



GIORNALE ITALIANO DI NEFROLOGIA

Anno 40 • Volume 5
Settembre / Ottobre 2023

Lo stato dell'arte

Gaetano La Manna

La tossicità da mezzo di contrasto iodato e la sua prevenzione

Concetto Sessa, Luca Zanoli, Giovanni Noto, Ivana Alessandrello, Dario Galeano, Elisa Giglio, Alfio Edoardo Giuffrida, Giulio Distefano, Vincenzo Ficara, Roberta Maria Messina, Stella Musumeci, Viviana Scollo, Fortunata Zirino, Carmelo Zuppardo, Walter Morale

Nefropatia tubulo-interstiziale autosomica dominante: case report di una nuova variante del gene UMOD

Juan Guillermo Cárdenas Aguilera, Lizeth Daniela Figueredo Rodriguez, Kelly Rocio Chacón Acevedo, Ana María Zarante Bahamón, Juan Carlos Prieto

Nuove strategie terapeutiche nel trattamento dell'anemia nell'MRC: gli inibitori della prolil-idrossilasi del fattore ipossia-indotto

Marco Taurisano, Paolo Protopapa, Silvia Barbarini, Andrea Mancini, Cosma Cortese, Marcello Napoli



Editor in Chief
Gaetano La Manna

Co-editors
Dr.ssa Olga Baraldi
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

Lo stato dell'arte

Gaetano La Manna

In depth review

La tossicità da mezzo di contrasto iodato e la sua prevenzione

Concetto Sessa, Luca Zanolì, Giovanni Noto, Ivana Alessandrello, Dario Galeano, Elisa Giglio, Alfio Edoardo Giuffrida, Giulio Distefano, Vincenzo Ficara, Roberta Maria Messina, Stella Musumeci, Viviana Scollo, Fortunata Zirino, Carmelo Zuppardo, Walter Morale

Gestione del catetere venoso centrale nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico

Sonia Sellami, Daniele Pandolfi, Luigi Apuzzo

Nefrologo in corsia

GSFS "collapsing" secondaria a steroidi anabolizzanti per bodybuilding: case series

Roberta Passaro, Pierluigi D'Angiò, Simona Laurino, Giuseppe Gigliotti, Antonio Massa, Antonio Mancini, Annalisa Gonnella, Anna Giammarino, Gianmarco Borriello

Nefropatia tubulo-interstiziale autosomica dominante: case report di una nuova variante del gene UMOD

Juan Guillermo Cárdenas Aguilera, Lizeth Daniela Figueredo Rodriguez, Kelly Rocio Chacón Acevedo, Ana María Zarante Bahamón, Juan Carlos Prieto

Un trapianto renale in una paziente altamente sensibilizzata trattata con imlifidase

Lorenzo D'Elia, Luciano Cencioni, Francesca Ciabattini, Luca D'Argenzio, Paola Vittoria Santirosi

Encefalopatia indotta da mezzo di contrasto dopo angioplastica percutanea carotidea in un paziente con insufficienza renale cronica terminale in dialisi peritoneale

Maria Mattiotti, Sabrina Milan Manani, Maddalena Gnappi, Grazia Maria Virzi, Matteo Marcello, Davide Marturano, Ilaria Tantillo, Anna Giuliani, Gaetano La Manna, Claudio Ronco and Monica Zanella

Articoli originali

Nuove strategie terapeutiche nel trattamento dell'anemia nell'MRC: gli inibitori della proliferazione del fattore ipossia-indotto

Marco Taurisano¹, Paolo Protopapa², Silvia Barbarini², Andrea Mancini¹, Cosma Cortese³, Marcello Napoli²

Le nostre storie: vite di nefrologi

I primi anni della Nefrologia dell'Ospedale Molinette di Torino raccontati da chi li ha vissuti e costruiti

Piero Stratta, Sandro Alloatti, Giuseppe Segoloni, Michele Rotunno, Giorgio Triolo, Margherita Dogliani, Giovanni Mangiarotti, Caterina Canavese, Giovanni B. Fogazzi

Specialità e professioni a colloquio

L'aspetto educativo nella promozione della dieta iposodica, dell'attività fisica e dell'aderenza alle terapie in pazienti con malattia policistica autosomica dominante: una revisione della letteratura

Elena Brioni, Giulia Villa, Duilio Fiorenzo Manara, Sara Farinone, Cristiano Magnaghi, Davide Scuratti, Dina Moranda, Emanuele Galli, Maria Teresa Sciarrone, Giuseppe Vezzoli

Lo stato dell'arte

Editoriali

Gaetano La Manna

Editor in Chief Giornale Italiano di Nefrologia

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna
Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale - DIMES
Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Policlinico S. Orsola - Malpighi pad. 15
Via G. Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy



Gaetano La Manna

In un mondo in costante e rapido mutamento, in cui gli scenari dell'assistenza medica sono spesso segnati da improvvisi capovolgimenti, noi nefrologi ci siamo ritrovati negli ultimi anni ad affrontare sfide straordinarie nel fornire cure a pazienti che dipendono da noi in circostanze di vulnerabilità. Nuove terapie e nuovi standard di riferimento emergono quindi in un contesto caratterizzato da progressiva contrazione del rapporto nefrologo/popolazione di riferimento.

Nonostante le difficoltà del contesto attuale, il Giornale Italiano di Nefrologia persiste in un incoraggiante trend positivo, raggiungendo step by step nuovi traguardi, al fine di adempiere sempre meglio ai propri obiettivi di comunicazione intra- e interdisciplinare.

Un indice significativo di questo andamento è il numero di visitatori annuali del sito web del GIN, aumentato di circa il 10% rispetto all'anno precedente (dati ottenuti da Google Analytics confrontando i periodi ottobre 2021/ottobre 2022 e ottobre 2022/ottobre 2023).

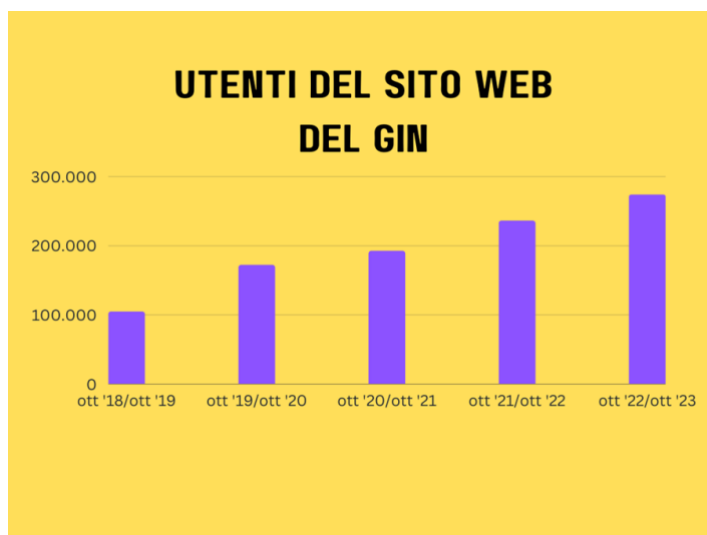


Figura 1. Numero totale dei visitatori annuali del sito web del GIN negli ultimi cinque anni (fonte dati Google Analytics).

Anche quest'anno, un'analisi dei dati relativi al sito web conferma un interessante trend internazionale dell'audience del giornale, con sede – per ovvie ragioni – concentrata in Italia, ma con un'apprezzabile diffusione transnazionale. È stimolante osservare come il GIN abbia lettori in quasi ogni angolo del globo con la sola eccezione della Groenlandia, come risulta dalla mappa della loro distribuzione.

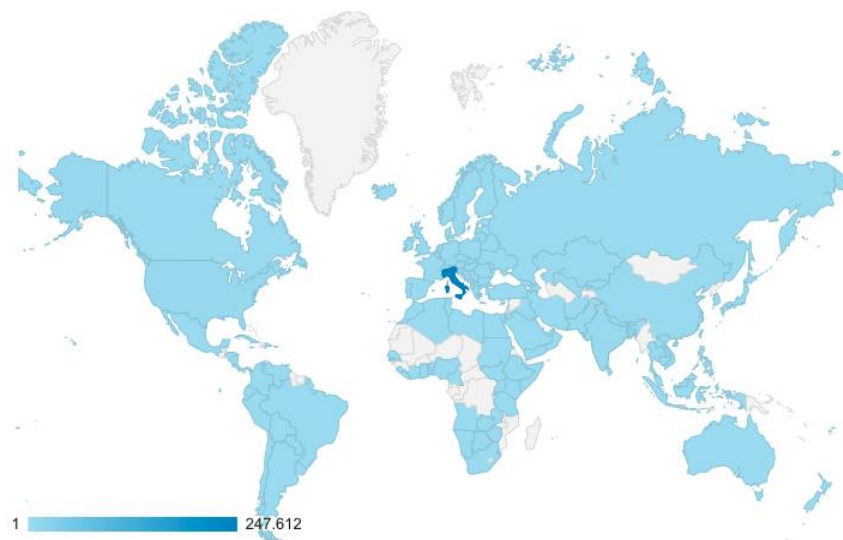


Figura 2. Mappa della provenienza geografica delle visite del sito web del GIN dal 1° gennaio 2023 ad oggi. Fonte dati e immagine Google Analytics.

Questo risultato è stato raggiunto incoraggiando la presenza di articoli in inglese in ogni numero in uscita, così da aumentare la fruibilità dei contributi proposti e aprire le porte a “paper” opera anche di team di ricerca internazionali, provenienti da diverse parti del mondo.

Per favorire una maggiore diffusione delle pubblicazioni, ogni articolo viene promosso sulla pagina Facebook, che conta quasi 3000 follower, raggiungendo picchi di oltre 1700 lettori.



Figura 3. Screenshot di un post pubblicato a novembre 2022 comprendente, come di consueto, un’immagine e un collegamento alla pagina web del giornale.

Il GIN si pone come obiettivo quello di mantenere aggiornata e qualificata la nefrologia italiana, avendo per questo come riferimento la qualità e l’originalità dei contributi. Il processo di pubblicazione infatti consta di diversi passaggi standardizzati, i cui principali sono la revisione a doppio cieco, in cui né gli autori né i revisori conoscono le identità reciproche, e il controllo antiplagio effettuato dal software Compilatio (<https://www.compilatio.net/>); Compilatio sta inoltre sviluppando un tool, di cui al momento offre una prima versione di prova, per

determinare se un testo è stato scritto o meno da un'intelligenza artificiale. Queste garanzie fermamente volute dal gruppo editoriale di oggi, hanno rappresentato e rappresentano un importantissimo snodo nella qualificazione della nostra rivista.

Dal 2002 tutti gli articoli del GIN vengono indicizzati e compaiono su PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) (quelli in inglese con anche un link di rimando al full-text), ma da quest'anno tramite la collaborazione editoriale con Elsevier è stata ottenuta anche l'indicizzazione su Scopus ed Embase. L'archiviazione a lungo termine è inoltre garantita tramite Portico (<http://www.portico.com>).



Figura 4. Loghi di PubMed, Elsevier e Portico, con cui il GIN collabora per indicizzare e conservare le sue pubblicazioni.

Il nostro impegno nel migliorare e crescere non si ferma qui: il prossimo obiettivo è ottenere un impact factor, un importante indicatore di riconoscimento nella comunità scientifica. A tale scopo, sottoporremo il giornale alla valutazione del Web of Science, al fine di farlo includere, in caso di valutazione positiva, nello Science Citation Index. Questo passo rappresenta un ulteriore impegno verso una ulteriore qualificazione della rivista scientifica ed un sostanziale consolidamento del ruolo del GIN nella nefrologia attraverso nel tempo l'acquisizione di un proprio Impact Factor.

