05.008>
15. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006 Nov 11; 368(9548):1696-705. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)
16. Jimenez-Solem E, Rasmussen MH, Christensen M, Knop FK. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Mol Ther* 2010; 12(6):790-7.
17. Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem* 2015 Sep 24; 58(18):7370-80. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>
18. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomized, open-label study. *Lancet* 2013; 381:117-24.
19. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 May; 96(5):1301-10. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2081>
20. Aroda VR., Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2019 Sep; 42(9):1724-1732. <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>
21. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care* 2019 Dec; 42(12):2272-2281. <https://doi.org/10.2337/dc19-0883>
22. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea. The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(15):1466-1480. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2942>

23. Pratley R., Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019 Jul 6; 394(10192):39-50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31271-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31271-1)
24. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Jul; 7(7):515-527. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30192-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30192-5)
25. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019 Aug 29; 381(9):841-851. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
26. Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Jul; 7(7):528-539. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30194-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30194-9)
27. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care* 2019 Dec; 42(12):2262-2271. <https://doi.org/10.2337/dc19-0898>
28. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, et al. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 May; 8(5):377-391. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30075-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30075-9)
29. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 May; 8(5):392-406. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30074-7)
30. Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011 Aug; 301(2):F355-63. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00729.2010>
31. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide-1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jun; 89(6):3055-61. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031403>
32. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med* 2013 May; 19(5):567-75. <https://doi.org/10.1038/nm.3128>
33. Mosterd C, Bjornstad P, van Raalte DH, et al. Nephroprotective effects of GLP-1 receptor agonists: where do we stand? *J Nephrol* 2020 Oct; 33(5):965-975. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00738-9>
34. Kawanami D, Takashi Y. GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Clinical Outcomes to Mechanisms. *Front Pharmacol* 2020 Jun 30; 11:967. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00967>
35. Farr, S.; Taher, J.; Adeli, K. Glucagon-like peptide-1 as a key regulator of lipid and lipoprotein metabolism in fasting and postprandial states. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2014; 14(2):126-36. <https://doi.org/10.2174/1871529x14666140505125300>
36. Wang C, Li L, Liu S, et al. GLP-1 receptor agonist ameliorates obesity-induced chronic kidney injury via restoring renal metabolism homeostasis. *PLoS One* 2018 Mar 28; 13(3):e0193473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193473>
37. Fujita H, Morii T, Fujishima H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: Possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int* 2014 Mar; 85(3):579-89. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.427>
38. Lin Wang L, Peicheng L, Zhaosheng T, et al. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep* 2016 Sep 16; 6:33251. <https://doi.org/10.1038/srep33251>
39. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314:687-699. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9676>
40. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016 Feb; 39(2):222-30. <https://doi.org/10.2337/dc14-2883>
41. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 Apr; 5(4):251-260. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X)
42. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to

- metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 May; 5(5):341-354. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X)
43. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2018 Feb; 41(2):258-266. <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>
  44. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 May; 5(5):355-366. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2)
  45. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 Jun 1; 103(6):2291-2301. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00070>
  46. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 Apr; 6(4):275-286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X)
  47. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Nov; 7(11):834-844. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0)
  48. Zinman B, Bhosekar B, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 May; 7(5):356-367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X)
  49. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2020 Apr; 46(2):100-109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>
  50. Mann JFE, Hansen T, Idorn T, et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 Nov; 8(11):880-893. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30313-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30313-2)
  51. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015 Dec 3; 373(23):2247-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
  52. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(11):859-869. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30268-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30268-7)
  53. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 Sep 28; 377(13):1228-1239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>
  54. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Microvascular and Cardiovascular Outcomes According to Renal Function in Patients Treated With Once-Weekly Exenatide: Insights From the EXSCEL Trial. *Diabetes Care* 2020 Feb; 43(2):446-452. <https://doi.org/10.2337/dc19-1065>
  55. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 Sep 28; 377(13):1228-1239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>
  56. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 Jul 13; 394(10193):131-138. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31150-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31150-X)
  57. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021 Jan 13; 372:m4573. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>
  58. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021 Oct; 9(10):653-662. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)
  59. A Research Study to See How Semaglutide Works Compared to Placebo in People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (FLOW). *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153>

## Immunosuppressive therapy reduction and early post-infection graft function in kidney transplant recipients with COVID-19

### Articoli originali

Gaetano Alfano<sup>1,2\*</sup>, Francesca Damiano<sup>1\*</sup>, Francesco Fontana<sup>1</sup>, Camilla Ferri<sup>3</sup>, Andrea Melluso<sup>3</sup>, Martina Montani<sup>3</sup>, Niccolò Morisi<sup>3</sup>, Lorenzo Tei<sup>3</sup>, Jessica Plessi<sup>3</sup>, Silvia Giovannela<sup>2,3</sup>, Giulia Ligabue<sup>3</sup>, Giacomo Mori<sup>2</sup>, Giovanni Guaraldi<sup>4</sup>, Riccardo Magistroni<sup>1,3</sup>, Gianni Cappelli<sup>1,3</sup>, Gabriele Donati<sup>1,3</sup>



Gaetano Alfano

1 Nephrology, Dialysis and Transplant Unit, University Hospital of Modena, Modena, Italy

2 Clinical and Experimental Medicine Ph.D. Program, University of Modena and Reggio Emilia, via del Pozzo 41124 Modena, Italy

3 Surgical, Medical and Dental Department of Morphological Sciences, Section of Nephrology, University of Modena and Reggio Emilia, via del Pozzo 71, 41124 Modena, Italy

4 Clinic of Infectious Diseases, University Hospital of Modena, Modena, Italy

\* both authors contributed equally as first author

#### Corresponding author:

Gaetano Alfano, MD

Surgical, Medical and Dental Department of Morphological Sciences, Section of Nephrology, University Hospital of Modena and Reggio Emilia, via del Pozzo, 71

41124 - Modena (Italy)

E-mail: gaetano.alfano@unimore.it

ORCID: 0000-0003-0591-8622

#### ABSTRACT

**Background:** Kidney transplant (KT) recipients with COVID-19 are at high risk of poor outcomes due to the high burden of comorbidities and immunosuppression. The effects of immunosuppressive therapy (IST) reduction are unclear in patients with COVID-19.

**Methods:** A retrospective study on 45 KT recipients followed at the University Hospital of Modena (Italy) who tested positive for COVID-19 by RT-PCR analysis.

**Results:** The median age was 56.1 years (interquartile range, [IQR] 47.3-61.1), with a predominance of males (64.4%). Kidney transplantation vintage was 10.1 (2.7-16) years, and 55.6 % of patients were on triple IST before COVID-19. Early immunosuppression minimization occurred in 27 (60%) patients (reduced-dose IST group) and included antimetabolite (88.8%) and calcineurin inhibitor withdrawal (22.2%). After SARS-CoV-2 infection, 88.9% of patients became symptomatic and 42.2% required hospitalization. One patient experienced irreversible graft failure. There were no differences in serum creatinine level and proteinuria in non-hospitalized patients before and post-COVID-19, whereas hospitalized patients experienced better kidney function after hospital discharge (P=0.019). Overall mortality was 17.8%. without differences between full- and reduced-dose IST. Risk factors for death were age (odds ratio [OR]: 1.19; 95%CI: 1.01-1.39), and duration of kidney transplant (OR: 1.17; 95%CI: 1.01-1.35). One KT recipient developed IgA glomerulonephritis and two ones experienced symptomatic COVID-19 after primary infection and SARS-CoV-2 mRNA vaccine, respectively.

**Conclusions:** Despite the reduction of immunosuppression, COVID-19 affected the survival of KT recipients. Age of patients and time elapsed from kidney transplantation were independent predictors of death. Early kidney function was favorable in most survivors after COVID-19.

**KEYWORDS:** COVID-19, kidney transplant, immunosuppressive therapy, graft function, proteinuria, mortality, transplant, SARS-COV-2, reinfection

## Introduction

Since SARS CoV-2 infection was first identified in December 2019, the pandemic spread quickly around the world, with a disruptive impact on social and economic life. This virus yielded several new challenges to our healthcare systems that had to cope with an increased rate of morbidity and mortality among the most vulnerable populations [1]. Kidney transplant (KT) recipients are a subset of the population at high risk of severe COVID-19 due to the high burden of comorbidities and the cumulative side effects of immunosuppressive therapy (IST) [2]. Data collected so far show that transplant recipients are extremely susceptible to the SARS-CoV-2 infection, much more than the general population [3, 4]. The causes are multiple, but principally revolve around the use of long-term IST.

Despite the great emphasis on early IST reduction to face the potentially lethal consequences of COVID-19, no confirming data supports its beneficial effect in terms of survival or clinical manifestations. Additional uncertainty arises from the recent literature reporting that a tempered immune response is thought to prevent COVID-19-induced systemic inflammatory syndrome. To date, data regarding early graft outcomes after COVID-19 are scarce [5]. It is worth noting that graft survival may be threatened by non-reversible episodes of kidney injury [6, 7]. Lastly, a concerning issue may be the hyporesponsiveness to anti-SARS-CoV-2 vaccination [8, 9]. Numerous studies have confirmed that KT recipients have a blunted immune response to mRNA vaccines [10]. Only 48% of patients were able to develop a protective serologic response to SARS-CoV-2 [11]. Caillard et al [12] reported that about one-third of kidney transplant patients had severe manifestations, including a fatal outcome, despite COVID-19 vaccination. This group of patients is therefore expected to remain vulnerable to the severe complications of COVID-19 until new strategies will be implemented to reduce the susceptibility of these subjects.

Considering all the uncertainties in the management of KT recipients and the high risk of severe COVID-19 manifestations within this cohort of patients, we report our experience in managing KT recipients with COVID-19. In particular, we focus on the impact of early IST reduction, and early graft function after the resolution of the infection.

## Material and methods

### *Kidney transplant outpatient clinic*

This kidney transplant outpatient clinic follows more than 500 KT recipients, including combined liver and pancreas-kidney transplantation. Outpatient service was delivered by a senior nephrologist with experience in kidney transplantation, one fellow and three nurses. A 24-h, 7/7 days per week service was available for KT recipients in case of kidney-related pathologic processes (anuria, fluid overload) or infections. This service was also offered to the subjects transplanted in our Center but living far away from it.

During COVID-19 all the patients were instructed to call the clinic in case of COVID-19 symptoms. Despite the reduction of non-essential healthcare services, our outpatient clinic continued to deliver care to KT recipients, adopting all the containment measures (triage at entry, masking, social distancing and hands hygiene) to prevent COVID-19 diffusion. A telephonic triage was performed for all patients before reaching the hospital to intercept paucisymptomatic patients.

Patients with symptoms were invited to perform nasal swabs using RT-PCR and were visited in a dedicated room to assess vital parameters and clinical conditions. According to the severity of the symptoms, patients were sent home or to the emergency room.

To reduce the workload of the emergency room, patients were managed as outpatients unless they developed severe symptoms that required hospital admission. The monitoring of noncritical patients was mostly performed via phone calls and emails.

According to our internal protocol and taking into account the opinions of European experts [13, 14], immunosuppression was modulated as follow:

- for **asymptomatic** or **mild COVID-19** patients (i.e., mild upper respiratory and/or gastrointestinal symptoms, temperature  $<38^{\circ}\text{C}$  without dyspnea) in triple therapy (calcineurin-inhibitors [CNI] + mycophenolate acid [MPA]/azathioprine [AZA] + steroids), MPA or AZA was withdrawn, and a dual therapy (CNI + steroid) was continued. If the patients were on dual therapy (CNI + mammalian target of rapamycin inhibitor [mTOR-i] or CNI + MPA), MPA/mTOR was withdrawn and replaced with a low dose of steroids (i.e., methylprednisolone 4 or 8 mg once-daily).
- for **moderate** (signs and symptoms of lower respiratory disease or saturation of oxygen [SpO<sub>2</sub>]  $\geq 94\%$  on room air at sea level) and **severe COVID-19** (SpO<sub>2</sub>  $< 94\%$  on room air at sea level, a ratio of arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen [PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>]  $< 300$  mm Hg, respiratory frequency  $> 30$  breaths per minute, or lung infiltrates  $> 50\%$ ) all immunosuppressors, but steroids, were stopped. The prescription of anti-inflammatory and immunomodulant steroid therapy for symptomatic COVID-19 patients (dexamethasone at a dose of 6 mg once daily for up to 10 days) was not part of the anti-rejection therapy and was administered by COVID-19 experts.

#### COVID-19 population

The study population was comprised of kidney transplant recipients with COVID-19 with a complete follow-up, including death or discharge from hospital.

We retrospectively reviewed the electronic charts of all KT recipients with COVID-19 from March 7, 2020, to June 25, 2021. During this period we performed 144 nasopharyngeal swabs. The diagnosis of COVID-19 was performed through reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay on a nasopharyngeal swab. We excluded patients aged  $< 18$  years. Kidney function was estimated by glomerular fraction rate (eGFR) using the CKD-EPI equation. Occasionally, some data were missing for patients admitted to a hospital located far from our Center.

This study has been authorized by the local Ethical Committee of Emilia Romagna (n. 839/2020). The study protocol complies with the guidelines for human studies and includes evidence that the research was conducted ethically in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

#### Statistical analysis

Baseline characteristics were described using median (interquartile range [IQR]) or frequencies, as appropriate. The chi-square or Fisher's test, and student's t-test were used to compare categorical and continuous variables between groups, respectively. Univariate and multivariate logistic regressions were performed to test the association between mortality and baseline patient characteristics. Variables that were significant on univariate analysis ( $P < 0.05$ ) were entered into the multivariate model to identify independent predictors. Results were expressed as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). Univariate and multivariate logistic regression analysis determined risk factors for death. A P value of  $< 0.05$  was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS® statistical software.