Tutto ciò non sarebbe stato possibile senza il prezioso supporto del past-Editor Biagio Di Iorio, dei Co-Editor (Antonio De Pascalis, Roberta Fenoglio e Olga Baraldi), degli Associate-Editor (Giuseppe Quintaliani, Rodolfo Rivera, Giusto Viglino), e del comitato editoriale, che spesso ho rinnovato inserendo nuove figure e nuovi protagonisti della nefrologia.

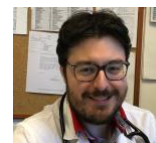
Ma ancor di più non sarebbe stato possibile senza voi lettori, che ovviamente siete oggi, e spero sempre più in prospettiva, gli autori che in questi anni hanno arricchito il Giornale Italiano di Nefrologia con i vostri contributi, con la vostra cultura, originalità e pazienza, e che oggi colgo l'occasione per ringraziare e spronare verso nuovi traguardi.

Gaetano La Manna

La tossicità da mezzo di contrasto iodato e la sua prevenzione

In Depth Review

Concetto Sessa¹, Luca Zanolì², Giovanni Noto³, Ivana Alessandrello¹, Dario Galeano¹, Elisa Giglio¹, Alfio Edoardo Giuffrida¹, Giulio Distefano¹, Vincenzo Ficara¹, Roberta Maria Messina¹, Stella Musumeci¹, Viviana Scollo¹, Fortunata Zirino¹, Carmelo Zuppardo¹, Walter Morale¹



Concetto Sessa

1 U.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. Maggiore "Nino Baglieri", Modica, Ragusa (RG)

2 Nefrologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania (CT)

3 U.O.C. Medicina e Chirurgia d'Accettazione e Urgenza, P.O. Giovanni Paolo II, Ragusa (RG)

Corrispondenza a:

Concetto Sessa

U.O.C di Nefrologia, Ospedale Maggiore "Nino Baglieri"

Via Aldo Moro n°1, 97015 Modica, Italia

Tel.: +39 0932 448101; 0932 4488096

E-mail: concettosessa@gmail.com

ABSTRACT

Il mezzo di contrasto iodato viene ampiamente usato nella pratica clinica, dalla diagnostica per immagini alle procedure radiointerventistiche ed endovascolari. Il paziente nefropatico risulta essere maggiormente suscettibile (rispetto alla popolazione con normofunzione renale) al danno d'organo indotto o associato al contrasto. Tuttavia tale condizione predisponente all'insufficienza renale non può rappresentare un limite o un ostacolo alla diagnosi o ai trattamenti endovascolari. Nonostante la letteratura prodotta nell'ultimo quinquennio, appaiono ancora controverse le modalità di gestione e di approccio ai pazienti nefropatici, dall'uso del contrasto all'utilizzo dei trattamenti sostitutivi la funzione renale, che spesso erroneamente vengono considerati come parte delle strategie di prevenzione. Sebbene in letteratura l'argomento sia ampiamente dibattuto, nella pratica clinica si assiste spesso all'incertezza degli specialisti che lascia intendere una perfettibile gestione della somministrazione del mezzo di contrasto e delle richieste di consulenza nefrologica. Concomita, inoltre, una diffusa difficoltà nel distinguere il danno renale acuto post-contrastografico (Post-contrast Acute Kidney Injury, PC-AKI) dal danno renale acuto indotto dal mezzo di contrasto (Contrast-induced Acute Kidney Injury, CI-AKI). La review che presentiamo vuole fornire un aggiornamento sull'argomento, fornendo le strategie per la riduzione del rischio di danno renale acuto dopo la somministrazione di mezzo di contrasto, strategie che prevedono l'identificazione precoce dei soggetti ad alto rischio, la scelta di mezzi di contrasto e dei dosaggi appropriati, la sospensione di farmaci nefrotossici, il follow-up dei soggetti ad alto rischio e l'identificazione precoce dell'AKI.

PAROLE CHIAVE: mezzo di contrasto, danno renale acuto, prevenzione, idratazione

Introduzione

Il danno renale acuto (Acute Kidney Injury, AKI) è caratterizzato dal brusco declino, spesso reversibile, della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) [1].

Nel novero degli agenti patogeni in grado di configurare l'AKI, l'impiego di mezzi di contrasto iodati è ben codificato.

La definizione di Post-contrast Acute Kidney Injury (PC-AKI) è il termine generico che dovrebbe essere usato quando si verifica un improvviso deterioramento della funzionalità renale entro 48 ore dalla somministrazione intravascolare di mezzo di contrasto iodato [2]. È da applicare a quelle situazioni in cui non è stata eseguita una valutazione clinica dettagliata per altre potenziali eziologie di AKI o in cui altre cause di AKI non possono essere ragionevolmente escluse. Tale definizione fa riferimento, dunque, all'incremento della creatinina o alle diminuzioni della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) dopo l'esposizione al contrasto e che può o meno essere causato direttamente dal mezzo di contrasto [2].

Si preferisce, invece, l'uso della definizione "*Contrast-induced acute kidney injury*" (CI-AKI) per indicare le situazioni nelle quali il danno renale si verifichi entro le 48 ore dalla somministrazione del mezzo di contrasto iodato e sia causalmente collegato alla somministrazione di mezzo di contrasto. La presenza di un nesso causale tra esposizione al mezzo di contrasto e AKI può essere giudicata solo dopo un'approfondita valutazione clinica che permetta l'esclusione di altre potenziali cause di AKI. Se dopo tale valutazione non vengono identificate altre cause all'infuori dell'esposizione al contrasto, è appropriato in questi casi utilizzare il termine CI-AKI [2].

Scopo dello studio

Nonostante la letteratura prodotta nell'ultimo quinquennio, dal confronto con gli altri specialisti appaiono ancora controverse le modalità di gestione e di approccio ai pazienti nefropatici, dall'arruolamento all'uso di contrasto, all'utilizzo dei trattamenti sostitutivi la funzione renale, che spesso erroneamente vengono considerati come parte delle strategie di prevenzione.

Il nostro studio ha lo scopo di presentare una revisione aggiornata della letteratura sulla nefropatia legata al mezzo di contrasto, seguendo le linee Guida Internazionali PRISMA [3], dalla definizione alla fisiopatologia, epidemiologia e strategie di prevenzione, valutando l'entità del problema allo stato dell'arte attraverso il confronto con le linee guida Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [1], European Society of Urogenital Radiology (ESUR) [4], American College of Radiology (ACR) [5]; diversi articoli sono stati prodotti nell'ultimo periodo su questo argomento e l'evoluzione delle conoscenze fisiopatogenetiche così come le modifiche apportate dalle ultime linee guida in riferimento alle strategie preventive per la CI-AKI hanno suggerito l'opportunità di produrre un manoscritto rivolto in particolare ai nefrologi clinici che giornalmente si confrontano con questa sentita problematica.

Materiali e metodi

Per la stesura di questa review è stata eseguita una ricerca bibliografica sui database di Pubmed, Scopus e Web of Science, utilizzando le parole chiave ((venous AND/OR arterial contrast media [Title/Abstract]) AND (nephropathy [Title/Abstract])).

Due revisori indipendenti (S.C. e G.D.) si sono occupati, in prima battuta, di selezionare i titoli attinenti all'argomento utilizzando i seguenti criteri di inclusione:

1. pubblicazioni peer-reviewed con dati originali;
2. lingua inglese o italiana;
3. accesso ai dati principali del lavoro mediante testo completo o mediante abstract.

I criteri di esclusione sono stati:

1. lingua diversa da inglese ed italiano;
2. lavori degli stessi Autori ripetuti.

I due revisori indipendenti hanno dunque selezionato gli studi per l'inserimento nella revisione. I titoli sono stati valutati per rilevanza e i risultati delle due ricerche bibliografiche sono stati confrontati risolvendo, mediante dibattito tra i due revisori indipendenti, le eventuali controversie sui titoli da includere nella stesura finale della review. I lavori originali che presentavano i criteri di inclusione stabiliti sono stati selezionati per una revisione più dettagliata.

Il dibattito tra gli autori è stato espletato mediante metodo Delphi, utile per validazione del consenso della validità interna al fine di evitare possibili bias [6].

Nel corso del documento si farà riferimento a "mezzo di contrasto" intendendo il mezzo di contrasto iodato: il mezzo di contrasto paramagnetico e quello ultrasonografico esulano dagli scopi di questo lavoro.

Risultati

La ricerca, condotta attraverso i sopracitati motori di ricerca, ha permesso di identificare inizialmente 168 titoli. Sono stati identificati, inoltre, 59 titoli aggiuntivi a partire dalle referenze bibliografiche degli stessi articoli summenzionati.

Dopo lettura ed eliminazione degli articoli duplicati, degli articoli non focalizzati sul topic, non in lingua inglese o italiana, con dati non originali, sono stati riportati in discussione 163 articoli (Figura 1).

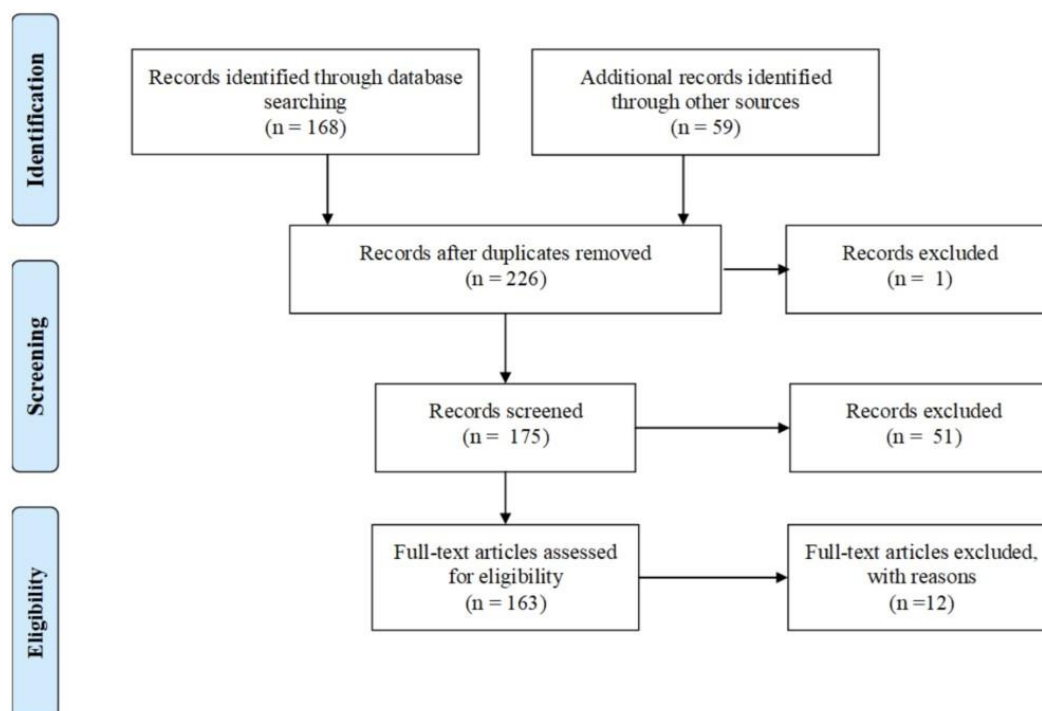


Figura 1. Risultati presentati secondo diagramma PRISMA.

La riduzione del rischio di danno renale legato all'infusione di mezzo di contrasto rappresenta l'obiettivo degli specialisti nella quotidiana pratica clinica. Diversi autori concordano sulla necessità di individuare i fattori di rischio in grado di impattare sulla funzione renale e di stabilire un protocollo infusionale coerente con le esigenze volemiche del paziente che, senza compromettere la sua emodinamica, ponga in essere una valida strategia di prevenzione.

Limiti epidemiologici

L'epidemiologia relativa al danno renale da mezzo di contrasto iodato appare confusa e i dati forniti in letteratura sono spesso tra di loro discordanti, con una variabilità circa l'incidenza del danno renale che spazia dall'1,3% al 33,3% [7]. Tali differenze trovano giustificazione nell'inclusione o esclusione dagli studi di soggetti che presentano vari fattori di rischio concomitanti, e dal tipo e volume del mezzo di contrasto iodato somministrato. Non trascurabile fenomeno di confondimento che complica la dimensione del problema è l'utilizzo improprio, spesso in maniera indifferente, delle definizioni di PC-AKI e di CI-AKI, a causa della storica fusione dei due termini. Ampi studi retrospettivi condotti su coorti di pazienti ad alto rischio, sottoposti all'infusione di mezzo di contrasto iodato, hanno riportato un'incidenza di PC-AKI elevata, con incidenza maggiore per la via intra-arteriosa (procedure endovascolari, riperfusioni, coronarografie) e minore per la via venosa [8], mentre parallelamente l'incidenza di CI-AKI è risultata essere, nel complesso, trascurabile per valori di eGFR > 30/ml/1.73m² [5].

Fattori di rischio

Numerosi sono i fattori di rischio che favoriscono l'insorgenza di AKI nei pazienti sottoposti ad infusione di mezzo di contrasto. Alcuni di essi sono legati alla storia clinica del soggetto da sottoporre all'infusione endovenosa di mezzo di contrasto e riguardano la funzione renale preesistente, le comorbidità associate e la concomitante terapia assunta. Altri, invece, riguardano le caratteristiche ed il volume del mezzo di contrasto (Tabella 1). Ipertensione arteriosa, insufficienza renale, diabete mellito, storia di precedenti infarti del miocardio, età, frazione di eiezione ventricolare sinistra <40% sono noti fattori di rischio di AKI dopo esposizione a mezzo di contrasto iodato [9].

Fattori di rischio legati al paziente	Fattori di rischio legati ad agenti chimici	Fattore di rischio legato ad agenti nefrotossici
eGFR <30ml/min/1,73m ²	Mezzo di contrasto ad elevata osmolarità	Uso concomitante di sostanze nefrotossiche (NSAIDs, aminoglicosidi, ACEI, ARB, biguanidi)
Età >65 anni	Quantità di mezzo di contrasto utilizzato	
Ipertensione	Infusioni ripetute di mezzo di contrasto	
Anemia		
Scompenso cardiaco		
Stato settico		
Diabete		

Tabella 1. Fattori di rischio per danno renale da mezzo di contrasto.

Fattori di rischio legati alla storia clinica del paziente

Il rischio di PC-AKI aumenta con ogni aumento graduale dello stadio di chronic kidney disease (CKD), per cui il rischio di PC-AKI risulta di circa il 5% in pazienti con eGFR maggiore o uguale a 60; 10% a eGFR con 45-59; 15% con eGFR di 30-44; 30% con eGFR inferiore a 30 ml/min/1,73 m² [5]. Il rischio di PC-AKI è molto più alto del rischio di CI-AKI in quanto include tutte le condizioni nelle quali si verifica una riduzione della perfusione renale, spesso conseguenza di insufficienza cardiaca,

ipovolemia, instabilità emodinamica o di farmaci che influiscono sull'emodinamica renale [10] coincidenti con la somministrazione di mezzi di contrasto [5]. Nel già citato lavoro di Wilhelm-Leen et al. [11], la somministrazione di mezzo di contrasto è stata associata a un rischio più elevato di PC-AKI se coesistono i seguenti quadri patologici: sepsi (35,8% contro 32,9%), polmonite (16,3% contro 12,7%), infezione del tratto urinario/pielonefrite (17,4% contro 15,7%), peritonite (31,4% contro 28,9%), sanguinamento gastrointestinale (16,8% contro 13,8%), esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (16,3% contro 15,1%) e pancreatite acuta (16,4% contro 8,2%). In generale, le differenze di rischio tra i gruppi erano piccole: circa il 2-3% assoluto, 15-20% relativo. L'eccezione notevole è stata la pancreatite acuta: per questi pazienti la somministrazione di mezzo di contrasto è stata associata a un raddoppio del rischio di PC-AKI. Per molti altri stati patologici, i pazienti che hanno ricevuto il mezzo di contrasto hanno manifestato un tasso inaspettatamente più basso di PC-AKI: esacerbazione dell'insufficienza cardiaca (16,6% contro 19,0%), endocardite (16,4% contro 19,9%), sindrome coronarica acuta (SCA) (6,4% contro 17,4%), tromboembolismo venoso (6,9% contro 9,2%) e ictus/incidente cerebrovascolare (6,7% contro 7,5%). Lo studio retrospettivo monocentrico condotto da Hinsien et al. [12] eseguito su un totale di 82.729 pazienti sottoposti a TC con o senza mezzo di contrasto in 5 anni (dal 2009 al 2014), aveva come outcome primario l'incidenza di CI-AKI e come outcome secondario dialisi e trapianto renale a 6 mesi. In tale studio, l'incidenza di AKI è risultata paragonabile in tutti i gruppi. La somministrazione di mezzo di contrasto iodato non è stata associata ad una maggiore incidenza di AKI (odds ratio per i criteri di nefropatia indotta da mezzo di contrasto = 0,96, intervallo di confidenza al 95% da 0,85 a 1,08; e odds ratio per i criteri Acute Kidney Injury Network/Kidney Disease Improving Global Outcomes = 1,00, 95% intervallo di confidenza da 0,87 a 1,16) tra i vari sottogruppi, indipendentemente dalla funzione renale al basale. Inoltre, la somministrazione di contrasto non è stata associata ad una maggiore incidenza di malattie renali croniche, dialisi o trapianto renale a 6 mesi.

Il rischio di CI-AKI è sostanzialmente inferiore al rischio di PC-AKI, ma rimane incerto nei pazienti con End Stage Kidney Disease (ESKD) che rappresenta la più grave condizione clinica di rischio predisponente la CI-AKI; sebbene diversi studi osservazionali controllati non abbiano mostrato evidenza di CI-AKI indipendentemente dallo stadio di CKD preesistente [13], altri hanno trovato evidenza di CI-AKI solo in pazienti con funzionalità renale gravemente ridotta (eGFR <30 ml/min/1.73m²) [14]. L'incidenza di CI-AKI nella popolazione con funzionalità renale normale è molto bassa (cioè 0-5%), tuttavia è segnalata come 12-27% nei pazienti con CKD preesistente e fino al 50% nei pazienti allo stadio IV-V secondo KODQI [11].

Nella metanalisi di Mc Donald JS et al. [13], il rischio di CI-AKI, in assenza di fattori di rischio associati, è stato stimato essere trascurabile per eGFR maggiore o uguale a 45 ml/min/1,73 m²; 0-2% per eGFR di 30-44 ml/min/1,73 m² e 0-17% per eGFR inferiore a 30 ml/min/1,73 m². Questa metanalisi, comunque, presenta importanti limiti in quanto: non stratifica il rischio nei pazienti sulla base della preesistente CKD (gli autori stessi mettono in evidenza questo limite, verosimilmente legato ad un non omogeneo campionamento dei pazienti sulla base della CKD); sono osservazionali; molte delle analisi sui sottogruppi includono studi poco numerosi risultando, pertanto, probabilmente sottodimensionate. Accanto all'insufficienza renale preesistente, altre condizioni patologiche quali il diabete, l'età avanzata (≥80 anni), l'ipertensione, l'insufficienza cardiaca congestizia, la sepsi e l'anemia possono aumentare l'incidenza di PC-AKI, le complicanze a breve e lungo termine e la mortalità dei pazienti [15].

Fattori di rischio legati al mezzo di contrasto iodato

Le proprietà fisico-chimiche del mezzo di contrasto, come la sua osmolalità e viscosità, svolgono un ruolo determinante alla patogenesi del danno renale correlato al mezzo di contrasto. L'osmolarità

indica la concentrazione di particelle in una soluzione ed è espressa in osmoli di particelle di soluto per litro di soluzione (Osm/L). Con osmolalità, invece, si intende il numero particelle per unità di peso (mOsm/kg). Il mezzo di contrasto si divide in tre tipi in base alla sua osmolalità, ovvero ad alta osmolarità (HOCM), iso-osmolare (IOCM) e a bassa osmolarità (LOCM).

Nel corso degli anni il mezzo di contrasto ha subito una progressiva evoluzione. Per maggiore approfondimento si rimanda al lavoro di Wallingford [16].

I mezzi iso-osmolari sono l'ultima forma di contrasto utilizzata in quanto hanno la stessa osmolalità del siero umano e, sebbene vengano definiti da diversi autori come meno nefrotossici rispetto a quelli iper/ipo-osmolari [17], conclusioni simili non trovano il consenso unanime della letteratura.

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti confermate dalla letteratura circa il rischio di PC-AKI tra i mezzi di contrasto a bassa osmolalità (LOCM) e i mezzi di contrasto a iso-osmolarità (IOCM) per applicazioni endovenose [18]. L'evidenza indiretta suggerisce che il LOCM iohexolo possa avere un rischio maggiore rispetto ad altri LOCM, sebbene la potenziale differenza di rischio non sia stata confermata [18].

Di avviso diverso sono, ad esempio, gli studi di Rudnick et al., che non hanno riscontrato differenze nell'insorgenza di PC-AKI dopo la somministrazione di IOCM rispetto al LOCM [19]. Davenport et al. [20], in un lavoro volto a determinare se il mezzo di contrasto iodato a bassa osmolalità somministrato per via endovenosa fosse associato a PC-AKI post-tomografia computerizzata (TC), hanno confrontato 19 covariate tra 17.652 individui, giungendo alla conclusione che il mezzo di contrasto iodato ipotonico ha un impatto significativo sull'insorgenza di AKI sia dopo TC che dopo angiografia ($P=0,04$) nei pazienti con preesistente insufficienza renale e creatinina sierica $> 1,5$ mg/dl.

Sulla base delle evidenze fornite dallo stesso Davenport, in una revisione sistemica del 2020, è probabile che qualsiasi differenza nel rischio di PC-AKI tra LOCM e IOCM non sia clinicamente significativa [5].

Differenze clinicamente significative sono state dimostrate, invece, negli studi randomizzati che hanno confrontato il comportamento di LOCM e IOCM nelle somministrazioni intra-arteriose ed endovenose [18]: nella somministrazione intra-arteriosa con esposizione renale di secondo passaggio, il mezzo di contrasto iniettato nel cuore destro e nelle arterie polmonari o direttamente nelle arterie carotidee, succlavia, brachiale e mesenterica, nonché nell'aorta sottorenale e nelle arterie iliache e femorali, raggiunge le arterie renali dopo la diluizione; questa somministrazione presenta lo stesso rischio della somministrazione endovenosa (più basso) [21]. Nella somministrazione intra-arteriosa con esposizione renale di primo passaggio, il mezzo di contrasto iniettato nel cuore sinistro, nell'aorta addominale toracica e surrenale e selettivamente nelle arterie renali, raggiunge le arterie renali durante il primo passaggio; i pazienti sottoposti a queste procedure presentano frequentemente comorbidità, per quanto sia difficile distinguere gli effetti dovuti alla somministrazione del mezzo di contrasto da quelli dovuti ad altre cause concomitanti, come, ad esempio, nelle procedure interventistiche endovascolari, il rischio di malattia ateroembolica renale [22, 23].