## Results

### Characteristics of COVID-19 population

From the beginning of the COVID-19 pandemic in Italy, 45 KT recipients followed in our center contracted COVID-19. The demographic and clinical characteristics of these patients are detailed in Table I. This group of patients included two (4.4%) combined liver-kidney and one (2.2%) heart-kidney transplant recipient. Seven (15.5%) patients were hospitalized in another structure because they lived far from our Center.

Variable	All patients (n.=45)	Reduced-dose IST (n.=27)	Full-dose IST (n.=18)	p-value
Age, year	56.1 (47.3-61.1)	55.9 (47.6-61.2)	56.1 (44.4-62)	0.85
Range	19.2-83.5	19.2-79.8	28.1-83.5	
Males, n. (%)	29 (64.4)	18 (66.7)	110 (61.1)	0.75
Race/ethnicity				0.61
White, n. (%)	41 (91.1)	26 (92.6)	16 (88.9)	
Black, n. (%)	4 (8.9)	2 (7.4)	2 (11.1)	
Transplant vintage, year	10.1 (2.7-16.01)	7.8 (2.4-15.2)	11.1 (4.7-21.1)	0.29
sCr pre-COVID-19, mg/dl	1.45 (1.18-1.84)	1.44 (1.18-1.81)	1.28 (1.14-1.82)	0.68
eGFR pre-COVID-19, ml/min	48.4 (36-64)	47.7 (35-64)	49.5 (38.6-67.9)	0.83
24-h proteinuria, mg/dl	87.4 (0.52-188.5)	72 (0.25-183)	145.5 (6.2-205)	0.69
Immunosuppressive therapy, n. (%)				
CNI	39 (86.7)	24 (88.9)	15 (83.3)	0.67
mTOR-i	8 (17.8)	4 (14.8)	4 (22.2)	0.69
MPA	31 (68.9)	24 (88.9)	7 (38.9)	<b>0.01</b>
Steroid	36 (80)	23 (85.2)	13 (72.2)	0.44
IS regimen				<b>0.001</b>
Triple therapy	25 (55.6)	21 (77)	4 (22.2)	
Double therapy	19 (42.2)	6 (22.2)	13 (72.2)	
Monotherapy	1 (2.2)	0 (0)	1 (5.6)	
Reduction IS therapy, n. (%)	27 (60)	27 (100)	0 (0)	N/A
MPA withdrawal	24 (53.3)	24 (88.9)	0 (0)	N/A
CNI or mTOR-i withdrawal	6 (13.3)	6 (22.2)	0 (0)	N/A
Increase steroid	9 (5.4)	8 (29.6)	1 (5.6)	0.064
Comorbidities, n. (%)				
HIV, HCV or HBV	6 (13.3)	3 (11.1)	3 (16.7)	0.65
Diabetes	5 (11.1)	4 (14.8)	1 (5.6)	0.63
Neoplasia	10 (22.2)	7 (25.9)	3 (16.7)	0.71
Graft rejection	4 (8.9)	1 (3.7)	3 (16.7)	0.13
CVD	12 (26.7)	7 (25.9)	4 (22.2)	77
Autoimmune disease	4 (8.9)	1 (3.7)	3 (16.7)	0.13
Previous severe infection	13 (28.9)	8 (29.6)	5 (27.7)	1
Symptomatic COVID-19, n. (%)	40 (88.9)	27 (100)	13 (72.2)	0.45
Hospitalization, n. (%)	19 (42.2)	14 (51.9)	5 (27.8)	0.13
Graft failure, n. (%)	1 (2.2)	1 (3.7)	0 (0)	1
ICU admission, n. (%)	9 (20)	4 (14.8)	5 (27.8)	0.28
Mortality, n (%)	8 (17.8)	4 (14.8)	4 (22.2)	0.69
Post-COVID-19 follow-up, day	70.5 (51-109)	76 (50.5-116.5)	69 (66-76)	0.57

**Notes:** eGFR denotes estimated glomerular filtration rate; CNI, calcineurin inhibitor; CVD, cardiovascular disease; HCV, hepatitis C; HBV, hepatitis B; IST, immunosuppressive therapy; MPA, mycophenolate acid; mTOR-I, mammalian target of rapamycin inhibitor; sCr, serum creatinine.

**Table I: Demographics and clinical characteristics of KT recipients**

The age of patients ranged from 19.2 to 83.5 years and the median was 56.1 (IQR, 47.3-61.1) years. COVID-19 was more prevalent in males than in females (64.4% vs 35.6%) and occurred after a median of 10.1 (2.7-16.01) years from transplantation.

Before the COVID-19 infection, serum creatine (sCr) was 1.45 (IQR 1.1-1.8) mg/dl corresponding to a median eGFR of 48.4 (IQR 36-64) ml/min. At the time of the COVID-19 diagnosis, more than half of the patients were in triple standard IST. Forty patients (88.9%) developed symptoms of COVID-19

and 19 of them (42.2%) required hospitalization. One patient returned to dialysis following acute kidney injury. Overall, nine patients (20%) were admitted to ICU for severe manifestations of COVID-19 and eight (17.8%) died.

### Reduced- vs full-dose IST group

The entire population was subdivided into two groups: reduced-dose (n.=27; 60%) and full-dose IST (n.=18; 40%). There were no significant statistical differences in terms of demographic and clinical characteristics between the two groups. Statistical analysis detected significant differences in the prescription of IST. Patients who underwent reduction of immunosuppression (reduced-dose IST) were treated with a higher dose of IST before COVID-19; indeed, the rate of prescribed triple-drug IST was higher in this group than in full-dose IST patients (77% vs. 22.2%;  $P<0.001$ ).

In the reduced-dose IST group, MPA (88.8%) and CNI or mTOR-i (22.2%) were the most frequent discontinued agents. Conversely, the dose of steroids was increased in a third of patients and, in all of them, the administration of steroids changed from alternate days (methylprednisolone 2/0 or 4/0) to a daily regimen. Hospitalization, ICU admission and death rate in patients who underwent IST reduction were 51.8%, 14.8% and 14.8%, respectively. However, despite IST reduction, hospitalization ( $P=0.13$ ), ICU admission ( $P=0.28$ ) and death ( $P=0.69$ ) rates were not different from those of the full-dose IST group.

### Outcomes of KT recipients with COVID-19

Univariate and multivariate logistic regression was performed to detect predictors of mortality (Table II). Multivariate analysis found that age (OR=1.19 [95%CI 1.01-1.39];  $P=0.034$ ) and years spent on immunosuppressive therapy (OR=1.17 [95%CI 1.01-1.35];  $P=0.040$ ) were associated with mortality in this group of patients.

Variable	Univariate				Multivariate			
	OR	CI (95%)	p-value	OR	CI (95%)	p-value		
Sex								
Male	4.40	0.78	24.81	0.09				
Age (1-yr increase)	1.11	1.02	1.22	0.016	1.19	1.01	1.39	<b>0.034</b>
KT vintage (1-yr increase)	1.10	1.00	1.21	0.053	1.17	1.01	1.35	<b>0.040</b>
Steroid-based IST	1.93	0.21	18.08	0.56				
Reduction IST	1.33	0.26	6.869	0.74				
Increase of steroid	0.52	0.06	4.85	0.56				
Triple IST	0.51	0.10	2.620	0.42				
Double IST	1.96	0.38	10.026	0.42				
GFR	0.99	0.95	1.026	0.57				
GFR < 45ml/min	1.47	0.32	6.80	0.62				
GFR 45-59 ml/min	0.68	0.15	3.16	0.62				
sCr	1.33	0.26	6.87	0.73				
Graft rejection	1.52	0.14	16.91	0.73				
Autoimmune disease	0.00	0.00		0.99				
HIV/HCV/HBV	2.58	0.38	17.43	0.33				
Previous sever infection	0.73	0.13	4.19	0.72				
Diabetes	1.11	0.11	11.49	0.93				
Neoplasm	1.12	0.19	6.70	0.89				
Cardiovascular disease	1.73	0.34	8.76	0.50				

**Notes:** eGFR denotes estimated glomerular filtration rate; HCV, hepatitis C; HBV, hepatitis B; IST, immunosuppressive therapy; MPA, mycophenolate acid; mTOR-i, mammalian target of rapamycin inhibitor; sCr, serum creatinine.

**Table II: Univariate and multivariate predictors of mortality through logistic regression analysis**

Among the survivors (82.2%), one patient with a CKD stage 4 (GFR=20 ml/min) before SARS-CoV-2 infection developed irreversible graft failure requiring HD. One patient (2.7%) manifested de-novo proteinuria (4100 mg/die) after the resolution of COVID-19 and graft biopsy revealed IgA glomerulonephritis (the lack of data on the cause of CKD did not allow us to classify these histological

findings as either de-novo or recurrent IgA glomerulonephritis). Lastly, one patient experienced symptomatic COVID-19 reinfection after the primary infection and another one following the SARS-CoV-2 mRNA vaccine. Early post-COVID-19 follow-up of 25 out of the 37 survivors showed that pre- and post-COVID variations of sCr, eGFR and 24-hour proteinuria were not statistically significant in outpatients after the resolution of COVID-19. A significantly lower sCr level ( $P=0.019$ ) and eGFR ( $P=0.028$ ) were measured after hospital discharge in hospitalized patients. No differences were noted in the level of daily proteinuria (Table III). The early follow-up of KT recipients after COVID-19 resolution did not show any new episodes of graft rejection.

	Non-hospitalized patients			Hospitalized patients		
	Pre-COVID-19	Post-COVID-19	p-value	Pre-COVID-19	Post-COVID-19	p-value
sCr, mg/dl	1.31 (1.2-1.76)	1.33 (1.08- 1.7)	0.85	1.49 (1.1-1.8)	1.21 (0.9-2.1)	<b>0.019</b>
eGFR, ml/min	48.8 (40.5-62.1)	56.7 (41.5-67)	0.25	46.7 (36-64)	56.7 (41.5-67)	<b>0.028</b>
24-h proteinuria, mg/die	102 (6.2-205)	89.4 (37.2-246.4)	0.08	13(2.5-183)	44.7 (10.8-1141)	0.29

**Notes:** eGFR, estimated glomerular filtration rate; sCr, serum creatinine.

**Table III: Early graft function post-COVID-19 in hospitalized and non-hospitalized KT recipients**

## Discussion

Numerous reports have alerted the scientific community regarding the unfavorable outcome of COVID-19 in patients with a reduced immune response [1, 15]. The results of this study confirmed that COVID-19 poses KT recipients at high risk of severe consequences.

In our cohort of KT recipients, COVID-19 carried with it a higher rate of symptoms, hospitalization and mortality compared to the general population [16, 17]. We found that in this cohort (45 KT recipients with COVID-19, median age 56.1), 40% of patients developed severe symptoms requiring hospitalization. Overall mortality was 17.8%, higher than the mortality reported in the general population, which ranges between 0.1-19.2% around the world and accounts for about 2.02% globally [18].

In an attempt to reconstitute the immune system against SAR-CoV-2 infection, we minimized the burden of IST in these patients. All KT recipients who communicated their COVID-19 positivity to our center, were advised to discontinue the antimetabolite agents (i.e., MFA or AZA) (88.9%) and CNI or m-TOR-I (22.2%). In the hospitalized patients, IST was further reduced or suspended, according to the clinical conditions of the patient. Nevertheless, hospitalization and death rates in the reduced-dose IST group were not dissimilar from the full-dose IST group.

At first glance, these results show that the reduction of immunosuppression did not confer any advantage in terms of patient survival. However, some considerations should be considered before drawing firm conclusions. Most patients who underwent IST reduction carried a significantly higher burden of IST compared to KT recipients whose therapy was left unmodified. The higher prevalence of triple-drug immunosuppressive regimen in patients who underwent IST minimization (77% vs. 22.2%;  $P<0.001$ ) has probably increased the vulnerability to COVID-19. Conversely, patients with a full-dose IST spent more time (11.2 vs 7.8 years) on kidney transplantation compared to the reduced-dose IST group. Lastly, we believe that the slight increase of steroid therapy (from alternate days to a daily administration) in the reduced-dose IST group ( $P=0.064$ ) was too small to mitigate the inflammatory response driven by COVID-19.

Although the reduction of IST did not lead to a favorable outcome, it is worth mentioning that the overall mortality in our cohort was tendentially lower than that reported in other studies, where this approached up to 32.5% [19–26]. Our results are in line with the population-based data on 1013 KT

recipients affected by COVID-19 collected by the French and Spanish national registries, which reported a 28-day mortality of 20% [27]. In Italy, Bossini et al. [24] reported a higher overall mortality rate (28%) during the first wave of COVID-19 in the city of Brescia. Similarly to our therapeutic strategy, they discontinued immunosuppression in all hospitalized patients and introduced or increased the dose of steroids. The causes underlying these different mortality rates are unknown. The different timing of enrollment made the two cohorts not perfectly comparable. All patients in the Brescia cohort were enrolled during the first wave of COVID-19 in Europe, in an overwhelmed and unprepared hospital setting, within a timespan characterized by a high rate of experimental regimens and relative side effects [28, 29]. Lastly, a lower median age (56.1 vs. 60 years) in our cohort of patients probably contributed to the better prognosis.

Multivariate analysis showed that the predictors of death were age and time elapsed on IST, in line with previous studies. Age is widely associated with COVID-19 severity and death in KT recipients [30, 31] as well as in the general population [32]. The Centers for Disease Control (CDC) claims that 8 out of 10 COVID-19 deaths in the U.S. occurred in adults over 65 and that the risk of hospitalization and death increases enormously with age [33].