Per quel che concerne le eventuali differenze nella metodologia di somministrazione del mezzo di contrasto sul rischio di sviluppare una CI-AKI, in uno studio di McDonald et al. [24] viene riportata nei pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco (somministrazione intra-arteriosa) un'incidenza sostanzialmente più elevata di AKI, dialisi e mortalità post-procedurale rispetto a quella di pazienti sottoposti a studio angiografico o a TC con mezzo di contrasto (somministrazione endovenosa). Inoltre, l'incidenza di AKI dopo la procedura è stata stimata essere del 10-50% [25], mentre l'incidenza generale di AKI dopo la TC con mezzo di contrasto è stata riportata tra il 5-20% [26].

È stato ipotizzato che questo possa essere dovuto all'utilizzo di una maggior quantità di mezzo di contrasto nelle procedure intrarteriose, a un maggior rischio di dislocazione di ateroemboli e, non ultimo, a maggiori comorbidità dei pazienti sottoposti a procedure intra-arteriose [27].

Nessuno studio ha confrontato direttamente il rischio di CI-AKI tra LOCM e IOCM: si ritiene che non vi siano differenze clinicamente rilevanti nel rischio di CI-AKI tra LOCM e IOCM [28].

Fattori di rischio legati ad agenti nefrotossici

Altro potenziale fattore di rischio di danno renale dopo somministrazione intra-arteriosa di mezzo di contrasto iodato è rappresentato dai farmaci nefrotossici. Tra questi farmaci annoveriamo:

- gli antinfiammatori non steroidei (NSAIDs), che alterando l'emodinamica dei vasi renali causano fibrosi interstiziale renale;
- gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-i) e i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB), gli inibitori del recettore dell'angiotensina-neprilisina (ARNI), gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (MRA), i quali, provocando una riduzione del eGFR, rallentano la clearance del mezzo di contrasto. Inoltre, l'angiotensina II è in grado di indurre la produzione del transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) che presenta attività potenzialmente protettiva sulla necrosi delle cellule tubulari prossimali renali, perde tale potere induttivo sul TGF- β 1 (e quindi la conseguente nefroprotezione), una volta inibita dal sistema renina-angiotensina-aldosterone;
- gli aminoglicosidi presentano diversi gruppi amminici sulla molecola che conferiscono loro una carica cationica a pH fisiologico. Di conseguenza, le molecole di aminoglicoside si legano prontamente ai fosfolipidi anionici all'interno della membrana plasmatica del tubulo prossimale in modo elettrostatico saturabile. L'affinità relativa di un aminoglicoside per la membrana plasmatica del tubulo prossimale è correlata alla nefrotossicità osservata nella pratica clinica [29].
- la metformina; in questo caso l'eliminazione del farmaco avviene principalmente a livello renale tramite trasportatori localizzati nel tubulo prossimale. Per tale motivo la concentrazione plasmatica della metformina aumenta nel corso dell'insufficienza renale cronica. A livello urinario non sono stati rinvenuti metaboliti della metformina ma esclusivamente farmaco immodificato. La complicanza più temuta è l'acidosi lattica che consegue all'assunzione di tale farmaco nel contesto della malattia renale cronica [30].
Le linee guida ACR del 2018 suggeriscono che, nei pazienti ritenuti ad alto rischio di CI-AKI in trattamento con metformina che devono essere sottoposti all'infusione di mezzo di contrasto iodato, il farmaco debba essere temporaneamente sospeso al momento dello studio o subito prima, e deve essere sospeso per almeno 48 ore [31]; tale indicazione è stata confermata – negli stessi termini – anche dalle linee guida ESUR, che peraltro precisano la possibilità di proseguire il trattamento con metformina dopo aver escluso alterazioni della funzione renale a 48 ore [4].

Fisiopatologia del danno renale

Il meccanismo fisiopatologico alla base del danno renale non è stato completamente chiarito. Diversi fattori agiscono attraverso molteplici pathways, sostenendo la genesi del danno renale (Figura 2).

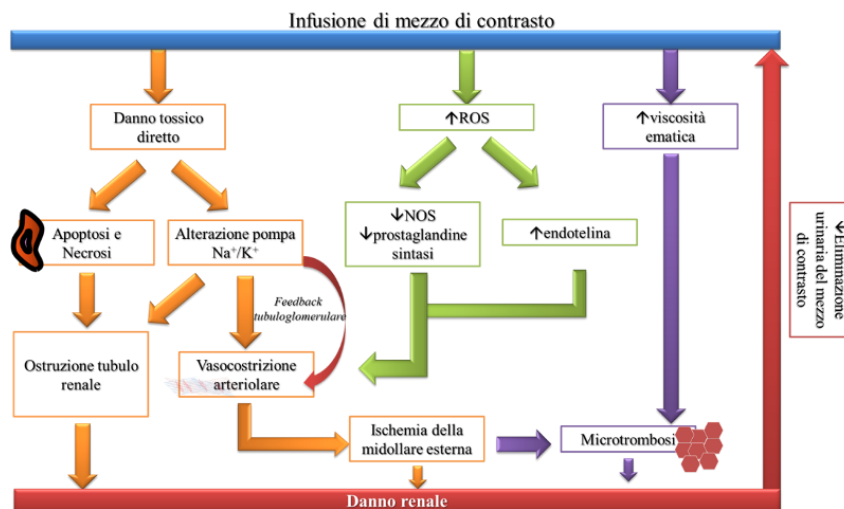


Figura 2. Fisiopatologia del danno renale da mezzo di contrasto. NOS: ossido nitrico sintasi; Na+/K+: pompa sodio potassio.

Sicuramente il mezzo di contrasto ha effetti tossici diretti sulle cellule epiteliali tubulari renali e può indurre apoptosi e necrosi a causa delle sue proprietà fisico-chimiche. Il danno renale è caratterizzato dalla perdita di polarità cellulare dovuta alla ridistribuzione delle pompe Na⁺/K⁺, che sul fronte basolaterale delle cellule epiteliali tubulari diminuiscono mentre aumentano sul lato della superficie luminale, comportando l'incremento del trasporto di ioni sodio ai tubuli contorti distali (Figura 3) e così lo spasmo dei vasi sanguigni renali attraverso il feedback tubuloglomerulare. Come conseguenza si verificherebbe l'incremento della pressione intravasale, la diminuzione del GFR e l'ostruzione del lume tubulare.

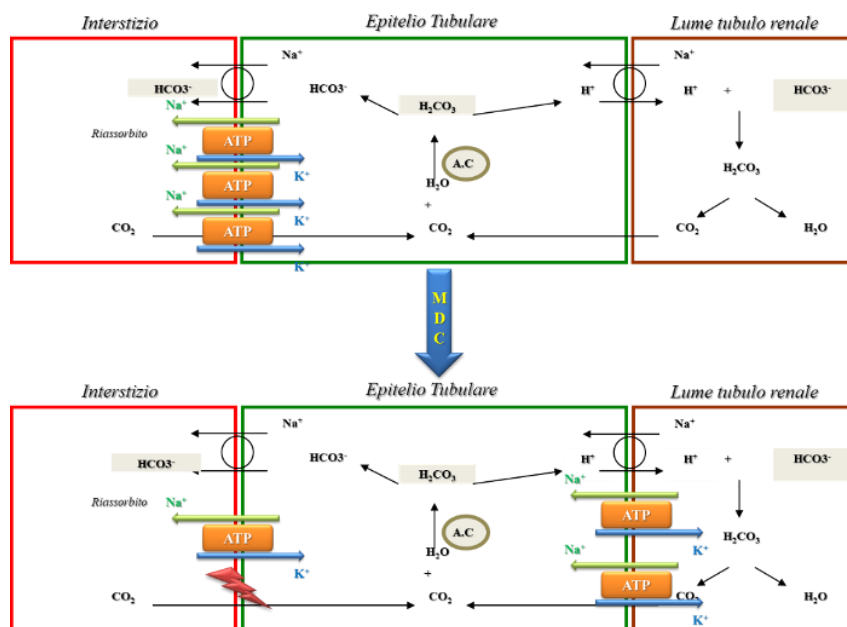


Figura 3. Danno esercitato dal mezzo di contrasto sulla pompa Na⁺/K⁺. Il danno renale è caratterizzato dalla perdita di polarità cellulare dovuta alla ridistribuzione delle pompe Na⁺/K⁺, che sul fronte basolaterale delle cellule epiteliali tubulari diminuiscono mentre aumentano sul lato della superficie luminale, comportando l'incremento del trasporto di ioni sodio ai tubuli contorti distali e così lo spasmo dei vasi sanguigni renali attraverso il feedback tubuloglomerulare. Come conseguenza si verificherebbe l'incremento della pressione intravasale, la diminuzione del GFR e l'ostruzione del lume tubulare. MEZZO DI CONTRASTO: mezzo di contrasto; HCO₃⁻: ione bicarbonato; A.C: anidrasi carbonica; CO₂ anidride carbonica, ATP: adenosin-trifosfato; H⁺: ione idrogeno; Na⁺: ione sodio; K⁺: ione potassio; H₂CO₃: acido carbonico.

Altro meccanismo indiretto attraverso cui si determina il danno renale, risiede nella capacità del mezzo di contrasto di aumentare la produzione di radicali liberi dell'ossigeno (riducendo l'attività biologica cellulare) e di promuovere la perossidazione dei lipidi. Riducendo l'attività degli enzimi antiossidanti e della superossido dismutasi, favorisce la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che causano danni alle cellule epiteliali tubulari renali e alle cellule adiacenti. L'aumento dei ROS induce la produzione di agenti vasocostrittori (come l'endotelina) e determina l'inibizione dell'attività della ossido nitrico sintasi (NOS) e della prostaciclina sintasi, portando, così, alla riduzione di sostanze vasodilatatrici (come ossido nitrico, NO, e prostaciclina, PGI₂) nel plasma e, di conseguenza, alla riduzione della perfusione renale e all'ipossia cellulare [33]. Per quanto la vascolarizzazione della corticale midollare renale rappresenti solo il 10% del flusso sanguigno renale, le cellule epiteliali nel segmento spesso ascendente dell'ansa di Henle svolgono un lavoro metabolicamente stressante rendendosi particolarmente suscettibili agli insulti ischemici ed ipossici che occorrono nel corso di tali fluttuazioni del circolo perfusorio. Inoltre, il mezzo di contrasto può aumentare la viscosità del sangue, rallentare il flusso sanguigno microcircolatorio e influenzare la pressione osmotica del sangue, riducendo così la plasticità dei globuli rossi e aumentando il rischio di microtrombosi [34].

Prevenzione del danno renale

La PC-AKI complica circa il 7% di tutti gli interventi coronarici percutanei (PCI). Nello 0,3% dei casi richiede l'avvio del trattamento dialitico, si associa all'incremento degli eventi avversi quali morte, infarto del miocardio e sanguinamento, che si traducono nell'allungamento della degenza media e nell'aumento dei costi negli USA (rispettivamente circa 3,6 giorni e \$ 10.000) [35].