The effect of immunosuppression is still controversial in KT recipients [34]. Immunosuppression is known to dysregulate innate and adaptive immunity, exposing the patients to severe infections. On the other hand, severe COVID-19 infection has been associated with a dysregulated inflammatory response (IL-6, IL-1, and chemokines) leading to ARDS and sepsis. The new insights support a promising role of immunosuppressants (i.e., tocilizumab, steroid) in tempering the immune response of patients with severe manifestations of COVID-19 [35].

Lastly, we report a short-term good graft function in patients who survived COVID-19. These data indicate a stable early graft function (sCr and 24-hour proteinuria) in outpatients who were not hospitalized. Conversely, hospitalized KT recipients had a statistically significant improvement in renal function. As stated also by Dacina et al. [5], we speculate that lower sCr after SARS-CoV-2 is due to the minimization or withdrawn of CNI, a 'drug holiday' apparently without dire consequences in terms of graft rejection.

Finally, the limitations of the study should be enumerated. It is a retrospective study, with a small sample size and a short follow-up after COVID-19. The small number of patients and the short observation period may have reduced the probability to observe an underlying difference between these two groups.

Long-term follow-up is required to verify if the early improvement of kidney function after COVID-19 is maintained in the survivors. Furthermore, we cannot exclude that, in some cases, the reduction of IST occurred with a short delay after the diagnosis of COVID-19; however, all patients with symptoms underwent nasopharyngeal swabs as fast as possible in an ambulatory setting.

## Conclusion

In our cohort of patients, the reduction of immunosuppression did not decrease the risk of severe COVID-19 or death. COVID-19 was associated with hospitalization (42%), graft failure (2.2%), IgA glomerulonephritis (2.2%) and death (17.8%). Age and time elapsed from kidney transplantation were independent predictors of death in our patients. Short-term follow-up after COVID-19 showed an excellent graft function in most survivors. Primary infection or vaccination did not exclude the risk of SARS-CoV-2 infection in KT recipients.

### **Authorship credit**

Conception: Gaetano Alfano and Francesca Damiano

Collection of data: Camilla Ferri, Francesco Giaroni, Andrea Melluso, Martina Montani, Niccolò Morisi, Lorenzo Tei, Jessica Plessi

Analysis and interpretation of data: Gaetano Alfano, Francesco Giaroni, Francesca Damiano

Drafting the article: Gaetano Alfano, Francesco Fontana, Silvia Giovanella, Giulia Ligabue, Giacomo Mori

Intellectual Contribution: Francesco Fontana Gianni Cappelli, Giovanni Guaraldi

Revising the article: Gianni Cappelli, Giovanni Guaraldi

Approval of the version to be published: all authors

### **Acknowledgments**

Special thanks are due to Marco Ballestri, Elisabetta Ascione, Roberto Pulizzi and Francesca Facchini, skilled and experienced nephrologists involved in the “Kidney Transplant Program”, and to Laura Bonaretti and all nurses of the “Kidney Transplantation Outpatient Clinic” at the University Hospital of Modena for their precious support in managing KT recipients.

## BIBLIOGRAPHY

1. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584:430-436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
2. Khairallah P, Aggarwal N, Awan AA, et al. The impact of COVID-19 on kidney transplantation and the kidney transplant recipient – One year into the pandemic. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2021; 34:612–621. <https://doi.org/10.1111/tri.13840>
3. Caillard S, Chavarot N, Francois H, et al. Is COVID-19 infection more severe in kidney transplant recipients? *Am J Transplant* 2021; 21:1295-1303. <https://doi.org/10.1111/ajt.16424>
4. Fisher AM, Schlauch D, Mulloy M, et al. Outcomes of COVID-19 in hospitalized solid organ transplant recipients compared to a matched cohort of non-transplant patients at a national healthcare system in the United States. *Clin Transplant* 2021; 35. <https://doi.org/10.1111/ctr.14216>
5. Elec AD, Oltean M, Goldis P, et al. COVID-19 after kidney transplantation: Early outcomes and renal function following antiviral treatment. *Int J Infect Dis* 2021; 104:426-432. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.023>
6. Bajpai D, Deb S, Bose S, et al. Recovery of kidney function after AKI due to COVID-19 in kidney transplant recipients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2021. <https://doi.org/10.1111/tri.13886>
7. Alfano G, Giovanella S, Fontana F, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19: a single-center experience. *G Ital Nefrol* 2021; 38(5): 38-05-2021-02. <https://giornaleitalianodinefrologia.it/2021/10/38-05-2021-02/>
8. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al. Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2021; 99:1487-1489. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.014>
9. Alfano G, Fontana F, Mori G, et al. Seroconversion after COVID-19 vaccine in a dialysis patient on immunosuppressants. *Clin Kidney J* 2021. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab065>
10. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2021; 325:2204. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7489>
11. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int* 2021; 99:1498-1500. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.005>
12. Caillard S, Chavarot N, Bertrand D, et al. Occurrence of severe COVID-19 in vaccinated transplant patients. *Kidney Int* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.011>
13. Tsalouchos A, Salvadori M. La pandemia del nuovo coronavirus 2019 ed il trapianto renale. *G Clin Nefrol E Dialisi* 2020; 32:60-63. <https://doi.org/10.33393/gcnd.2020.2133>
14. Maggiore U, Abramowicz D, Crespo M, et al. How should I manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19? An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35:899-904. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa130>
15. Myint PK, Carter B, Barlow-Pay F, et al. Routine use of immunosuppressants is associated with mortality in hospitalised patients with COVID-19. *Ther Adv Drug Saf* 2021; 12:2042098620985690. <https://doi.org/10.1177/2042098620985690>
16. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL): 2021.
17. Mappa Coronavirus. <https://mappa.protezionecivile.gov.it/it/mappe-emergenze/mappe-coronavirus> (accessed 5 Jun 2021).
18. COVID-19 Map. In: Johns Hopkins Coronavirus Resour. Cent. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed 1 Nov 2021).
19. Pérez-Sáez MJ, Blasco M, Redondo-Pachón D, et al. Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transplant* 2020; 20(11):3182-3190. <https://doi.org/10.1111/ajt.16192>
20. Aziz H, Lashkari N, Yoon YC, et al. Effects of Coronavirus Disease 2019 on Solid Organ Transplantation. *Transplant Proc* 2020; 52:2642-2653. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.09.006>
21. Coll E, Fernández-Ruiz M, Sánchez-Álvarez JE, et al. COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am J Transplant* 2021; 21:1825-1837. <https://doi.org/10.1111/ajt.16369>
22. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>
23. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant* 2020; 20:1849-1858. <https://doi.org/10.1111/ajt.15929>
24. Bossini N, Alberici F, Delbarba E, et al. Kidney transplant patients with SARS-CoV-2 infection:

- the brescia renal COVID task force experience. *Am J Transplant* 2020. <https://doi.org/10.1111/ajt.16176>
25. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant* 2020; 20:3140-3148. <https://doi.org/10.1111/ajt.16185>
  26. Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2020. <https://doi.org/10.1111/ajt.15967>
  27. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int* 2020; 98:1540-1548. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.006>
  28. Gérard A, Romani S, Fresse A, et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapies* 2020; 75:371-379. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.002>
  29. Izcovich A, Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, et al. Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine, and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.20232876>
  30. Coll E, Fernández-Ruiz M, Sánchez-Álvarez JE, et al. COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am J Transplant* 2021; 21:1825-1837. <https://doi.org/10.1111/ajt.16369>
  31. Oto OA, Ozturk S, Turgutalp K, et al. Predicting the outcome of COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *BMC Nephrol* 2021; 22:100. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02299-w>
  32. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol* 2020; 35:1123-1138. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00698-1>
  33. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 and Your Health. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/older-adults.html> (accessed 27 May 2021).
  34. Chavarot N, Gueguen J, Bonnet G, et al. COVID-19 severity in kidney transplant recipients is similar to nontransplant patients with similar comorbidities. *Am J Transplant* 2021; 21:1285-1294. <https://doi.org/10.1111/ajt.16416>
  35. Pérez-Sáez MJ, Blasco M, Redondo-Pachón D, et al. Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transplant* 2020; 20:3182-3190. <https://doi.org/10.1111/ajt.16192>

## Valutazione psicologica del paziente in trattamento dialitico cronico: comparazione tra tecniche sostitutive domiciliari e ospedaliere

### Articoli originali

**Francesca Manari<sup>1</sup>, Lorenzo Di Liberato<sup>2</sup>, Mario Bonomini<sup>1</sup>**

1 Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi G. D'Annunzio di Chieti-Pescara, UOC Clinica Nefrologica, P.O. SS. Annunziata, Chieti, Italia  
2 UOSD Dialisi, P.O. SS. Annunziata, Chieti, Italia



Francesca Manari

**Corrispondenza a:**

Francesca Manari  
Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento  
Università degli Studi G. D'Annunzio  
Via dei Vestini, 66100 Chieti  
Tel. 3208861478  
E-mail: <mailto:francesca.manari@unich.it>

#### ABSTRACT

Il lavoro dello psicologo presente all'interno della Clinica Nefrologica e Dialisi dell'Ospedale SS. Annunziata di Chieti inizia sin dalle prime fasi della scoperta della malattia renale cronica, prosegue nella fase pre-dialitica e nell'avviamento alla terapia renale sostitutiva. L'intervento psicologico ha lo scopo di fornire supporto psicologico ai pazienti che si trovino ad affrontare una malattia organica cronica e ai loro caregiver, nonché di realizzare interventi di rilevazione di bisogni e sostegno al personale sanitario costantemente esposto a pazienti cronici.

Il vissuto percettivo ed emotivo nei confronti della dialisi sembra differenziarsi in base alle molteplici tipologie di terapia: emodialitica ospedaliera e domiciliare, e peritoneale. I differenti vissuti emotivi e percettivi sembrano delinearsi a partire dalla fase di preparazione alla dialisi e sembrano influenzare il processo di accettazione ed adattamento alla malattia e alla terapia.

**PAROLE CHIAVE:** psicologia, nefrologia, dialisi, intervento psicologico, pre-dialisi

## Introduzione

La possibilità, nel campo delle nuove terapie, di migliorare la prognosi e prolungare la sopravvivenza dei pazienti sembra aumentare l'incidenza delle malattie croniche. Esse sottolineano i bisogni assistenziali dei pazienti, dei familiari coinvolti nella gestione delle cure e del personale sanitario. Le nefropatie rappresentano una delle principali malattie croniche in cui si evidenzia un forte impatto sociale, da ricondurre all'elevato numero di pazienti che ne soffre e alla progressione della malattia fino alla dialisi [1].

La malattia renale cronica (chronic kidney disease, CKD) e il conseguente trattamento dialitico comportano significative ripercussioni psicologiche sul paziente, sui familiari e sul personale sanitario di riferimento [2].

Gli aspetti psicologici derivanti dalla condizione di cronicità della malattia renale pongono l'esigenza di inserire la figura dello psicologo all'interno dell'equipe curante dell'Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi. Il fine è quello di garantire la possibilità di un supporto specifico e professionale al paziente nelle diverse fasi che caratterizzano la malattia, ai familiari e al personale sanitario [3].

Il lavoro clinico condotto dal 2018 ad oggi presso l'Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Clinicizzato SS. Annunziata di Chieti ha come obiettivo quello di porre le basi per creare un modello di cura integrato in cui rientri la dimensione medica, ma anche emotivo-affettiva, cognitiva e sociale del paziente con CKD e quindi del relativo contesto di cura.

Questa collaborazione tra nefrologia e psicologia mira alla creazione di uno spazio per aiutare il malato cronico nel processo di accettazione dei limiti derivanti dalla malattia, rispetto al precedente stile di vita [4].

La presa in carico globale del paziente consente di occuparsi degli aspetti psicologico-relazionali e dei comportamenti collegati al trattamento dialitico cronico, componente essenziale nel favorire livelli di adattamento avanzati e nel mantenimento di una buona compliance [1,3].

## Progetto di ricerca

Sulla base delle considerazioni esposte è stato sviluppato il progetto di ricerca "Analisi psicologica nel paziente nefropatico cronico" presso l'Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Clinicizzato SS. Annunziata di Chieti. Specifico oggetto di studio la valutazione psicologica del paziente in trattamento dialitico cronico, con comparazione tra tecniche sostitutive domiciliari e ospedaliere.

Il lavoro dello psicologo inizia sin dalle prime fasi della CKD, proseguendo nella fase pre-dialitica e nell'avviamento alla terapia renale sostitutiva. La presenza dello psicologo accanto al nefrologo consente al paziente di individuare un punto di riferimento emotivo costante che può essere preso in considerazione a prescindere dalla scelta della metodica dialitica. Lo psicologo, infatti, affianca e accompagna il paziente in dialisi peritoneale, il paziente in emodialisi domiciliare e ospedaliera. Si occupa della preparazione psicologica al trapianto e dell'elaborazione del post trapianto e di supportare i pazienti in regime di ricovero con particolari difficoltà psicologiche in riferimento alla scoperta della malattia. L'obiettivo principale, perseguito in stretta collaborazione con il personale medico, è quello di fornire supporto psicologico ai pazienti che si trovino ad affrontare una malattia organica cronica e ai loro caregiver, nonché di realizzare interventi di rilevazione di bisogni e supporto al personale sanitario costantemente esposto a pazienti cronici [3].

## Attività clinica

L'attività clinica psicologica si è concentrata sulle diverse fasi nel percorso della malattia del paziente nefropatico: dalla scoperta della patologia, alla preparazione della dialisi, la dialisi, il pre- e post-trapianto.

### Pre-dialisi

Nel momento in cui si assiste ad un peggioramento della malattia renale e si accerta l'irreversibilità della CKD negli stadi 4-5 il paziente viene inserito nell'ambulatorio di pre-dialisi, come previsto dal Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione integrata della CKD. In questa fase viene comunicata al paziente e ai familiari la necessità di programmare un trattamento sostitutivo della funzione renale. Il programma informativo, educativo e supportivo consente di accompagnare il paziente e favorire quindi il processo di adattamento psicologico ed emotivo alla malattia. Il tipo di lavoro condotto prevede l'affiancamento dello psicologo al nefrologo durante la fase pre-dialitica all'interno dell'attività clinica ambulatoriale. Ciò favorisce da parte del paziente il riconoscimento dello psicologo sin dall'inizio come figura di riferimento nel caso di difficoltà legate alla gestione e all'accettazione della malattia e della terapia dialitica. Così facendo è possibile individuare e contenere eventuali reazioni di rifiuto e accogliere reazioni emotive particolarmente intense al momento della comunicazione dell'inizio della dialisi, aprendo l'ascolto del paziente non solo ad aspetti medici ma anche alle aspettative e motivazioni legate alla metodica scelta [3]. Il percorso di accompagnamento psicologico diventa un supporto costantemente presente e ricercato dai pazienti [5,6].

Il paziente viene in seguito informato riguardo le possibili metodiche sostitutive della funzione renale, dialitiche ospedaliere o domiciliari, e il trapianto renale da vivente pre-emptive. Segue un periodo di riflessione ed elaborazione delle immagini acquisite, in cui l'intervento psicologico risulta fondamentale nell'accettazione dei cambiamenti e nell'adattamento, attraverso una serie di colloqui rivolti individualmente al paziente o in presenza dei familiari. Questo approccio consente una buona aderenza terapeutica, ingrediente indispensabile affinché il paziente segua le prescrizioni necessarie a migliorare la qualità di vita [7]. Successivamente l'equipe si occupa di verificare le conoscenze acquisite dal paziente e di chiarire eventuali dubbi e paure. La condivisione della scelta è significativa per una buona motivazione e collaborazione del paziente nel percorso terapeutico.

La valutazione psicologica del paziente attivata in questa fase comprende l'esame della personalità, del senso di autoefficacia, del Locus of Control, e delle strategie di coping e meccanismi di difesa messi in atto rispetto alla cronicità della malattia. In base alla valutazione emersa, caratterizzata da colloqui e somministrazione di test, si procede nel definire il tipo di intervento, i tempi e le modalità di un percorso psicologico che, se avviato in una fase preliminare della terapia dialitica, favorisce l'avvio di un processo di adattamento psicologico, condizione sine qua non per il mantenimento del benessere psico-fisico del paziente nella fase successiva. La presenza dello psicologo durante questa fase ha consentito inoltre l'individuazione di situazioni di non aderenza alla terapia e difficoltà nel seguire costantemente le restrizioni dietetiche, rivelando così la necessità di lavorare sui sintomi di negazione alla malattia e disadattamento [3].

### Il trattamento dialitico

Nella presa in carico dei pazienti sottoposti a trattamento dialitico sono emersi disturbi ansiosi, stati depressivi, vissuti somatici, disturbi del sonno e disturbi sessuali. Il lavoro psicologico prevede il sostegno psicologico del paziente, il coinvolgimento dei familiari e un empowerment dei livelli di compliance alla terapia, caratterizzata anche da un controllo dell'assunzione dei liquidi che incide sul peso interdialitico.

Migliorare l'aderenza alla terapia consente, come vantaggio secondario, il miglioramento dello stile di vita e della qualità di vita legata alla salute del paziente [8]. È emerso come l'inserimento dei colloqui psicologici durante la fase pre-dialitica favorirebbe la presa in carico psicologica e lo svolgimento dei colloqui nella fase dialitica, preferibilmente condotti in uno spazio ambulatoriale che possa garantire la necessaria riservatezza.

### Trapianto

Nella presa in carico di un paziente nefropatico dializzato non può mancare la preparazione psicologica all'evento trapianto. L'incorporazione nel proprio corpo di una parte del sé-corporeo di un altro individuo mette in luce un diverso aspetto della dipendenza rispetto a quello correlato alla macchina della dialisi.

Forte è la connessione tra la possibilità di vita del paziente e la morte dell'altro (il donatore) nonché l'angoscia suscitata dal processo di incorporazione-integrazione psico-fisica di un organo altrui, un organo in grado di dare la vita in cambio di una esperienza di lutto per qualcun altro (la perdita di un organo per il donatore vivente o la morte di un'altra persona, nel caso di un trapianto da cadavere) [9,10].

Nella fase di pre-dialisi è importante prospettare al paziente l'opportunità di effettuare un trapianto renale da vivente pre-emptive, ossia precedente al trattamento dialitico (legge n. 328 del 10/06/2019). Una buona fase informativa, che consideri i vantaggi e i rischi per il ricevente e per il donatore, sembra favorire la comprensione e aumentare la probabilità di accettazione del trapianto. Il trapianto segna la via d'uscita alternativa alla dialisi e alla morte, ma richiede la presenza di un donatore che si offre per il bene del paziente.

Nel caso del trapianto eseguito su donatore vivente, è importante considerare come questo rappresenti per i pazienti l'opportunità di evitare la dialisi. Risulta significativo in questa fase coinvolgere i familiari, aiutarli e guidarli nel processo di elaborazione dell'intervento, accogliendo paure, dubbi ed incertezze. I fattori importanti da considerare nella valutazione psicologica del donatore e del ricevente, che possono influire sui processi decisionali della donazione, riguardano: fattori cognitivi, struttura di personalità, qualità delle relazioni familiari e sociali, motivazione e aspettative. È stato creato inoltre un servizio per la valutazione psicologica dei donatori nei casi di trapianto da donatore vivente, al fine di creare un protocollo di follow-up di questi pazienti anche dal punto di vista psicologico.

Le visite psicologiche (anamnesi e colloquio psicologico), i controlli, i percorsi di sostegno attivati e i colloqui con i familiari hanno coinvolto 146 persone, di cui 27 in percorsi strutturati.

### **Attività di ricerca**

Nonostante la consapevolezza delle molteplici strade da percorrere nell'indagine psicologica delle malattie renali, l'interesse preliminare è stato rivolto alla rilevazione del disagio psico-emotivo nei pazienti affetti da CKD stadio 5.

L'attività di ricerca ha coinvolto 72 pazienti, in pre-dialisi, trattamento dialitico, e portatori di trapianto renale. Le caratteristiche demografiche della popolazione oggetto di studio sono riportate nella Tabella I.

I dati sono espressi come valore assoluto, percentuale, o medie  $\pm$  deviazione standard.

<b>Numero totale pazienti</b>	72
<b>Sesso</b>	37 femmine (51%), 35 maschi (49%)
<b>Età</b>	12-88 anni (55.6 ± 16.8)
<b>Professione</b>	14 pensionati (19%), 58 in età lavorativa (81%)
<b>Situazione familiare</b>	29 vivono con coniuge/convivente 29 vivono con il proprio nucleo familiare 7 vivono da solitudine 7 vivono con altri parenti
<b>Numero pazienti dializzati</b>	45
<b>Età di esordio malattia (range)</b>	1 anno-81 anni
<b>Anzianità dialitica (mesi)</b>	3-228
<b>Numero pazienti trapiantati</b>	15
<b>Anzianità trapianto (mesi)</b>	6-204
<b>Numero pazienti pre-dialisi</b>	12

**Tabella I: Caratteristiche demografiche della popolazione di studio**

Lo studio si è avvalso dell'utilizzo di questionari autosomministrati, costruiti in modo specifico per indagare l'impatto dell'inserimento della figura dello psicologo nel presente contesto e la qualità di vita dei pazienti, in due differenti tempi di somministrazione (Tabella II).

Test di valutazione psicologica	Tempo di somministrazione
a) Questionario anonimo di valutazione delle aspettative	Zero – dopo 9 mesi
b) SF- 12 Questionario sullo stato di salute	Zero – dopo 9 mesi

**Tabella II: Strumenti di valutazione psicologica impiegati**

**a) Questionario anonimo di valutazione delle aspettative**

Per aspettativa si intende la qualità dell'intervento che ci si attende dall'inserimento della figura dello psicologo e dai cambiamenti attesi nel contesto di riferimento. I presenti questionari avevano lo scopo di indagare il livello di aspettative prima e dopo l'intervento psicologico. Ogni soggetto doveva indicare su una scala Likert a cinque punti (dove 1 era "molto d'accordo" e 5 "per niente d'accordo") il suo grado di accordo/disaccordo con sette affermazioni riguardanti la figura dello psicologo in un'Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi (Tabella III). Alla luce delle sette domande e dei gradi di risposta, la Figura 1 riporta i cambiamenti significativi nel tempo, dall'inizio del progetto al termine dello stesso.

	Molto D'accordo	Abbastanza d'accordo	D'accordo	Poco d'accordo	Per niente d'accordo
È necessario inserire la figura dello psicologo all'interno dell'equipe curante dell'Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi.	1	2	3	4	5
Il supporto psicologico può essere utile anche ai familiari dei pazienti.	1	2	3	4	5
Il supporto psicologico può essere utile anche al personale medico ed infermieristico.	1	2	3	4	5
Fondamentale è la possibilità di parlare con lo psicologo nella fase pre-dialisi.	1	2	3	4	5
L'impatto psicologico della dialisi influenza la terapia dialitica.	1	2	3	4	5
Lo psicologo può aiutare ad affrontare il percorso pre- e post-trapianto.	1	2	3	4	5
Il supporto psicologico può favorire l'accettazione e l'adattamento alla terapia dialitica.	1	2	3	4	5

**Tabella III: Quesiti del questionario di valutazione delle aspettative**

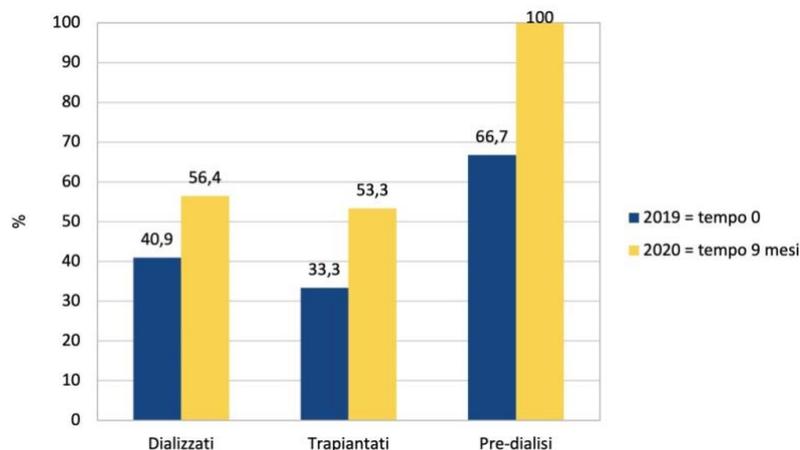


Figura 1: Percentuali a confronto sull'importanza della figura dello psicologo in Nefrologia e Dialisi

### b) SF-12 questionario generale sulla salute

Pubblicato per la prima volta nel 1995 come parte del Medical Outcome Study (MOS), il SF-12 è composto da 12 "item" (ricavati dai 36 del questionario originale SF-36) che producono due misure relative a due diversi aspetti della salute: salute fisica (PCS-12) e salute mentale (MCS-12). L'SF-12 è formato da 4 scale (funzionamento fisico, ruolo e salute fisica, ruolo e stato emotivo, salute mentale) misurate da 2 item ciascuna e da 4 scale misurate ognuna da un item (dolore fisico, vitalità, attività sociali e salute in generale). Al soggetto viene chiesto di rispondere su come si sente e su come riesce a svolgere le attività consuete, valutando la giornata in cui compila il questionario e le 4 settimane precedenti. Esempi di item del questionario sono: "La sua salute la limita attualmente nello svolgimento di attività di moderato impegno fisico, come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare a bocce, fare un giro in bicicletta?"; nelle ultime 4 settimane, a causa del suo stato emotivo, ha reso meno di quanto avrebbe voluto?; nelle ultime 4 settimane, per quanto tempo si è sentito calmo e sereno?". Ciò che è emerso è una riduzione della percentuale della categoria più bassa (peggiore percezione di salute fisica), con un aumento dei valori di PCS-12 (migliore percezione di salute fisica) nel tempo (Figura 2). In figura 2 è rappresentata per ogni classe di PCS-12, la percentuale di soggetti che hanno riferito di non avere nessuna limitazione a svolgere attività di moderato impegno fisico. Tale comportamento sembra riflettere l'impatto dell'intervento psicologico sul benessere fisico dei pazienti e la percezione che essi associano alle loro limitazioni dal punto di vista fisico.