Idratazione fissa e idratazione controllata

L'idratazione costituisce il metodo di profilassi più diffuso nonché il più efficace nella prevenzione di PC-AKI e CI-AKI [36], in quanto il mantenimento dell'euvolemia impedisce l'iperattivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina, contrastando la vasocostrizione renale esercitata dal mezzo di contrasto, diluendo quest'ultimo all'interno del lume tubulare renale, riducendo il tempo di contatto con le cellule tubulari renali [37]. È noto come la sola somministrazione di liquidi *per os* non sia sufficiente all'ottenimento di un'adeguata prevenzione di tale rischio: pertanto è necessario l'utilizzo di soluzioni per infusione endovenosa [38]. Le linee guida del 2015 sulla sindrome coronarica acuta, le linee guida della Società Europea di Cardiologia del 2018 sulla rivascolarizzazione del miocardio e diversi autori concordano nel dire che l'idratazione per via endovenosa è raccomandata nei pazienti con un eGFR <60 ml/min/1,73 m² nelle 12 ore antecedenti e nelle 24 ore successive la procedura [39].

Ciononostante, persistono controversie circa la tipologia di soluzione da adottare nella terapia di idratazione e i volumi da infondere. Attualmente, la somministrazione di soluzioni all'1,4% di bicarbonato di sodio [40] e allo 0,9% di soluzione fisiologica rappresenta la prima scelta nella grande maggioranza delle situazioni. Seppure precedenti studi abbiano evidenziato come la somministrazione endovenosa di bicarbonato di sodio sia più efficace della soluzione salina nel ridurre l'incidenza di PC-AKI, nessuna differenza è stata identificata tra le due soluzioni in un recente studio multicentrico su un totale di 5.177 soggetti condotto da Weisbord et al. [41]. L'utilità e la praticità di impiego del bicarbonato trova giustificazione nelle meta-analisi di Meier [42] e in quella più recente di Zhang [43] dalle quali emerge il vantaggio dato dalla correzione dell'acidosi nelle condizioni in cui non è possibile eseguire un'idratazione prolungata, quali le procedure d'emergenza. Inoltre, l'impiego del bicarbonato di sodio rimane più efficace rispetto all'infusione di ringer [44]. Ulteriori controversie riguardano più specificatamente le dosi da infondere. Diversi studi sono

concordi su protocolli di idratazione fissa: il protocollo di idratazione a base di bicarbonato di sodio consiste in un'infusione di circa 150 mEq/l di soluzione di 3 ml/kg/h da somministrare in un'ora prima dell'esposizione del mezzo di contrasto e in un'infusione di 1 ml/kg/h nelle 6 ore successive; tale protocollo si differenzia per durata da un tipico protocollo di idratazione salina con un'infusione di 1 ml/kg/h da 6 a 12 ore prima e un'ulteriore infusione di 1 ml/kg/h per ulteriori 6-12 ore dopo l'esposizione al mezzo di contrasto [45], ma la necessità di tenere in considerazione anche le caratteristiche del singolo paziente, quali funzione cardiaca, equilibrio idro-elettrolitico, acido base e comorbidità, nonché i rischi di un'overload di fluidi, hanno portato alla necessità di sviluppare un nuovo approccio basato sul concetto di idratazione controllata [46]. È noto infatti come infusioni eccessive possano aumentare il rischio di insufficienza cardiaca, aritmia e morte a breve termine nei pazienti ad alto rischio. Tra le possibili modalità di implementazione di una strategia di idratazione controllata potrebbe figurare l'uso di parametri emodinamici quali la pressione venosa centrale (PVC), la pressione telediastolica del ventricolo sinistro (LVEDP), la collassabilità della vena cava [47], la bioimpedenzometria e il volume urinario [48]. A tal riguardo è estremamente stimolante il lavoro pubblicato da Azzalini et al. "*LVEDP-Guided Versus UFR-Guided Hydration for CA-AKI Prevention: Should We Be Guided by Our Heart or Kidneys?*" [35], che contrappone alla *one-size-fits-all hydration* protocolli di idratazione personalizzati e basati sulla reale volemia del paziente.

Un'interessante mediazione tra l'esigenza di idratazione e il rischio di overload è rappresentato dal sistema RenalGuard (RenalGuard Solutions, Milford, Massachusetts), un dispositivo che consente di ottimizzare la resa dell'espansione volemica facendo corrispondere al volume infuso l'output urinario (urine flow rate [UFR]-guided hydration) [35]. Al priming del sistema fa seguito un bolo di soluzione salina (circa 3 ml/kg in 20-30 min) e furosemide (0,25 mg/kg), così che, mantenendo un'elevata produzione di urina, il mezzo di contrasto possa essere rapidamente eliminato, salvaguardando il tubulo dai suoi effetti deleteri. Al paziente viene somministrata la prima dose di contrasto quando la diuresi supera i 300 ml/h. Trial randomizzati controllati [49] hanno dimostrato una drastica riduzione in termini di PC-AKI e necessità di terapia sostitutiva con l'approccio basato sull'UFR, rispetto ai regimi di idratazione fissa. Briguori et al. hanno, inoltre, verificato che rispetto alla terapia di idratazione fissa, la terapia di idratazione controllata con sistema RenalGuard ha portato ad una ridotta incidenza di edema polmonare (RR: 0,56, IC 95%: 0,39-0,79, P=0,036) [50]. Lo stesso autore [51], in uno studio condotto su 4 centri italiani (REMEDIAL II) ha dimostrato che il trattamento con RenalGuard è superiore alla sola terapia con bicarbonato di sodio e alla N-acetilcisteina nella prevenzione del danno renale acuto indotto dal mezzo di contrasto nei pazienti ad alto rischio. Convergono verso lo stesso orientamento lo Studio Pilot [52], lo Studio Mythos [53] che conclude come lo stimolo diuretico associato a un'idratazione adeguata riduca significativamente il rischio di nefropatia da contrasto se paragonato alla diuresi indotta dalla sola cauta idratazione e lo Studio Modena [54].

Viceversa, nessuna differenza nella capacità di ridurre l'incidenza di PC-AKI rispetto ai protocolli standard veniva evidenziata nel trial randomizzato controllato monocentrico di Nissan et al. Gli autori concludevano che 8 pazienti su 307 (2,6%) non sottoposti ad idratazione controllata sviluppavano PC-AKI, vs 8 pazienti su 296 (2,7%) sottoposti ad idratazione controllata che sviluppavano PC-AKI: pertanto, l'idratazione controllata non sembrava ridurre l'incidenza di PC-AKI (P=0,4710) [55].

– Potenziali vantaggi dell'idratazione controllata

È di interesse la possibilità di impostare quanto il bilancio idrico debba essere positivo (in pazienti disidratati) o negativo (in pazienti con sovraccarico idrico). In assenza di un dispositivo che permetta di valutare oggettivamente i volumi di infusione e l'outcome urinario, la valutazione rimane soggettiva e dipende unicamente dall'intuito dell'operatore. Il ricorso a un'idratazione controllata,

come riportato dai su citati studi di Briquori et al., porta alla riduzione dell'incidenza dell'edema polmonare e dell'aggravamento dei quadri di scompenso cardiaco.

La metanalisi condotta da Prasad et al., su 10 studi relativi all'uso di RenalGuard in pazienti ad alto rischio, ha mostrato come l'impiego dell'idratazione controllata oltre che essere associato ad una significativa riduzione del rischio di PC-AKI rispetto al gruppo di controllo, si associava alla riduzione della mortalità, della dialisi e degli eventi cardiaci avversi maggiori (MACCE) rispetto al controllo [56].

– Limiti dell'idratazione controllata

Tra i limiti all'impiego dell'idratazione controllata possiamo annoverare il costo elevato dei dispositivi che li rendono – qualora a disposizione nelle aziende – in numero estremamente esiguo rispetto alle reali necessità dei clinici.

Altre strategie di prevenzione

In seno alle strategie di prevenzione del danno renale conseguente all'infusione di mezzo di contrasto, la letteratura offre un'ampia rosa di possibilità, più o meno efficaci, sulle quali l'opinione degli autori sono spesso contrastanti.

– NAC

Tra tutte le molecole associate alla prevenzione per la nefropatia da contrasto spicca la N-acetilcisteina (NAC). Si tratta di un importante agente riducente contenente un gruppo sulfidrilico, noto per le spiccate proprietà antiossidanti in grado di promuovere la sintesi del glutatione e regolare il metabolismo cellulare. Essa possederebbe, quindi, poteri antiossidanti. Inoltre, NAC sembra promuovere il rilascio di NO e ridurre la produzione di angiotensina inibendo l'attività degli enzimi ACE (vedi *Fisiopatologia del danno renale*).

Le meta-analisi che esaminano la NAC come molecola protettiva nel corso di infusione di mezzo di contrasto hanno prodotto risultati discordanti che dimostrano come l'eterogeneità dei dati forniti dai vari autori possa essere correlata alle diverse definizioni di PC-AKI / CI-AKI, alle compresenza di fattori di rischio e ai valori di creatinina di base della popolazione in studio.

Se da una parte è tangibile l'entusiasmo degli autori [57] che tributano alla NAC ampia fiducia nella profilassi del danno renale da mezzo di contrasto, si è assistito ad un graduale disamoramento fino a restare ai margini delle strategie di prevenzione per l'incoerenza dei dati ottenuti [58].

È opinione di Xie et al. che la NAC possa ridurre significativamente l'incidenza di AKI dopo l'angiografia (OR: 0,78, IC 95%: 0,68-0,90, I² = 37,3%) [57]. Nessun dubbio sulla validità dei suoi poteri nefroprotettivi, da sola o accompagnata ad altre molecole quali vitamina C, sodio bicarbonato, statine, per Kaj et al. [59].

Di altro avviso è lo studio prospettico presentato da Palli et al. Gli autori hanno dimostrato che l'incidenza di nefropatia non differiva tra il gruppo NAC (1200 mg) e il gruppo placebo (P=0,81) [60]. Concorda con Palli il più ampio studio randomizzato pubblicato da Weisbord et al. che non ha dimostrato differenze significative tra i 4993 pazienti ad alto rischio di complicanze renali sottoposti ad angiografia, trattati con NAC orale rispetto al placebo per la prevenzione della morte o per la prevenzione del danno renale acuto da contrasto [41].

Anche il beneficio della NAC per via endovenosa rimane incerto e il confronto tra i vari studi è difficile a causa delle differenze nelle popolazioni di pazienti e del dosaggio o della mancanza di un gruppo di controllo adeguato. Il lavoro di Biernaka et al. elogia le proprietà nefroprotettive del NAC in somministrazione endovenosa nella prevenzione del danno renale nel contesto di infusione di mezzo di contrasto [61]. Secondo uno studio pubblicato da Marenzi et al., il 7% dei pazienti che

hanno ricevuto alte dosi di NAC per via endovenosa ha sviluppato reazioni anafilattoidi [62]. Secondo Khatami et al., nei pazienti con malattia renale cronica, la somministrazione di NAC tanto per via endovenosa quanto per via orale non è superiore al placebo per prevenire il danno renale [63]. La somministrazione della NAC in associazione ad altre molecole è ancora oggetto di discussione e spesso non trova spazio nella sperimentazione umana. Per quanto riguarda l'associazione NAC ed acido ascorbico, valutata da Feng et al. [64], questa non suggerisce vantaggi rispetto alla sola somministrazione della NAC. L'associazione, invece, tra acido ascorbico e bicarbonato di sodio ha dimostrato effetti protettivi da CI-AKI nei pazienti sottoposti a cateterismo arterioso per coronarografia [65].

– Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5

Minore eco nell'ambito della prevenzione della nefropatia da contrasto hanno avuto altre molecole che mai hanno raggiunto la dignità di un uso diffuso nella pratica clinica. Tra queste è possibile citare sildenafil e tadalafil: in uno studio pubblicato da Iodarche et al. [66], il pre-trattamento con sildenafil e tadalafil, testati sui ratti maschi Widar modulando lo stress ossidativo, ha ridotto il rischio di danno renale da contrasto suggerendo che gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5I) possono essere buoni candidati in base alla loro capacità di modulare l'equilibrio ossidante/antiossidante. Il febuxostat, un inibitore della xantina ossidasi indicato nel trattamento della gotta e dell'iperuricemia cronica, ha trovato espressione favorevole tra le strategie preventive del danno renale da mezzo di contrasto negli studi di Ma et al. [67]. Rimane controversa l'efficacia di alprostadil. Tale molecola svolge un ruolo nel mantenimento e nella redistribuzione del flusso sanguigno intrarenale e nell'escrezione di elettroliti e acqua. Una metanalisi pubblicata nel 2019 ha messo a confronto trentasei articoli (5495 pazienti in totale) e sembra dimostrare che, per i pazienti trattati con alprostadil 48-72 ore prima della somministrazione di mezzo di contrasto, l'incidenza del danno renale risultava essere sensibilmente inferiore rispetto al controllo (6,56% vs 16,74%) [68]. Le speranze riposte sull'alfa-tocoferolo, come valido protettore della creatinina e del eGFR contro i danni cagionati dal mezzo di contrasto, sono state presto ridimensionate dallo studio prospettico controllato condotto su 201 pazienti con malattia renale cronica (eGFR <60 ml/min) sottoposti ad angiografia coronarica e presentato da Samadi et al. nel 2020, che ha dimostrato come la somministrazione di alfa-tocoferolo non abbia alcun effetto benefico additivo rispetto alla soluzione fisiologica isotonica nella prevenzione della nefropatia da contrasto, nei pazienti con insufficienza renale cronica [69]. Sebbene l'alcalinizzazione delle urine potrebbe avere un razionale come effetto protettivo nei confronti della CI-AKI, l'infusione di soluzioni a base di citrato Na/K non ha dato risultati utili a dimostrarne la validità [70].

La trimetazidina è stata descritta come un agente anti-ischemico cellulare in grado di prevenire gli effetti deleteri dell'ischemia-riperfusion sia a livello cellulare che mitocondriale ed esercitare un effetto antiossidante. Essa inibisce il rilascio eccessivo di radicali liberi dell'ossigeno, limita l'acidosi cellulare, protegge le riserve di adenosina trifosfato (ATP), riduce la perossidazione lipidica di membrana ed inibisce l'infiltrazione dei neutrofili. La somministrazione di tale molecola alla dose di 35 mg due volte al giorno *per os*, combinata ad una cauta idratazione oppure ad altre molecole come il Coenzima Q10, è entrata recentemente nel novero delle sostanze utili a prevenire o ridurre l'incidenza di CI-AKI nel contesto delle procedure di angiografia coronarica in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata [71]. Rispetto alla sola idratazione convenzionale [72], la trimetazidina sembra ridurre significativamente l'incidenza di CI-AKI e il livello di creatininemia nel postoperatorio, suggerendo un potere protettivo superiore alla sola idratazione convenzionale per il trattamento della CI-AKI che sfrutta l'incremento del metabolismo del glucosio nel rene e la riduzione dell'ossidazione degli acidi grassi, con un effetto protettivo sul danno dei radicali liberi renali e sul danno da ischemia-riperfusion [73]. Tuttavia, a causa dell'esiguità campionaria degli

studi presenti in letteratura, è ancora necessario condurre trial clinici multicentrici, randomizzati e in doppio cieco per confermare il ruolo svolto dalla trimetazina nella prevenzione della CI-AKI.

– *Antagonisti del recettore dell'adenosina*

Sul piano della prevenzione della CI-AKI, recentemente hanno trovato spazio i vasodilatatori, come gli antagonisti del recettore dell'adenosina [74], il sarpogrelato [75], la dimetilarginina asimmetrica e l'amlodipina, in quanto possono ridurre l'ischemia midollare renale indotta da mezzo di contrasto mitigando la vasocostrizione renale. Altro vasodilatatore descritto in letteratura nella prevenzione della CI-AKI è il Nicorandil [76].

– *Statine*

Un discorso a sé stante meritano le statine che, oltre al noto potere ipolipemizzante, possiedono effetti antinfiammatori interferendo con la produzione di ossigeno attivo ed eliminando i radicali liberi. Inoltre, sono in grado di attivare le cellule progenitrici endoteliali per proteggere i vasi sanguigni [77].

La rosuvastatina e l'atorvastatina sembrano ridurre l'incidenza di PC-AKI e possedere un analogo potere protettivo [78] se somministrate ad alte dosi (rosuvastatina 40 mg, atorvastatina 80 mg) [79].

Per quanto non sia possibile trovare un consenso unanime tra gli autori, nel complesso la letteratura supporta gli effetti pleiotropici benefici dell'uso di statine sulla PC-AKI, per quanto, comunque si rendano necessari ulteriori studi clinici randomizzati per confermarne l'utilità clinica [80].

– *Altro*

Altre molecole hanno raggiunto la dignità della pubblicazione, sebbene non abbiano mai trovato applicazione nella pratica clinica e i risultati prodotti non siano concordi. Tra queste gli agonisti del recettore dell'adiponectina (AdipoRon) [81], la pentossifillina [82], l'antitrombina III [83], l'inibitore della C1-esterasi umana ricombinante [84], il tolvaptan [85], il Terz-butyl-idrochinone [86], la quercetina [87], il probucol [88], l'allopurinolo [89], la prostaglandina E1 [90], le erbe medicinali cinesi [91], la silimarina (silibina, silicristina, silidianina), principio attivo del Silimarin, estratto dalla pianta officinale *Sylibum Marianum* [92], il timochinone [93], la ligustrazina [94], la curcuma [95], il resveratrolo [96], gli omega 3 [97] e per ultimo l'agonista del glucagon-like peptide receptor Exentina-4 [98], una molecola simile alle incretine che si trova nel veleno del Mostro di Gila, uno strano sauro dalla coda tozza del nord America.

Da ultimo, il campo della prevenzione del danno da mezzo di contrasto subisce il fenomeno del Precondizionamento Ischemico Remoto, o Remote Ischemic PreConditioning (RIPC), riconosciuto in diversi trial come alternativa alla terapia standard in termini di miglioramento dei livelli di creatinina sierica dopo somministrazione del mezzo di contrasto in pazienti a rischio. Il fascino discreto del fenomeno RIPC, come strumento di prevenzione della CI-AKI, risiede nella possibilità di istruire a livello molecolare l'organismo, sottoponendolo, mediante brevi cicli d'ischemia/riperfusion, a stress e danno sub-letale, in modo da ottenere protezione qualora sopraggiungessero stimoli potenzialmente letali tramite l'induzione di un fenotipo stress-resistente [99].

– *Ruolo della dialisi*

Frequentemente accade che il nefrologo venga consultato non solo per la stratificazione del rischio di CIN e per consulto sulle strategie preventive, ma anche per concordare sedute emodialitiche supplementari o non programmate per pazienti sottoposti a procedura con mezzo di contrasto. In realtà, non esiste nessuna evidenza di migliori outcome nei pazienti sottoposti a seduta emodialitica post-contrastografica e questa pratica è scoraggiata da ultime linee guida ESUR [4].

Discussione

La letteratura, come è possibile documentare con il corposo numero di articoli portati in discussione in questo paper, è ricca di lavori scientifici dedicati al danno renale da mezzo di contrasto. In nome della PC-AKI e del CI-AKI sono state investite incalcolabili risorse umane e finanziarie, volte sia allo studio di una eterogenea pletora di sostanze finalizzate alla prevenzione, sia alla gestione delle conseguenze collaterali relative ai pazienti cui viene negata la procedura diagnostica o terapeutica con mezzo di contrasto. La stima del rischio di nefropatia da mezzo di contrasto può essere sopravvalutata in letteratura e sopravvalutato dai medici. Stime più accurate del rischio di AKI che tengano conto delle comorbidità possono migliorare il processo decisionale clinico quando si tenta di bilanciare i potenziali benefici dell'imaging con mezzo di contrasto ed il rischio di AKI. Un'accurata raccolta anamnestica (CKD, AKI pregresse, diabete, scompenso cardiaco, ipovolemia, infarto miocardico, anemia, chirurgia renale, ablazione renale, albuminuria, terapie farmacologiche concomitanti, chemioterapia) rappresenta uno strumento efficace nella stratificazione del rischio [100]. Un aiuto nella stratificazione del rischio è rappresentato dal Mehran Score System (Figura 4), in grado di fornire una predizione in termini percentuali dell'insorgenza di PC-AKI, sulla base delle comorbidità, dell'età del paziente e del volume di mezzo di contrasto da somministrare nel contesto di coronarografie [8], tenendo conto che se per le TC con contrasto si impiegano in media tra 70 e 110 ml di mezzo di contrasto su un uomo di 70 kg (i volumi sono comunque suggeriti dalle case produttrici), per le coronarografie non esistono veri e propri protocolli standardizzati e l'infusione di mezzo di contrasto, di solito empiricamente stimata intorno a 30 ml, dipende molto dal caso specifico e dalle necessità particolari dell'operatore.

Rischio di CA-AKI secondo il Mehran Score System		
Ipotensione	5	
Contropulsatore aortico	5	
Scompenso cardiaco cronico	5	
Età > 75 anni	4	
Anemia	4	
Diabete	3	
Volume di mezzo di contrasto	1 per ogni 100 cc di mdc infuso	
Creatininemia > 1.5 mg/dL	4	
O eGFR < 60 ml/min/1.73 m ²	2 per eGFR 40-60 ml/min/1.73 m ²	
	4 per eGFR 20-60 ml/min/1.73 m ²	
	6 per eGFR <20 ml/min/1.73 m ²	
Risk Score	Risk CA-AKI	Risk of Dialysis
< 5	7.5%	0.04%
6 - 10	14%	0.12%
11 - 16	26.1%	1.09%
≥ 16	57.3%	12.6%

Figura 4. Algoritmo per l'identificazione del rischio di PC-AKI secondo Mehran.