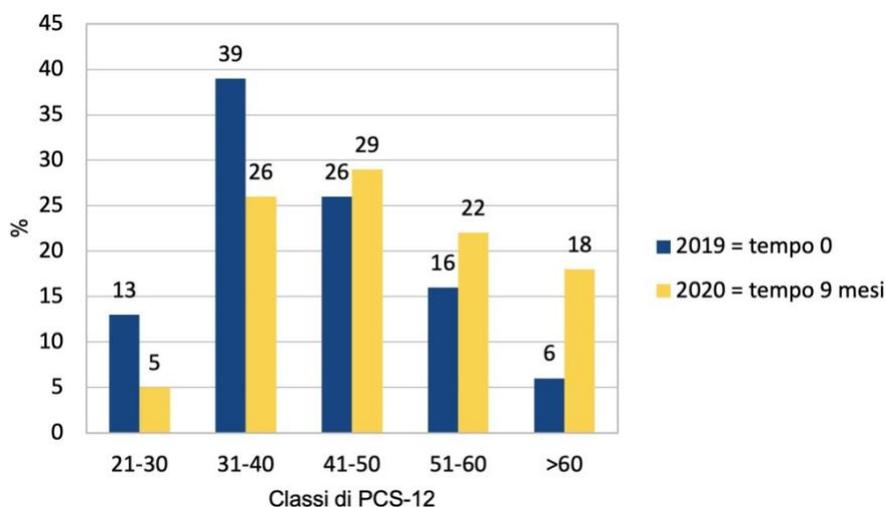
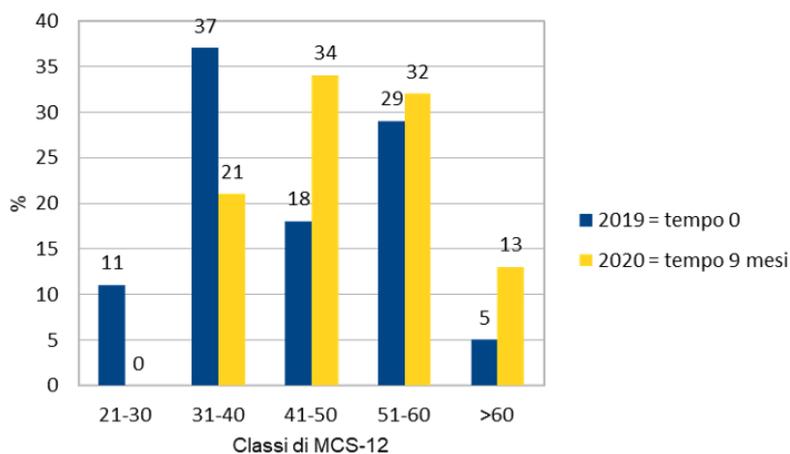


Figura 2: Confronto tra le percentuali di casi in ogni classe di PCS-12 nel tempo

Nel confrontare nel tempo le risposte che indicano il livello di salute psicologica percepita dai soggetti è emerso un aumento di rispondenti “sempre o quasi sempre” in accordo ai livelli di MCS-12: si passa dallo 0% della categoria più bassa (peggior percezione di salute mentale) al 13% di quella con valori di MCS-12 maggiori (migliore percezione di salute mentale) (Fig. 3). In figura 3 è stata tabulata, per ogni categoria di MCS-12, la percentuale di soggetti che hanno riferito di essere sempre o quasi sempre calmi e sereni. Tale comportamento sembra riflettere l’impatto dell’intervento psicologico sul benessere psicofisico dei pazienti e la percezione che essi associano ai loro stati mentali.



**Figura 3: Confronto tra le percentuali di casi in ogni classe di MCS-12 nel tempo**

## Discussione

L’inizio della dialisi espone il paziente affetto da CKD ad un’esperienza impattante dal punto di vista cognitivo-emotivo, ad uno stravolgimento dei ritmi di vita e uno sconvolgimento delle risorse personali, dei legami affettivi e dei progetti per il futuro.

L’attività psicologica specialistica si è inserita all’interno dell’equipe medica e infermieristica attraverso la strutturazione di forme di intervento rivolte a diverse tipologie di utenti: paziente nefropatico o dializzato, paziente trapiantato, familiari, equipe curante.

### Paziente nefropatico o dializzato

L’attenzione psicologica al paziente nefropatico o dializzato verte sugli inevitabili vissuti percepiti dal paziente rispetto alla patologia cronica di cui è affetto e alla sua stessa diagnosi, alle inevitabili modificazioni della qualità della vita e alla irreversibilità di una condizione di salute. Il vissuto percettivo ed emotivo nei confronti della dialisi sembra differenziarsi in base alle molteplici tipologie di terapia: emodialitica, ospedaliera o domiciliare, e peritoneale.

I differenti vissuti emotivi e percettivi, riscontrabili attraverso un’analisi qualitativa proveniente dai colloqui clinici, sembrano delinearli a partire dalla fase di preparazione alla dialisi. Nella scelta del trattamento dialitico, esplorata nella fase di pre-dialisi, emerge con forza, quando possibile, la preferenza della dialisi peritoneale, la quale consente la conservazione di una forma di autonomia e di controllo, la possibilità di dializzare nella propria abitazione, maggiore flessibilità e minori complicazioni nella gestione del lavoro, con conseguenti minori ripercussioni sul contesto familiare. Di contro, è emersa una certa ansia nei pazienti, rivolta al training per la sua applicazione. Le tecniche dialitiche domiciliari, come la dialisi peritoneale e l’emodialisi domiciliare, consentono di contenere

alcuni stati di ansia legati al tempo, favorendo una certa quota di flessibilità al paziente nella gestione della terapia. La sensazione di maggiore libertà e autonomia può facilitare l'adattamento e l'aderenza terapeutica da un lato, dall'altro può sviluppare aspetti di chiusura, di solitudine e di onnipotenza terapeutica che mettono a rischio una buona presa in carico del paziente e quindi una buona compliance. Inoltre, le terapie domiciliari richiedono uno sguardo attento alle dinamiche relazionali alla base dei rapporti di cura e interventi mirati alla preparazione dei partner che si occupano della cura dei pazienti, alla comunicazione tra operatori sanitari e familiari dei pazienti, e alle dinamiche relazionali nella diade membro della famiglia-paziente.

Nel caso specifico dell'Unità Operativa sede del progetto, la preparazione di un personale specializzato e la presa in carico globale del paziente costituiscono elementi fondamentali per l'acquisizione di un saper fare nella gestione della malattia e della cura e un livello di autonomia che presenta buone possibilità di riduzione e risoluzione dello stato di ansia anticipatoria presentato dai pazienti e dai loro familiari.

Nei pazienti in emodialisi ospedaliera il senso di costrizione, di non scelta e di rassegnazione è spesso dominante. Il trattamento sostitutivo eseguito in regime ospedaliero avviene tre volte a settimana e ha una durata media di quattro ore. Inevitabilmente ciò comporta una modificazione soggettiva del tempo, con soventi vissuti conflittuali verso una cura necessaria per vivere ma, allo stesso tempo, responsabile di una perdita della propria vita. Il ritmo della dialisi, lento e ripetitivo, richiede quindi una riorganizzazione del tempo a disposizione [3].

### Familiari

L'attenzione psicologica rivolta ai familiari pone in luce come la costante gestione del paziente dal punto di vista sia fisico che emotivo esponga questi caregiver a diverse difficoltà: il pericolo di isolamento sociale, la minaccia del futuro, scarsi livelli di adattamento. Nei casi in cui l'impegno richiesto al caregiver risulti maggiore rispetto alle risorse presenti può emergere uno stato di disagio che si manifesta in un aumento del livello di stress e ansia, in situazioni conflittuali, movimenti regressivi, e talvolta stati di dipendenza, soprattutto tra coniugi, anche a livello simbiotico [11].

L'angoscia della dipendenza (dalla macchina e/o dal trattamento); l'ansia per la perdita del proprio status sociale, lavorativo e familiare; il vissuto di cambiamento dell'immagine di sé e del proprio schema corporeo; il senso di morte di parti di sé e la paura di morire, sono tra le difficoltà psicologiche più comuni nei pazienti in dialisi [12, 13].

### **Considerazioni finali**

In base ai risultati esposti è doveroso sottolineare l'importanza e il valore del lavoro psicologico nell'ambito delle malattie renali croniche. I malati cronici, che vivono continue perdite ed esperienze di lutto, necessitano costantemente di ritrovarsi e di ri-significarsi nell'incontro con qualcuno che sappia ascoltare, soprattutto dalla fase pre-dialisi.

L'analisi presentata sui vissuti percettivi ed emotivi dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica terminale nei confronti della dialisi e la reazione all'emodialisi ospedaliera, emodialisi domiciliare e peritoneale, rappresenta il punto di partenza nel disegno di un modello di assistenza psicologica da applicare nella comune pratica nefrologica. Questo modello organizzativo, educativo ed informativo consente di mantenere una continuità comunicativa e relazionale del paziente con il nefrologo e lo psicologo ed una continuità comunicativa e relazionale con il contesto familiare di riferimento per tutto il ciclo del trattamento sostitutivo della funzione renale (pre-dialisi, dialisi, trapianto).

Alla luce dei risultati statisticamente elaborati è emerso un miglioramento generale del grado di accordo riguardo l'importanza della figura dello psicologo nei reparti di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale SS. Annunziata di Chieti, in particolare per la categoria dei pazienti in fase pre-dialitica. Inoltre, dai risultati è possibile riscontrare una migliore percezione della salute mentale e fisica da parte di tutti i pazienti dopo la presa in carico e l'intervento psicologico.

L'attività clinica psicologica rivolta al paziente e ai familiari ha consentito il raggiungimento di vari obiettivi, tra cui il sostegno del paziente e dei suoi familiari nel processo di adattamento alla malattia e alla terapia, la possibilità di contenere la ricaduta negativa su outcome assistenziali e nei costi derivanti dal disagio e lo stress, l'applicazione di strategie di empowerment agli utenti al fine di migliorare l'autogestione post ricovero e l'opportunità di sostenere le difficoltà vissute dall'equipe curante, allo scopo di garantire e salvaguardare anche la relazione con il paziente.

Alla base dell'eziologia e lo sviluppo della patologia renale cronica è importante considerare l'integrazione di aspetti fisiologici, psicologici e sociali. Pertanto, un intervento psicologico strutturato con i pazienti affetti da insufficienza renale cronica può favorire la riduzione del distress emotivo, la gestione della sintomatologia ansiosa e depressiva, e migliorare quindi la percezione della qualità della vita connessa alla salute. Si evidenzia come depressione, ansia e supporto sociale percepito abbiano un impatto sulla qualità di vita e sull'evoluzione di diverse patologie croniche [3].

## BIBLIOGRAFIA

1. Boaretti C, Trabucco T, Rugiu C, et al. Dialysis, adaptation, quality of life, and family support. *G Ital Nefrol* 2006 Jul-Aug; 23(4):415-23. [https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/storico/2006/gin\\_4\\_2006/415-Boaretti-423.pdf](https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/storico/2006/gin_4_2006/415-Boaretti-423.pdf)
2. Ripamonti CA, Clerici C. *Psicologia e Salute, introduzione alla psicologia clinica in ambiente sanitario*. Il Mulino (Bologna): 2008.
3. Ratti MM, Delli Zotti GB, Spotti D, Sarno L. L'inserimento della figura dello psicologo all'interno dell'unità operativa di Nefrologia-Dialisi-Ipertensione. *G Ital Nefrol* 2014; 31(5). [https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/GIN\\_A31V5\\_00196\\_8.pdf](https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/GIN_A31V5_00196_8.pdf)
4. Niu SF, Li IC. Quality of life of patients having renal replacement therapy. *J Advanced Nursing* 2005; 51(1):15-21.
5. Trabucco G, Magagnotti MG. In: *Emodialisi e bisogni psicologici. Un modello "integrato" di risposta assistenziale*. Ed. SES (Napoli): 2005, pp. 27-54.
6. Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Rabindranath KS, Strippoli GFM, Psychosocial interventions for preventing and treating depression in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12(12):CD004542. <https://doi.org/10.1002/14651858>
7. Auneau-Enjalbert L, Hardouin JB, Blanchin M, Giral M, Morelon E, Cassuto E, Meurette A, Sébille V. Comparison of longitudinal quality of life outcomes in preemptive and dialyzed patients on waiting list for kidney transplantation. *Qual Life Res* 2020; 29(4):959-970. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02372-w>
8. *Dialisi e qualità di vita. Atti XII Convegno Nazionale di Dialisi Peritoneale*. Palermo, 2003.
9. Trabucco G. *Emodialisi e bisogni psicologici – Aspetti teorici, problemi psicologico-clinici*. In: Ferretti R, Gentili MV. *Quaderni di Psico-in. Modelli di intervento dello psicologo in ospedale, confronto di esperienze*. 2005.
10. Nesci DA, Ferro FM., Russo A, Tazza L, Luciani G. *Prime esperienze di gruppo in un Centro di Emodialisi*. In: *Problemi psicologici e relazionali dei Centri Dialisi*. Edizioni Milano: 1989, pp. 73-76.
11. Gilbertson EL, Krishnasamy R, Foote C, Kennard AL, Jardine MJ, Gray NA. Burden of care and quality of life among caregivers for adults receiving maintenance dialysis: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2019; 73(3):332-343. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.09.006>
12. Bazzurri F, Troiano G, Cartocci A, Nante N. *Emodialisi e assistenza infermieristica: uno studio pilota sulla qualità percepita dal paziente*. *G Ital Nefrol* 2021; 38(4):38-04-2021-09. <https://giornaleitalianodinefrologia.it/2021/08/38-04-2021-09/>
13. Khan WA, Ali SK, Prasad S, Deshpande A, Khanam S, Ray DS. A comparative study of psychosocial determinants and mental well-being in chronic kidney disease patients: a closer look. *Ind Psychiatry J* 2019; 28(1):63-67. [https://doi.org/10.4103/ipj.ipj\\_23\\_19](https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_23_19)

## Insufficienza respiratoria grave nei pazienti con polmonite SARS-CoV-2 in trattamento emodialitico cronico: prevalenza e fattori associati. Esperienza dell'ospedale Cardarelli di Napoli

### In Depth Review

Valerio Bertino<sup>1</sup>, Olga Credendino<sup>1</sup>, Livia Sorrentino<sup>1</sup>, Pietro Alinei<sup>1</sup>, Deborah Avino<sup>1</sup>, Marianna Bencivenga<sup>1</sup>, Claudia Coppola<sup>1</sup>, Marco Del Prete<sup>1</sup>, Tito Di Muro<sup>1</sup>, Ciriana Evangelista<sup>1</sup>, Paolo Giannattasio<sup>1</sup>, MariaRosaria Iannuzzi<sup>1</sup>, Giacomo Lus<sup>1</sup>, Raffaele Meo<sup>1</sup>, Davide Stellato<sup>1</sup>, Francesca Iacobellis<sup>2</sup>, Luigia Romano<sup>2</sup>, Valentina De Angelis<sup>3</sup>, Margherita Perrotta<sup>4</sup>, Silvio Borrelli<sup>4</sup>



Valerio Bertino

- 1 Unità di Nefrologia dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Antonio Cardarelli", Napoli, Italia
- 2 Dipartimento di Radiologia Generale e di Urgenza dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Antonio Cardarelli", Napoli, Italia
- 3 Servizio di Radiologia "N.S. di Lourdes" Massa di Somma (Napoli), Italia
- 4 Unità di Nefrologia dell'Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia

#### Corrispondenza a:

Valerio Bertino  
UO Nefrologia e Dialisi, AORN Cardarelli di Napoli  
Via A.Cardarelli, 9  
80131 – Napoli  
E-mail: valeribertino@gmail.com

#### ABSTRACT

**Background:** La sindrome da insufficienza respiratoria acuta da SARS-CoV-2 è associata ad un'elevata mortalità, ma pochi dati sono attualmente disponibili per i pazienti in trattamento emodialitico cronico.

**Metodi:** Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva allo scopo di valutare la comparsa di acute respiratory distress syndrome (ARDS) in pazienti con polmonite interstiziale da SARS-CoV-2 accertata mediante tampone molecolare e TC del torace ad alta risoluzione. Veniva poi assegnato uno score radiologico (0/24) in base alla gravità della polmonite. L'outcome primario era la comparsa di ARDS, ossia la presenza di un rapporto P/F <200. Abbiamo incluso 57 dei 90 pazienti in emodialisi afferenti all'unità di Nefrologia dell'ospedale Cardarelli di Napoli tra il 1 Settembre 2020 e il 1 Marzo 2021. I pazienti avevano età media di 66,5 ±13,4 anni, 61,4% di loro era di sesso maschile, 42,1% era diabetico e 52,6% riportava un pregresso evento cardiovascolare. Tutti i pazienti erano in trattamento dialitico standard intermittente.

**Risultati:** I pazienti in cui si verificava ARDS presentavano all'HRCT di entrata uno score di polmonite più grave di quelli che non sviluppavano ARDS (score: 15 [C.I.95%:10-21] vs 1 [C.I.95%: 7-16]; P=0.015). Alla regressione logistica, lo score della polmonite rappresentava il principale fattore correlato alla comparsa dell'ARDS, indipendentemente dall'età, dal genere e dalla presenza di diabete, bronco-pneumopatia cronica e pregressa patologia CV. Il rischio di morte a 30 giorni era di 83,3% nei pazienti con ARDS vs 19,3% nei pazienti senza ARDS.

**Conclusioni:** Questa analisi retrospettiva evidenzia che i pazienti in HD affetti da polmonite secondaria a COVID presentano un elevato rischio di ARDS, direttamente correlato alla gravità di presentazione della TC all'ingresso. I nostri dati forniscono ulteriori prove della necessità delle strategie di prevenzione, prima tra tutte la campagna vaccinale, al fine di prevenire la comparsa di complicanze nel paziente emodializzato.

**PAROLE CHIAVE:** SARS-CoV-2, acute respiratory distress syndrome, trattamento emodialitico cronico, analisi retrospettiva, prevalenza, fattori associati

## Introduzione

Alla fine del 2019 un nuovo coronavirus, identificato poi come SARS-CoV-2, è stato riconosciuto come causa di un'elevata incidenza di polmoniti interstiziali che si erano registrati nella città di Wuhan in Cina ed in seguito tutta la provincia cinese dello Hubei. Nei primi mesi del 2020 la diffusione di tale virus è diventata globale, tanto da portare, l'11 marzo, il Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità a dichiarare lo stato di pandemia [1]. La pandemia ha avuto un significativo impatto a livello mondiale, con importanti ricadute sociali ed assistenziali, coinvolgendo milioni di persone e mettendo duramente alla prova il Sistema Sanitario di tutti paesi del mondo [2].

La principale manifestazione della malattia da COVID-19 è un'infezione respiratoria, con sintomi che variano da un minimo coinvolgimento respiratorio ad una severa polmonite con distress respiratorio acuto [3–5]. La sindrome da distress respiratorio (ARDS) rappresenta la più grave manifestazione del COVID ed è associata ad elevatissima mortalità, soprattutto nella popolazione anziana [6–8].

I pazienti affetti da End Stage Kidney Disease (ESKD) in trattamento dialitico costituiscono una popolazione particolarmente fragile per la presenza di uno stato di infiammazione cronica, di immunodepressione e dall'elevato grado di comorbidità (diabete, pregressa patologia cardiovascolare). Tra l'altro i pazienti in trattamento emodialitico non domiciliare sono costretti all'accesso ai centri, che limita la possibilità dell'isolamento fisico, fondamentale per il controllo di questa infezione a trasmissione aerea [9–11].

La presenza di distress respiratorio nella popolazione dialitica incrementa notevolmente la loro mortalità, ma ad oggi esistono poche evidenze dei fattori associati alla comparsa dell'ARDS in questo particolare setting di pazienti. In questo studio abbiamo valutato retrospettivamente i fattori associati alla comparsa di ARDS in una popolazione dialitica affetta da polmonite da SARS-CoV-2.

## Metodi

Questa analisi retrospettiva ha valutato i fattori associati alla comparsa di ARDS in pazienti in trattamento emodialitico cronico affetti da polmonite interstiziale da SARS-CoV-2, accertata tramite tampone molecolare e TC ad alta risoluzione (HRCT) del torace, afferenti all'Unità di Nefrologia presso l'ospedale Cardarelli dal 1° settembre 2020 al 31 Marzo 2021. La diagnosi di positività al COVID è stata ottenuta tramite l'utilizzo del tampone molecolare naso-orofaringeo. Tale indagine è capace di rilevare il genoma (RNA) del virus SARS-CoV-2 nel campione biologico attraverso il metodo RT-PCR. Al riscontro della positività, a tutti i pazienti veniva praticata HRCT allo scopo di ottenere uno score di gravità.

I principali pattern TC sono stati descritti in linea con la terminologia definita dalla Fleischer Society e dalla letteratura disponibile riguardante le polmoniti virali [12–14]. Le immagini TC sono state valutate per la presenza di aree opacità "a vetro smerigliato" associate o meno ad ispessimento liscio dei setti interlobulari, o a pattern "crazy paving" o associata a distorsione architettonica, presenza di aree di consolidamento, di pattern reticolare, misto o "honeycomb".

Per la valutazione dell'entità dell'impegno polmonare si è adottato un metodo già descritto in letteratura [13,14] che suddivide ogni polmone in 6 zone, ciascuna valutata visivamente dando un punteggio da 0 a 4 sulla base del coinvolgimento polmonare. In particolare, si dava punteggio 0, se non vi era alcun coinvolgimento della zona studiata; un punteggio di 1 se il coinvolgimento era inferiore al 25%; di 2, se il coinvolgimento era tra il 25% ed il 50%; di 3 se era tra il 50% ed il 75%; di 4 se il coinvolgimento superava il 75%. Il punteggio dell'interessamento parenchimale totale (CT

Score) è stato quindi calcolato dalla somma dei punteggi di tutte le 6 le zone polmonari, ottenendo da un minimo di 0 a un massimo di 24 punti.

Sono stati esclusi i pazienti di cui non era disponibile HCRT, perché paucisintomatici. I principali dati demografici ed anamnestici quali età, sesso e specifiche comorbidità (ad es. diabete, patologie cardiovascolari, patologie cerebrovascolari, tumori, patologie respiratorie) sono stati raccolti mediante cartelle cliniche elettroniche.

### Definizione dell'outcome

L'outcome primario era la comparsa di ARDS, definita secondo le linee guida di Berlino; la sua gravità era valutata sulla base del valore di P/F come lieve/moderata ( $>200$ ) o severa ( $<200$ ) [15]. I pazienti con ARDS e necessità di ventilazione assistita erano trasferiti e gestiti in rianimazione. La data di morte dei pazienti inclusi nell'analisi è stata raccolta in un secondo momento, mediante le cartelle elettroniche ospedaliere e/o database della regione Campania. Su questa base abbiamo calcolato la mortalità a 30 giorni.

### Analisi statistica

Le variabili continue sono rappresentate come media  $\pm$  deviazione standard oppure mediana (range interquartile) a seconda della distribuzione; le variabili categoriche come percentuale (%).

Le differenze tra i pazienti con e senza ARDS sono valutate con t-test di Student (variabili gaussiane) e con il test di Mann-Whitney (variabili non gaussiane) per dati non appaiati; il chi-quadrato è stato utilizzato per il confronto tra le prevalenze.

Per la valutazione dei fattori associati all'ARDS abbiamo eseguito una regressione logistica. I fattori inclusi a priori nel modello erano età, sesso maschile, pregressa patologia CV, diabete, BPCO e CT score. Abbiamo infine eseguito un'analisi di Kaplan Meyer per valutare la sopravvivenza a 30 giorni dei pazienti con e senza ARDS. I dati sono stati analizzati con il software statistico STATA 14.2. Le differenze erano considerate significative se  $p < 0,05$ .

## **Risultati**

Sono stati inclusi 57 dei 90 pazienti afferenti all'Unità di Nefrologia dell'A.O.R.N. Cardarelli tra il 1° Settembre 2020 ed il 31 Marzo 2021. Sono stati esclusi i pazienti con insufficienza renale acuta (N=26) ed i pazienti che non avevano praticato HRCT (N=2), o erano stati trasferiti presso altre strutture, o erano affetti da patologie oncologiche in fase terminale (N=5).

L'età media dei pazienti era di  $66,5 \pm 13,4$  anni, 61,4% era di sesso maschile, 42,1% era diabetico; nel 10,5% era presente una diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva e nel 52,6% un pregresso evento CV.

La polmonite presentava uno CT score:  $<5$  nel 19% dei casi, tra 5-15 nel 27%,  $>15$  nel 54%. Tutti i pazienti erano sottoposti ad un protocollo dialitico standard che prevedeva bicarbonato dialisi intermittente con flusso di sangue adeguato alla portata della FAV o del CVC.

Il 54,4% ha presentato ARDS durante il ricovero. Nella tabella I sono riportate le principali differenze demografiche e cliniche della coorte di pazienti, stratificati sulla base della comparsa dell'ARDS. Si evidenzia che i pazienti con ARDS erano più anziani ( $P=0,049$ ), mentre non vi erano differenze in termini di prevalenza per sesso maschile, diabete, pregressa patologia CV e pregressa broncopneumopatia cronica.

	Overall	ARDS	No ARDS	P
Numero di pazienti	57	31 (54,4)	26 (45,6)	
Maschi (%)	61,4%	58,1	65,4	0,572
Età (media)	66,5 ±13,4	69,7 ±12,5	62,7 ±13,8	0,049
Diabete (%)	42,1	48,4	34,7	0,294
CVD (%)	52,6	64,6	38,5	0,050
BPCO (%)	10,5	6,4	15,3	0,274

**Abbreviazioni:** CVD: pregressa patologia cardiovascolare; BPCO: pregressa broncopneumopatia cronica

Tabella I: Principali caratteristiche cliniche e demografiche

I pazienti in cui si verificava ARDS presentavano all'HRCT di entrata uno score di polmonite maggiore di quelli senza ARDS (score: 15 [C.I.95%:10-21] vs 7 [C.I.95%: 1-16]; P=0,015). Alla regressione logistica lo score della polmonite rappresentava il principale fattore correlato alla comparsa dell'ARDS, indipendentemente dall'età, dal genere, dalla presenza di diabete, BPCO e pregressa patologia CV (tabella II). La curva di sopravvivenza mostrava una probabilità di sopravvivenza a 30 giorni di molto inferiore nei pazienti con ARDS (figura 1): il rischio riscontrato nei 30 giorni successivi nei pazienti con ARDS era di 83,3% (n=26/31), mentre era del 19,2% nei pazienti che non avevano presentato ARDS (n=5/26).