I pazienti con AKI o eGFR inferiori a 30 ml/min/1,73 m², compresi i pazienti sottoposti a trattamento emodialitico, rappresentano senza dubbio il vivaio di utenti maggiormente temuti al momento della somministrazione del mezzo di contrasto. Le linee guida ACR [32], ESUR [4] e i documenti intersocietari SIRM-SIN-AIOM [22] sottolineano come i valori di creatininemia, presi singolarmente, non rappresentino un buon indice della funzione renale del paziente; i suoi valori tendono ad aumentare in maniera significativa solo quando il GFR è ridotto di almeno il 50%. Nello screening dei pazienti a rischio è utile, pertanto, misurare la funzione renale mediante formula MDRD o con formula CKD-EPI, come suggerito dalle linee guida ESUR. In accordo con la Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation, si ritiene che

l'insufficienza renale cronica sia il principale fattore di rischio nel paziente oncologico, ma solo per un eGFR <30 ml/minuto/1,73 m² misurata con la formula di Cockcroft-Gault. Per tali categorie di pazienti la pratica clinica si costella di fratricide guerre inter-specialistiche alla caotica ricerca di una comune good practice che, per quanto molto ben definite dalle linee guida ACR, ESUR e dai documenti intersocietari definiti da SIRM-SIN-AIOM [4, 22, 31], spesso è confusa, verosimilmente per antichi retaggi e falsi miti incentrati sulla salvaguardia della funzione renale residua ma che possono esitare nell'aggravamento della condizione clinica del paziente, differendo la diagnosi e ritardando le possibilità di intervento terapeutico. È necessario un appropriato utilizzo del contrasto per ottenere un'accuratezza diagnostica accettabile. Omettere il contrasto quando è indicato, al pari di somministrarlo quando non lo è, può portare a errori diagnostici e terapeutici, morbilità e costi inutili. Sui potenziali effetti del contrasto nei confronti del rene, il paziente ovviamente deve essere debitamente informato. Il consenso informato, teso alla crescita e alla consolidazione dell'alleanza terapeutica tra medico e paziente, rappresenta uno strumento utilissimo al medico e trova il suo fondamento nelle norme costituzionali, e più in particolare negli artt. 2-13 e 32. Più in particolare, l'art. 2 sottolinea che «La Repubblica riconosce e garantisce i diritti inviolabili dell'uomo...» e l'art. 32 «La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizioni di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana». L'art. 32 (Acquisizione del consenso) dispone poi che il medico non deve intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l'acquisizione del consenso informato del paziente. Il consenso, espresso in forma scritta nei casi previsti dalla legge e nei casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche o per le possibili conseguenze delle stesse sulla integrità fisica si renda opportuna una manifestazione inequivoca e formale della volontà della persona, è integrativo e non sostitutivo del processo informativo di cui all'art. 30. La radiologia contrastografica e/o interventistica, superando i limiti di un rischio sostanzialmente indeterminato, richiedono un consenso espresso in maniera esplicita dopo adeguata informazione. Appare opportuno che il consenso sia richiesto dal medico che ha la responsabilità della cura del paziente, sul quale medico ricade anche il dovere dell'informazione. Il radiologo dovrà comunque accertarsi che ciò sia avvenuto, integrando l'informazione con i dati specifici di sua esclusiva competenza [101]. In virtù di ciò, i pazienti con insufficienza renale cronica presentano una controindicazione relativa e non assoluta [31, 32] alla somministrazione dei mezzi di contrasto iodati. Se la somministrazione di mezzi di contrasto è necessaria per una diagnosi pericolosa per la vita, non dovrebbe essere rimandata sulla base della sola funzionalità renale. Se la somministrazione di mezzi di contrasto iodati per via endovenosa è clinicamente indicata, il suo utilizzo deve essere consigliato, informando il paziente dei potenziali rischi e benefici, nonché di strategie di imaging alternative [31, 32], provvedendo a intraprendere le strategie preventive riconosciute valide dalle linee guida. Il cardine della terapia preventiva è rappresentato dall'idratazione/espansione di volume. L'idratazione consente infatti di promuovere l'aumento del volume circolante agendo in maniera protettiva nei confronti della vasocostrizione renale indotta al mezzo di contrasto e, inoltre, l'aumento del volume urinario fa sì di ridurre la tossicità diretta sulle cellule tubulari renali. Ciò significa: per i pazienti sottoposti alla somministrazione endovenosa o intra-arteriosa con secondo passaggio renale con eGFR < 30 ml/min/1,73m², l'infusione di sodio bicarbonato 1,4% a 3 ml/kg/ora per 1 h prima della somministrazione o l'infusione di soluzione fisiologica ad 1 ml/kg/h per le 3-4 h prima e le 4-6 h dopo la somministrazione del contrasto; per i pazienti sottoposti alla somministrazione endoarteriosa con primo passaggio renale e eGFR < 45 ml/min/1,73 m², l'idratazione endovenosa con sodio bicarbonato 1,4% a 3 ml/kg nell'ora prima della somministrazione, mantenuta a 1 ml/kg/ora per 4-6 h dopo, o con 1 ml/kg di soluzione fisiologica per 3-4 h prima e per le successive 4-6 ore [21, 32]. I pazienti con un solo rene normale o

parzialmente funzionante (agenesia renale, nefrectomia, trapianto) devono essere gestiti in modo simile ai pazienti con volume renale normale ed il rischio clinico deve essere determinato sulla base della funzione renale complessiva (eGFR) e delle circostanze cliniche. La presenza di un rene solitario funzionante non dovrebbe influenzare il processo decisionale relativo al rischio di PC-AKI o CI-AKI [5].

Inoltre, sebbene i dati correlati colleghino dosi più elevate di mezzi di contrasto a un rischio maggiore di PC-AKI o CI-AKI dopo somministrazione intra-arteriosa, non esistono dati analoghi che implicino una tossicità dose-range per la somministrazione endovenosa all'interno dell'intervallo delle dosi somministrate clinicamente [5]. Di conseguenza, anche se i mezzi di contrasto iodati vengono somministrati per studiare un paziente a rischio, deve essere utilizzata la dose diagnostica convenzionale (cioè, il volume tipicamente utilizzato per una singola dose diagnostica). Dovrebbero essere evitate riduzioni ad hoc della dose dei mezzi di contrasto come sforzo per mitigare il rischio di danno, poiché questa pratica può produrre uno studio non ottimale o non diagnostico. Se è stato dimostrato che dosi più basse di mezzi di contrasto sono sufficientemente diagnostiche con protocolli specifici, le pratiche dovrebbero considerare la possibilità di ridurre le dosi in tutti i pazienti sottoposti a imaging con tali protocolli, non solo nei pazienti con funzionalità renale ridotta [102].

Le linee guida ESUR, ACR e le linee guida SIAARTI (mutuate dal lavoro di Ronco et al.) [103] convergono nello stabilire che a causa della dimostrata mancanza di benefici e del rapporto rischi/costi, se sembra riconosciuto un possibile ruolo protettivo delle tecniche convettive continue, soprattutto se combinate con altre strategie preventive, il trattamento emodialitico intermittente – profilattico o preventivo – volto all'eliminazione del mezzo di contrasto per la prevenzione del CI-AKI nel paziente con insufficienza renale cronica IV o V stadio secondo K/DOQI, sono di bassa qualità e di incerto significato [5, 21, 31, 32, 103] e di fatto controindicate. Nei pazienti sottoposti a terapia emodialitica sostitutiva, la somministrazione di mezzo di contrasto iodato, potrebbe determinare un peggioramento della funzione renale con conseguente perdita della diuresi residua. Sebbene le linee guida ESUR non raccomandino di eseguire un'ulteriore seduta emodialitica per rimuovere il mezzo di contrasto, i pazienti sottoposti a dialisi peritoneale o a emodialisi che possono essere considerati non anurici corrono il rischio di perdere la funzione renale residua a seguito di esposizione nefrotossica con implicazioni negative sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza globale. Pertanto, per tali pazienti vigono le stesse considerazioni espresse per i pazienti con AKI o eGFR inferiore a 30 ml/min/1,73 m² non sottoposti a dialisi. Se la perdita della funzionalità renale residua è considerata clinicamente importante, è necessario considerare i rischi, i benefici e le alternative, e la necessità della procedura può richiedere una discussione tra il nefrologo e il radiologo [5].

Approccio pratico

Spesso la richiesta di consulenza nefrologica accompagna la richiesta di esame con mezzo di contrasto. Di fatto, lo specialista in nefrologia non possiede le skill per potere discernere tutti i casi per i quali si rende assolutamente necessario un esame contrastografico o per i quali è possibile optare per una metodica alternativa. In tali casi, quando il nefrologo viene consultato, è ragionevole discutere il caso con il medico prescrittore e con lo specialista radiologo, al fine di valutare l'efficacia diagnostica di metodiche parimenti valide con minore impatto sulla funzione renale.

Il coinvolgimento del nefrologo dovrebbe verificarsi nei casi in cui l'esame può essere differito; in condizioni d'urgenza non è possibile ipotizzare una strategia preventiva che necessita di tempo per potere essere praticata.

Qualora si dovesse rendere necessario un esame o una procedura *quoad vitam, quoad*

valetudinem che preveda l'utilizzo mezzo di contrasto, il nostro approccio inizia dalla verifica della somministrabilità del contrasto (assenza di allergia), dal calcolo del filtrato secondo CKD-EPI e dalla valutazione delle comorbidità. In tal senso, sebbene tale score sia stato validato per la predizione dell'AKI post percutaneous coronary intervention (PCI), schematizza in maniera pratica ed immediata le principali concause in grado di peggiorare il rischio di CI-AKI.

Come secondo step, al paziente va rappresentato che l'infusione di contrasto potrebbe non portare alcun danneggiamento alla funzione renale, così come potrebbe esitare verso il peggioramento della funzione renale da modesto a severo fino al trattamento emodialitico. Pertanto, prima di procedere all'esame, il paziente va reso edotto del rischio potenziale di danno renale moderato o grave e del rischio che tale danno esiti verso il trattamento sostitutivo della funzione renale (emodialisi), così come dei rischi connessi ad una eventuale mancata diagnosi.

Nei casi in cui sia ritenuto possibile (esame differibile, compliance cardiaca permissiva) il nostro approccio prevede per prima cosa di stimare l'eGFR del paziente e praticare l'idratazione secondo il seguente schema: se $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, si procede con l'idratazione endovenosa con sodio bicarbonato 1,4% a 3 ml/kg nell'ora prima della somministrazione, mantenuta a 1 ml/kg/ora per 4-6 h dopo, o con 1 ml/kg di soluzione fisiologica per 3-4 h prima e per le successive 4-6 ore; se $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ si pratica l'infusione di sodio bicarbonato 1,4% a 3 ml/kg/ora per 1 h prima della somministrazione o l'infusione di soluzione fisiologica ad 1 ml/kg/h per le 3-4 h prima e le 4-6 h dopo la somministrazione del contrasto. Ove possibile, va discusso con il radiologo la necessità di utilizzare la minore concentrazione possibile di mezzo di contrasto.

Nelle more di eseguire l'esame con contrasto si consiglia di evitare farmaci nefrotossici (FANS, antibiotici aminoglicosidi), ACE-i, ARB, metformina (Figura 5).