	Odds Ratio	I.C. 95%	P
Sesso maschile	0,41	(0,07-2,46)	0,327
Età (anni)	1,03	(0,96-1,10)	0,470
Diabete	1,03	(0,07-2,46)	0,936
CVD	3,13	(0,52-18,9)	0,212
BPCO	0,17	(0,01-2,34)	0,186
Score polmonite	1,12	(1,00-1,25)	0,047

**Abbreviazioni:** CVD: pregressa patologia cardiovascolare; BPCO: pregressa broncopneumopatia cronica

Tabella II: Regressione logistica dei fattori associati ad insorgenza di ARDS in pazienti in trattamento emodialitico cronico

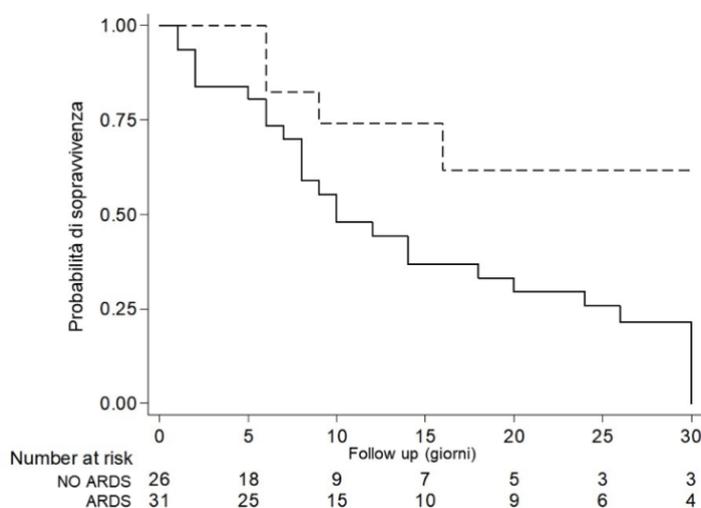


Figura 1: Curva di sopravvivenza dei pazienti con ARDS (linea continua) vs no ARDS (linea tratteggiata)

## Discussione

Questa analisi retrospettiva dell'Unità di Nefrologia dell'ospedale Cardarelli di Napoli evidenzia che i pazienti in trattamento emodialitico cronico affetti da polmonite interstiziale secondaria ad infezione da coronavirus hanno un elevato rischio di ARDS (n=31 casi di ARDS; 54,4%) che si associa

ad un'elevata mortalità a 30 giorni (n=26; 83,3%). Il tasso di letalità nell'intera coorte risulta estremamente elevato (n=31 pazienti deceduti a 30 giorni; 54,4%), se confrontato a quello ottenuto in analoghi studi sulla popolazione generale e sulla popolazione dialitica. Infatti, a gennaio del 2021 il tasso di letalità nella popolazione generale in Campania era del 1,7% [16], mentre i dati del registro dell'ERA-EDTA mostravano un tasso di letalità nei pazienti ospedalizzati intorno al 26% e nei pazienti in trattamento emodialitico intorno al 21% [17]. La mortalità riportata negli studi in emodialisi cronica sale al 28,3% dello studio canadese di Taji [18] e al 31% di uno studio sugli emodializzati in regione Lombardia [19], a conferma di come tale stima sia estremamente diversa nei vari studi, e soggetta a numerose variabili. Nello studio del gruppo bresciano, il tasso di letalità negli emodializzati che hanno effettuato un ricovero ospedaliero saliva ulteriormente al 42% [20]. L'assenza di un gruppo di controllo (pazienti non dializzati) non ci ha permesso di confrontare il rischio ARDS dei pazienti in emodialisi rispetto ad altre popolazioni di pazienti. A nostro avviso, il riscontro di un tasso di mortalità così elevato nel nostro gruppo di pazienti dipende dalle caratteristiche del campione selezionato, conseguenza a sua volta dell'organizzazione prevista a livello territoriale. Infatti, i pazienti emodializzati cronici della regione Campania asintomatici e paucisintomatici erano trattati in COVID-centers individuati sul territorio, mentre i pazienti più fragili e/o fortemente sintomatici e/o con un quadro di polmonite in atto venivano ricoverati presso il nostro Nosocomio. Come mostra l'analisi logistica, la presenza di una più grave infezione all'ingresso rappresentava il principale fattore di rischio di ARDS, indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla presenza di pregressa comorbidità CV o polmonare. Tuttavia, è verosimile che non sia stata evidenziata una significativa differenza nella presenza di comorbidità specifiche (diabete, cardiopatie, ipertensione) nei pazienti affetti da ARDS, come invece osservato in altri studi [21–23], in conseguenza dell'esiguità del numero dei pazienti inclusi nell'analisi. Nella nostra coorte, la quasi totalità dei decessi è avvenuta per aggravamento delle condizioni respiratorie. La valutazione della mortalità nei pazienti ha evidenziato che l'evoluzione da un quadro di insufficienza respiratoria lieve a quello di una insufficienza respiratoria moderata/grave con un rapporto P/F <200 rappresentava un fattore prognostico negativo, dato che solo il 16,6% dei pazienti con ARDS sono poi sopravvissuti. Ciò avveniva indipendentemente dalle terapie messe in atto in terapia intensiva, di cui tuttavia non abbiamo il dettaglio. La principale limitazione, infatti è legata all'indisponibilità di dati relativi al tipo di ventilazione, alla gestione successiva all'aggravamento delle condizioni respiratorie e ad altre variabili che potevano rappresentare dei fattori di rischio. Sfortunatamente, non abbiamo elementi per descrivere il mismatch tra meccanica respiratoria, che risulta ben conservata, e la severità dell'ipossiemia, che configurano la forma atipica di ARDS descritta nei pazienti con ARDS da COVID-19 [24,25].

## Conclusioni

L'epidemia di COVID-19 ha rappresentato per l'Ospedale Cardarelli una enorme sfida in termini organizzativi e gestionali essendo la nostra struttura ospedaliera il principale punto di riferimento in Campania. Sebbene l'analisi sia inficiata da limitazioni legate alla selezione dei pazienti, il nostro studio mostra un tasso di letalità elevata, legata al rapido peggioramento delle condizioni respiratorie. Nella nostra analisi il principale fattore a determinare l'insorgenza dell'ARDS è rappresentata dalla gravità dell'infezione all'ingresso. Naturalmente, i dati crudi forniti in questo studio non rendono conto del lavoro alacre ed ostinato degli operatori che si sono trovati a gestire una situazione emergenziale senza precedenti. Questa analisi rappresenta un importante monito della necessità di mettere in atto tutte le strategie di prevenzione, prima tra tutte la campagna vaccinale, al fine di prevenire la comparsa di complicanze nel paziente emodializzato.

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization, <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020>
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of corona virus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
3. Chang D, Mo G, Yuan X, et al. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 May 1; 201(9):1150-52. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0524LE>
4. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 3 Mar 2020; 325(15):1488- 94. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
6. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. 13 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb 15; 395(10223):496. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30252-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30252-X)
8. Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune dysfunction and risk of infection in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26(1):8-15. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.01.004>
9. Rombolà G, Heidempergher M, Pedrini L, Farina M, Aucella F, Messa P, Brunori G. Practical indications for the prevention and management of SARS-CoV-2 in ambulatory dialysis patients: lessons from the first phase of the epidemics in Lombardy. *J Nephrol* 2020; 33(2):193-96. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00727-y>
10. Rubin R. Finding Ways to Reduce Coronavirus Exposure During Dialysis. *JAMA* 2020; 323(20):1993-95. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6158>
11. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(5):737-41. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069>
12. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246(3):697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
13. Ooi GC, Khong PL, Muller NL, Yiu WC, Zhou LJ, Ho JC, Lam B, Nicolaou S, Tsang KW. Severe acute respiratory syndrome: temporal lung changes at thin-section CT in 30 patients. *Radiology* 2004; 230(3):836-44. <https://doi.org/10.1148/radiol.2303030853>
14. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, Shi H, Zhou M. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology* 2020 Aug; 296(2):E55-E64. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>
15. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012 Jun 20; 307(23):2526-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
16. Istituto Superiore di Sanità. Il case fatality rate dell'infezione SARS-CoV-2 a livello regionale e attraverso le differenti fasi dell'epidemia in Italia. Versione del 20 gennaio 2021. [https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+1\\_2021.pdf](https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+1_2021.pdf)
17. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int* 2020; 98(6):1540-48. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.006>
18. Taji L, Thomas D, Oliver MJ, Ip J, Tang Y, Yeung A, Cooper R, House AA, McFarlane P, Blake PG. COVID-19 in patients undergoing long-term dialysis in Ontario. *CMAJ* 2021 Feb 22; 193(8):E278-E284. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202601>
19. Rombolà G, Heidempergher M, Cornacchiari M, et al. SARS-CoV-2 and Hemodialysis: diffusion and mortality in patients and health care team. Reflections from the Lombardy experience. *J Nephrol* 2021; 34:277-79. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01003-3>
20. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int* 2020; 98:20-26. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.030>
21. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;

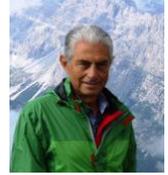
- 323:1775-76.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
22. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7):934-43.  
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
23. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8:475-81.  
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
24. Camporota L, Chiumello D, Busana M, Gattinoni L, Marini JJ. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2021 Jan; 9(1):E1. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30505-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30505-1)
25. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 May 15; 201(10):1299-1300.  
<https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>

## Nephrology and nephrologists in Italy between the two World Wars

Le nostre storie: vite di nefrologi

### Attilio Losito

Già direttore della Struttura complessa di Nefrologia Dialisi e Trapianto dell'Ospedale Santa Maria della Misericordia di Perugia.



Attilio Losito

#### Corrispondenza a:

Attilio Losito  
Via Pellini 4, 06123 Perugia Italia  
email: alosito3@gmail.com

#### ABSTRACT

The First World War was a turning point for medicine worldwide and the following 20 years brought many important innovations. Kidney studies in Italy were part of this general trend. In this contribution, all the papers relating to kidney physiology, pathology and therapeutics produced by Italian scientists in the years between the two World Wars are retrieved and examined. The authors who produced strictly nephrological articles are also singled out and their activity described. This research retrieved 638 articles dealing with kidneys and published by Italian scientists over the period described. The topics covered were up-to-date, and the level was consistent with that of foreign contemporaries. Among the authors, a group of young scientists particularly dedicated to the study of the kidney emerges. Most of them would subsequently be among the founders of the Italian Society of Nephrology and leaders of Italian nephrology.

**PAROLE CHIAVE:** history, nephrology, Italy, scientists, World Wars

## Introduction

World War I was a turning point for medicine. Giorgio Cosmacini, doctor and historian of medicine, in his book “War and Medicine” defines war as a “paradoxical” source of progress from a medical point of view [1]. The need to treat a huge number of soldiers wounded and/or suffering from serious and new pathologies forced doctors to seek new, previously unknown, answers to deal with new emergency situations. The results of this research had a tremendous impact on world medicine in the years following the conflict.

The Italian doctors, especially the younger ones, who found themselves serving in war zones also benefited from those experiences and from contacts with colleagues in the allied armies. The clinical and research approach changed, both in terms of timing and methods. Kidney diseases occupied a prominent position among war-related morbidities. For example, since the first months of the conflict, there had been reports of an apparently new type of “nephritis”: the “trench nephritis” or war nephritis. This new form of nephropathy attracted the attention of the greatest clinicians of the time including William Osler (1849-1919) [2]. Italian doctors promptly turned their attention to this new form and such was the interest that the first post-war congress of the Italian Society of Internal Medicine dedicated a session to it. Significantly, this meeting was held in Trieste that, at the time, had just become Italian (Fig. 1) [3]. Due to the techniques used and the progress achieved, we may consider this as the start of a new cycle of nephrology studies compared to the previous two decades [4].



Figure 1: Session of the 1919 Internal Medicine Congress held in Trieste, dedicated to war nephritis

We, too, chose to start from this date for an excursus on Italian nephrology between the two wars.

## Materials and methods

We have searched all the scientific articles concerning kidney studies (anatomy, physiology, clinic) published by Italian authors between the two World Wars. The specific nephrological items searched in the literature between 1918 and 1939 are listed in Table I.

Subject	N. of Papers	%
Nephropaty (general)	118	18.4
Glomerulonephritis	82	12.8
Renal function	73	11.4
Hematuria	63	9.8
Kidney stones	45	7.0
Polycystic kidney	38	5.9
Diuretics	38	5.9
Albuminuria	36	5.6
Azotemia	37	5.7
Renal diabetes	26	4.0
Hypertension & Kidney	21	3.2
Creatinine	17	2.6
Nephrosis	15	2.3
Nephrosclerosis	12	1.8
Uremia	10	1.5
Pielonephritis	7	1.0
<b>Total</b>	<b>638</b>	<b>100</b>

**Table I: Kidney studies published by Italian authors between World War One and World War Two**

Within these subject areas, we have also singled out specific issues, emerged during the observed period, that were not dealt with in previous years and that that are still of scientific interest today. We also examined the respective chapters of two major Italian medical treatises, published in 1931 and 1939.

Of each author we have encountered, we have reported the age and the subsequent professional development, searching for those who, in the second post-war period, would have a role in modern Italian nephrology and in the foundation of the Italian Society of Nephrology (SIN) in 1957 [5].

## Results

We retrieved 638 published papers dealing with kidney studies published by 343 Italian authors (Table I). The mean number of papers per author was 1.6.

### Subject of the papers

The largest group has been labeled “general nephropathies” and includes different types of conditions, investigations, and therapies.

The second group concerns glomerulonephritis. This includes 10 papers on “trench nephritis”. These are of particular interest since they show that their authors were up to date on research carried out in other countries and that their pathogenetic hypotheses were sufficiently well founded [6]. It was believed that the conditions of the soldiers in the war environment had created a general and/or renal vulnerability and that this favored infectious processes, causing glomerulonephritis. Histologically it was identified as a diffuse proliferative form. The long-term prognosis was considered poor. Most concepts, especially those concerning the infective etiology, were in good keeping with the conclusions drawn on the matter by the top medical figures of the time [7].

The investigation of renal function is the subject of 11.8% of the papers. The analysis shows that in Italy in the mid '30 this was a much-debated topic. In a 1931 medical treatise, the concentration-

dilution test was deemed the most reliable assessment of renal function [8]. No clearance tests were taken into account. In the following years new concepts and new tests came into play. The urea clearance as a measure of the efficiency with which the kidneys remove urea from the blood stream was introduced after the WW1 and spread rapidly [9]. Its precision in assessing glomerular filtration was however invalidated by the rate of urea reabsorption by the tubules.

Rehberg had tried to overcome this drawback by devising a clearance method aimed at measuring the glomerular filtration based on an administration of a substance only filtered by the glomeruli [10]. Unfortunately, the load of creatinine administered was so large that the high blood concentration attained caused a tubular excretion of the substance together with glomerular filtration, altering the results [11]. Therefore, in Italy, the assessment of glomerular filtration through the recently proposed formula caused enthusiasm and controversy at the same time. Some studies did not fully support the results obtained by applying Rehberg's method to the measurement of glomerular filtration in renal diseases [12]. On the other hand, other scientists found that this method could be improved to provide reliable results. In this way, by introducing the concentration of naturally occurring plasma creatinine in the formula of Rehberg, the Italian doctor Ferro-Luzzi was the first in the world to describe the clearance of endogenous creatinine and to obtain reliable results (Fig. 2) [13,14,15]. These studies were among the few to be published on foreign journals. The same applies to a basic science study on glomerular filtration published on an American journal and that deserves particular attention as it was written by a young Italian scientist destined for a very brilliant academic career Fig. 3 [16].

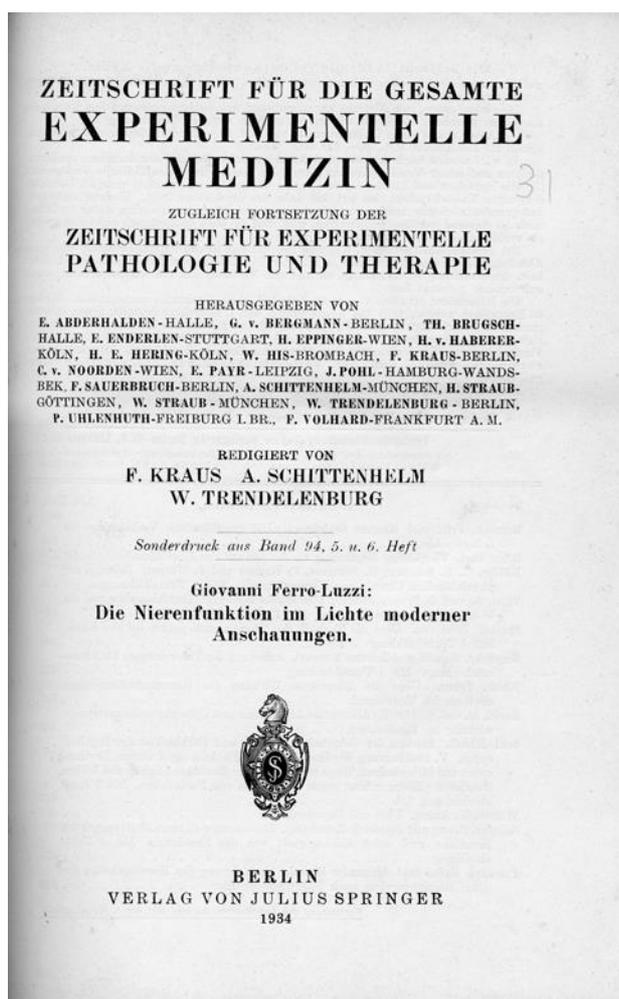
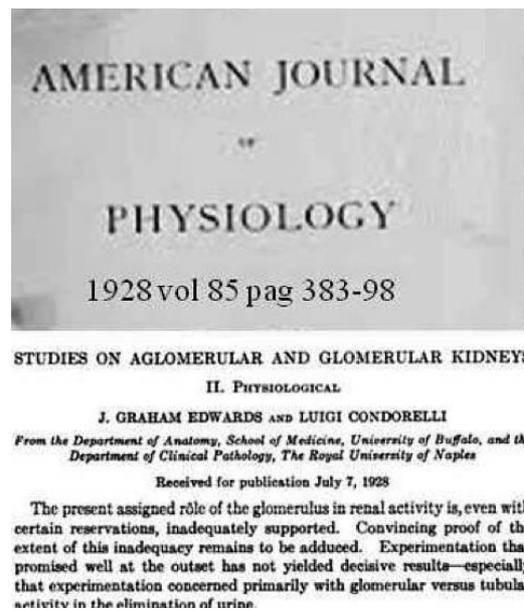


Figure 2: One of the papers on the use of the creatinine clearance by Ferro-Luzzi published in German journal



**Figure 3: The first nephrological paper published by an Italian scientist in an American Journal**

Azotemia (BUN) and creatinine are the subject of 8.3% of published research and are closely related to the studies of semeiology and renal physiology.

Among the other studies, those dealing with the relationship between kidney and hypertension should be highlighted. These 21 papers represent 12.5% of all hypertension articles and provide interesting insights into the research trends of the time. Renal denervation was attempted as a treatment for arterial hypertension [17]. The possibility of irradiating the carotid sinus to reduce blood pressure was also explored [18]. Finally, attempts at surgical therapy for arterial hypertension proposed by important clinicians of the time also deserve to be reported [19]. Other subject listed in table I are of lesser relevance or are tainted by concepts that have completely disappeared in the evolution of nephrology. An example is represented by the “nephrosis” group: this word, at the time, indicated conditions completely different from what we mean today. The progress made in Italy, with the aforementioned studies, and abroad during the decade 1930-40 is well evidenced and discussed in the ponderous section (397 pages) on the kidney of the “Ceconi and Micheli” internal medicine treatise of 1940 [20]. From those pages, and the relative bibliographic references, we could also identify the Italian authors considered as “opinion leaders” in kidney studies at the time.

### Authors

In order to single out the authors with a greater nephrological interest, we have arbitrarily selected those with a number of publications on the topic equal to or greater than five. In Table II these authors are listed along with their age and research location. All of them came from the most prestigious Italian universities, where studies on the kidney had already developed in previous years [4].

Author	N°papers	Birth and death	City of work
Ferro-Luzzi Giovanni	28	1903-2000	Roma-Messina
Marcolongo Fernando	23	1905-1969	Torino
Condorelli Luigi	17	1899-1985	Napoli-Catania
Cesa-Bianchi Domenico	6	1879-1956	Milano
Gavazzeni Mauro	6	1904-1935	Pavia
Bufano Michele	5	1901-1993	Parma
Fieschi Aminta	5	1904-1991	Pavia

**Table II: Authors with 5 or more nephrological papers**

Interestingly, all but one were quite young at the time of the nephrological research we have retrieved. Three of them stand out for the number of published articles and their quality: Ferro-Luzzi, Marcolongo and Condorelli.

Ferro-Luzzi produced a series of studies on the kidney published in important international German-language journals between 1931 and 1939. The most interesting were those on plasma creatinine and its pioneering use in the calculation of clearance [13, 22]. Ferro-Luzzi is also the most cited Italian author in the chapter on renal function of the aforementioned treatise by Ceconi and Micheli [20]. For historical purposes, it should be noted that Filippo Romeo (1908-1981), who was a little younger than Ferro-Luzzi, conducted some nephrological research in association with him and, many years later, was one of the founders of the SIN [22]. This collaboration was interrupted when Ferro-Luzzi went to direct the Italian hospital in Asmara in 1939, where he founded the local medical school and remained until 1955.

Marcolongo belonged to the Turin academic school of Ferdinando Micheli (1872-1937). Since his degree in medicine in 1927, he devoted much of his research activity to the study of the kidney under all its physio-pathological, clinical and therapeutic aspects. In recognition of his experience in the nephrology field, he was entrusted with writing the chapter on kidney diseases of various medical treatises, first of all the Ceconi-Micheli of 1939 [20]. He obtained the academic position of professor of medicine in Siena and, years later, he appears among the members of the first board of the newly formed SIN.

Condorelli appears in this list not only for the number of kidney studies published, but also because he is the first Italian to publish a nephrological article in an American journal (Fig. 3, above) [16]. After this early interest in nephrology, Condorelli extended his research to other organs, especially the heart, where he obtained even more brilliant results. At the height of his career, he became a renowned professor of medicine at the University of Rome.

The presence of Bufano and Fieschi in our list of authors is of particular interest, since both of these researchers played an important role in post-war nephrology. Bufano created one of the most important Italian nephrological schools in Parma and was one of the founders of SIN. From an academic point of view, he achieved the position of professor of medicine in Rome. Fieschi, later a member of the first board of the SIN, was a pioneer of renal dialysis. In fact, in 1947, before becoming professor of medicine in Genoa, he conceived and built his original model of artificial kidney [23].

A sad fate awaited the last of these authors. Gavazzeni, who had carried out some brilliant research in the department of Adolfo Ferrata (1880-1946) in Pavia, died as a hero in the war of 1935 [24]. The city of Bergamo named a street after him.

Finally, after having considered some of the most prolific authors in the nephrological field, we cannot forget those who were taking their first steps back then. Among them, especially noteworthy are Domenico Campanacci (1898-1986) and Cataldo Cassano (1902-1998) who, in the early '30s, had proposed their theories on the nature of lipoid nephrosis [25]. Years later, both authors founded important nephrological schools.

## Conclusions

From the results of this investigation on kidney studies in Italy between the two World Wars we can draw a few conclusions. Italian scholars were very active in this area of medicine and their knowledge was up to date and on the same level of their colleagues abroad. The most productive researchers were young, which may indicate that the complex issues inherent to kidney function

required a fresh and prepared mind. Therefore, only few selected researchers chose to approach this field. All of them carried out their research in the context of the most advanced medical schools in Italy. Here, a fruitful synthesis took place between these researchers' new ideas and the structures most suitable for supporting their work. The quality of these young researchers is also confirmed by their success in their subsequent academic career. It is astonishing that all of them obtained positions of great importance in Italian medicine and inspired internal clinical schools or, more specifically, nephrological institutions. Finally, the names of many of these scholars appear in the formal act of foundation of the SIN, which ratified the existence of a substantial number of clinicians and researchers dedicated to the study of the kidney in Italy. This confirms the very close connection existing between "modern" Italian nephrology and what was achieved in this field between the two World Wars.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cosmacini G. Guerra e medicina. Dall'antichità a oggi. Laterza (Bari): 2011.
2. Smogorzewski MJ. William Osler and investigation on trench nephritis. *G Ital Nefrol* 2016; 33(S66).  
<https://giornaleitalianodinefrologia.it/2016/02/william-osler-and-investigation-on-trench-nephritis/>
3. Cesa-Bianchi D. Esame critico delle più importanti acquisizioni fatte durante la guerra nel campo delle nefropatie. *Policlinico* 1919; 26:1208-1210.
4. Losito A. The origin of the modern Italian nephrology at the dawn of the 20th century. *G Ital Nefrol* 2020; 37:6.  
<https://giornaleitalianodinefrologia.it/2020/11/37-06-2020-10/>
5. Fogazzi GB. 28 Aprile 1957: la fondazione della Società Italiana di Nefrologia. In: Fogazzi GB, Schena FP. *Personae e fatti della Nefrologia Italiana (1957-2007)*. Wichtig Editore: 2007, p. 135.
6. Giugni, F. Sulle nefriti acute delle truppe operanti. *Policlinico* 1917; 24: 977-986.
7. Medical Section and Therapeutical and Pharmacological Section: Discussion on Trench Nephritis. *Proc R Soc Med* 1916; 9(Joint Discuss):i-xl.
8. Ascoli M, Serio F. Le malattie dell'apparato uropoietico. In: *Trattato Italiano di Medicina Interna*. Società Editrice Libreria (Milano): 1931.
9. Moller E, McIntosh JF, Van Slyke DD. Studies of urea excretion. ii. relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults. *J Clin Invest* 1928; 6:427-465.
10. Rehberg P. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J* 1926; 20:447-461.
11. Van Slyke DD, Dole VP. The significance of the urea clearance. *J Clin Path* 1949; 2:273-274.
12. Gavazzeni M. La funzionalità renale studiata col metodo di Rehberg; considerazioni generali e suo comportamento di fronte a sostanze vasomotorie. *Policlinico* 1933; 40:294-306.
13. Ferro-Luzzi G, Saladino A, Santamaura S. Bestimmung des harnstoffes und kreatinins durch fällung nach Somogyi, anwendung bei der rehbergschen probe. *Zschr ges exp Med* 1935; 96:250-265.
14. Ferro-Luzzi G. Die Nierenfunktion im Lichte moderner Anschauungen; Studien über die Tubuliresorption. *Zschr ges exp Med* 1934; 94:708-721.
15. Losito A, Fogazzi GB. A forgotten trailblazing Italian nephrologist: Giovanni Ferro-Luzzi (1903-2000) and the first measurement of endogenous creatinine clearance. *J Nephrol* 2021. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01056-4>
16. Edwards JG, Condorelli L. Studies of aglomerular and glomerular kidneys. *Am J Physiol* 1928; 86:383-398.
17. Gerbi C, Martinetti R. Denervazione renale ed ipertensione arteriosa. *Arch Sc Med* 1936; 61:397-409.
18. Gavazzeni A. Risultati dell'irradiazione del seno carotideo nella ipertensione arteriosa. *Radiol Med* 1936; 23:694-708.
19. Donati M, Greppi E. Primi rilievi sull'operazione di Pende (resezione del N. splancnico di sin.) nell' ipertensione arteriosa. *Monit Endocr* 1934; 2:734-739.
20. Micheli F, Marcolongo F. Malattie degli organi urinari. In: Ceconi A, Micheli F. *Medicina Interna 2a ed. Vol 3*. Edizioni Minerva Medica(Torino): 1940, pp. 519-916.
21. Ferro-Luzzi G. Ueber das sogenannte wahre Kreatinin des Blutes. *Biochem Zschr* 1935; 275:422-429.
22. Ferro-Luzzi G, Romeo F. Nefrosi lipoidea. *Minerva Med* 1936; 27(pt 1): 43-59.
23. Fogazzi GB. Historical Archives of Italian Nephrology: the artificial kidney commissioned in 1947 by Aminta Fieschi (1904-1991). *G Ital Nefrol* 2003; 20:43-48.  
[https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/storico/2003/gin\\_1\\_2003/043-Fogazzi-048.pdf](https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/storico/2003/gin_1_2003/043-Fogazzi-048.pdf)
24. Gavazzeni M. Raffronto fra urea clearance e valori del filtrato glomerulare (metodo Rehberg) nelle nefropatie. *Boll Soc Med Chir Pavia* 1934; 48:85-95.
25. Ascoli M, Serio F. La nefrosi lipoidea. Le malattie dell'apparato uropoietico. In: *Trattato Italiano di Medicina Interna*. Società Editrice Libreria (Milano): 1931, p.