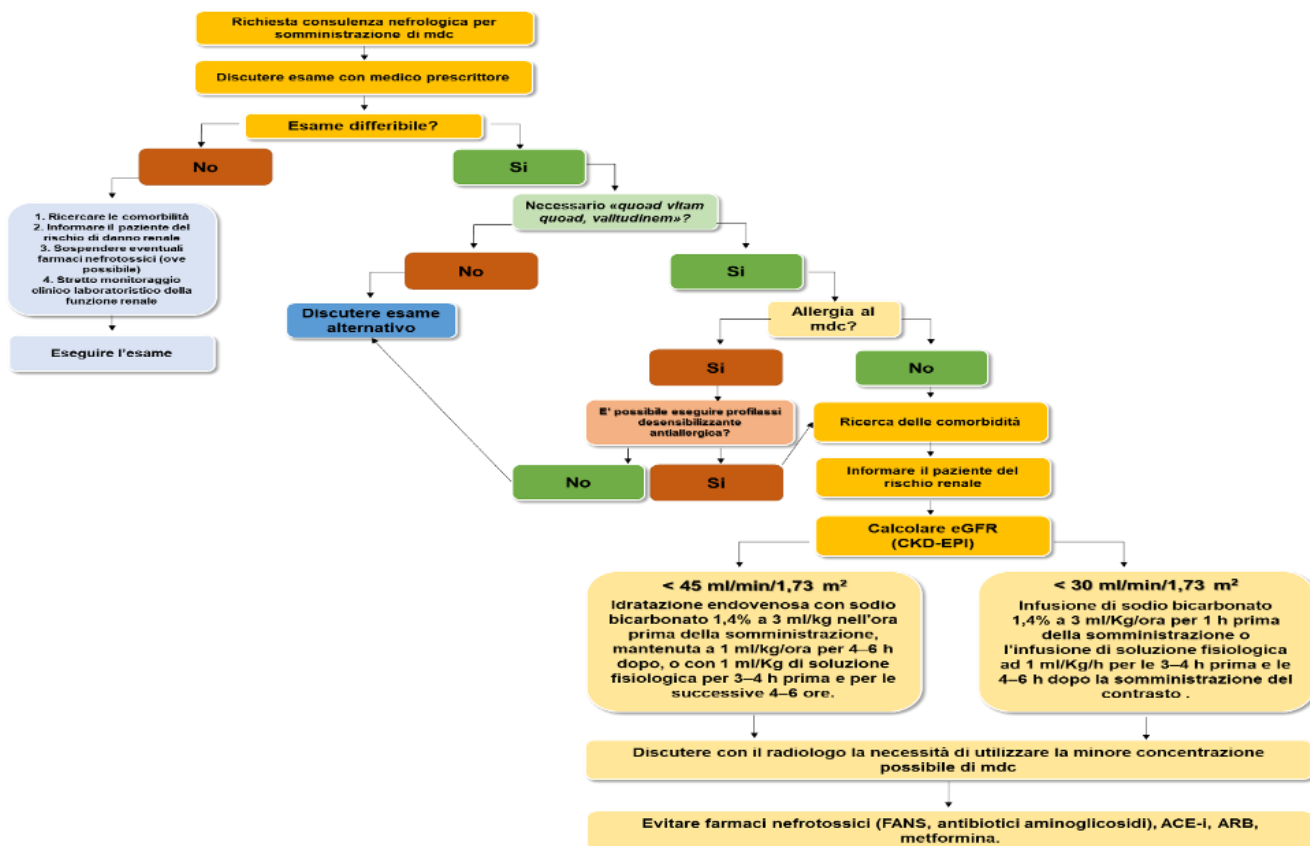


Figura 5. Algoritmo per l'approccio al paziente nefropatico da sottoporre a procedura/indagine con mezzo di contrasto.

Conclusioni

Per decenni, l'osservazione di un declino della funzione renale dopo una procedura intra-arteriosa, trascurando l'impatto della malattia ateroembolica renale (AERD), ha rafforzato la convinzione che il contrasto iodato ne fosse il principale colpevole. Questa convinzione si è estesa anche al mezzo di contrasto iodato endovenoso, anch'esso ritenuto indubbiamente nefrotossico. La storica sovrapposizione nelle definizioni di CI-AKI e PC-AKI ha ragionevolmente contribuito a creare confusione e *modus operandi* non di univoco consenso (se non deleteri) per alcune categorie di pazienti, quali i nefropatici, che spesso rischiano il ritardo nelle diagnosi o di perdere le procedure endovascolari necessarie. Malgrado il notevole sforzo della letteratura, ricca di produzione scientifica in continuo aggiornamento, appare ancora oggi ragionevole la scelta di non alleggerire gli sforzi volti alla salute preventiva dei reni, soprattutto quando ritenuti vulnerabili, sfruttando il comune buon senso e facendo sì che il mezzo di contrasto non venga somministrato qualora non ci si aspetti alcun beneficio e l'imaging non potenziato risultasse già sufficientemente informativo, garantendo altresì, nei casi in cui esso rappresenti una necessità *quod vitam, quod valitudinem*, una corretta volemia, evitando la contemporanea somministrazione di farmaci nefrotossici quando è prevista una procedura con mezzo di contrasto.

BIBLIOGRAFIA

1. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84. <https://doi.org/10.1159/000339789>.
2. Evidence review for preventing contrast-induced acute kidney injury. *Acute kidney injury: prevention, detection and management. Evidence review A.* London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Dec. PMID: 35099864.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement. *Evidence* 2015;7(6) <https://doi.org/10.4470/E1000114>.
4. <http://www.esur.org/guidelines/it/index.php>.
5. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology.* 2020 Mar;294(3):660-668. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019192094>.
6. Campbell SM, Cantrill JA, Roberts D. Prescribing indicators for UK general practice: Delphi consultation study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):425-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.425>.
7. Chalikias G, Drosos I, Tziakas DN. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: An Update. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016 Apr;30(2):215-28. <https://doi.org/10.1007/s10557-015-6635-0>.
8. Mehran R, Owen R, Chiarito M, et al. A contemporary simple risk score for prediction of contrast-associated acute kidney injury after percutaneous coronary intervention: derivation and validation from an observational registry. *Lancet.* 2021 Nov 27;398(10315):1974-1983. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02326-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02326-6).
9. He H, Chen XR, Chen YQ, et al. Prevalence and Predictors of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (PCI): A Meta-Analysis. *J Interv Cardiol.* 2019 Aug 25;2019:2750173. <https://doi.org/10.1155/2019/2750173>.
10. Wang K, Li HL, Bei WJ, et al. Association of left ventricular ejection fraction with contrast-induced nephropathy and mortality following coronary angiography or intervention in patients with heart failure. *Ther Clin Risk Manag.* 2017 Jul 19;13:887-895. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S137654>.
11. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb;28(2):653-659. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016010021>.
12. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, et al. Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration. *Ann Emerg Med.* 2017 May;69(5):577-586.e4. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.11.021>.
13. Mc Donald JS, Mc Donald RJ, Comin J, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2013 Apr;267(1):119-28. <https://doi.org/10.1148/radiol.12121460>.
14. Dekkers IA, van der Molen AJ. Propensity score matching as a substitute for randomized controlled trials on acute kidney injury after contrast media administration: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Oct;211(4):822-826. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.19499>.
15. Zhang YF, Liu DD, Zhou Y, et al. Acute Kidney Injury in Patients with Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention: Pathophysiologies, Risk Factors, and Preventive Measures. *Cardiology.* 2021;146(6):678-689. <https://doi.org/10.1159/000517991>.
16. Wallingford VH (1953) The development of organic iodine compounds as x-ray contrast media. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc.* 1953 Dec;42(12):721-8. <https://doi.org/10.1002/jps.3030421206>.
17. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6;348(6):491-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021833>.
18. Elserafy AS, Okasha N, Hegazy T. Prevention of contrast induced nephropathy by ischemic preconditioning in patients undergoing percutaneous coronary angiography. *Egypt Heart J.* 2018 Jun;70(2):107-111. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2017.12.004>.
19. Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, et al. VALOR Trial Investigators. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. *Am Heart J.* 2008 Oct;156(4):776-82. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.05.023>.
20. Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR, et al. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology.* 2013 Apr;267(1):94-105. <https://doi.org/10.1148/radiol.12121394>.
21. Van Der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA et al. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018 Jul;28(7):2845-2855. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5246-5>.

22. Orlacchio A, Guastoni C, Beretta GD, et al. SIRM-SIN-AIOM: appropriateness criteria for evaluation and prevention of renal damage in the patient undergoing contrast medium examinations-consensus statements from Italian College of Radiology (SIRM), Italian College of Nephrology (SIN) and Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Radiol Med*. 2022 May;127(5):534-542. <https://doi.org/10.1007/s11547-022-01483-8>.
23. Sessa C, Morale W, Zanolli L, et al. [Atheroembolic renal disease: risk factors, diagnostics, histology, and therapeutic approaches]. *G Ital Nefrol*. 2021 Oct 26;38(5):2021-vol5. Italian. PMID: 34713643.
24. McDonald JS, Leake CB, McDonald RJ et al. Acute Kidney Injury After Intravenous Versus Intra-Arterial Contrast Material Administration in a Paired Cohort. *Invest Radiol*. 2016 Dec; 51(12):804-809. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000298>.
25. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol*. 2005 Jan 1;95(1):13-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.08.056>.
26. McDonald JS, McDonald RJ, Lieske JC, et al. Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease After Intravenous Contrast Material Exposure. *Mayo Clin Proc*. 2015 Aug;90(8):1046-53. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.05.016>.
27. Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology*. 2010 Jul;256(1):21-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.10092000>.
28. Eng J, Subramaniam RM, Wilson RF, et al. Contrast-Induced Nephropathy. Comparative Effects of Different Contrast Media [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Dec. Report No.: 15(16)-EHC022-EF.
29. Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, et al. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018 Jan-Feb;29(1):1-9. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.225199>.
30. Sessa C, Blanco J, Granata A, et al. Metformina e rene [Metformin and kidney]. *G Ital Nefrol*. 2016 May-Jun;33(3):gin/33.3.7. Italian. PMID: 27374392.
31. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual>American College of Radiology. Manual on contrast media. Version 10.3. Reston, Va: American College of Radiology, 2018. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual>. Accessed May 16, 2019.
32. ACR. ACR manual on contrast media. Available at: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf. Accessed May 3, 2022.
33. Zhang F, Lu Z, Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy. *Life Sci*. 2020 Oct 15;259:118379. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118379>.
34. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-associated acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2019 May 30;380(22):2146-2155. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1805256>.
35. Azzalini L, Moroni F. LVEDP-Guided Versus UFR-Guided Hydration for CA-AKI Prevention: Should We Be Guided by Our Heart or Kidneys? *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Sep 14;13(17):2075-2077. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.004>.
36. Li Q, Pan S. Contrast-Associated Acute Kidney Injury: Advances and Challenges. *Int J Gen Med*. 2022 Feb 15;15:1537-1546. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S341072>.
37. La Rosa S., Vittoria S., Clementi A. et al. Prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto iodato "La flebo intelligente": una valida strategia nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche* 20. <https://doi.org/10.5301/gtnd.2016.15386>.
38. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract*. 2003 Jan;93(1):C29-34. <https://doi.org/10.1159/000066641>.
39. Mirza AJ, Ali K, Huwez F, et al. Contrast Induced Nephropathy: Efficacy of matched hydration and forced diuresis for prevention in patients with impaired renal function undergoing coronary procedures-CINEMA trial. *nt J Cardiol Heart Vasc*. 2022 Feb 1;39:100959. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.100959>.
40. Lombardi M, Molisana M, Genovesi E, et al. PrevenTion of contrast-inducEd nephropATHy with urinE alkalinization: the TEATE study design. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020 Jan;21(1):65-72. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000892>.
41. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. PRESERVE Trial Group. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):603-614. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710933>.
42. Meier PP, Gurm HS. Is simpler also better? Brief sodium bicarbonate infusion to prevent contrast-induced nephropathy. *m J Cardiol*. 2010 Apr 1;105(7):1042-3. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.11.011>.

43. Zhang B, Liang L, Chen W et al (2015) The efficacy of sodium bicarbonate in preventing contrast-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Mar 17;5(3):e006989. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006989>.
44. Pakfetrat M, Malekmakan L, Salmanpour Z, et al. Comparison of Normal Saline, Ringer's Lactate, and Sodium Bicarbonate for Prevention of Contrast-induced Nephropathy in Patients with Coronary Angiography: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *Indian J Nephrol*. 2019 Jan-Feb;29(1):22-27. https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_48_17.
45. Isaka Y, Hayashi H, Aonuma K, et al. Japanese Society of Nephrology, Japan Radiological Society, and Japanese Circulation Society Joint Working Group. Guideline on the use of iodinated contrast media in patients with kidney disease 2018. *Clin Exp Nephrol*. 2020 Jan;24(1):1-44. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01750-5>.
46. Wang Y, Guo Y. RenalGuard system and conventional hydration for preventing contrast-associated acute kidney injury in patients undergoing cardiac interventional procedures: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2021 Jun 15;333:83-89. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.02.071>.
47. Yan Y, Ye M, Dong X, et al. Prevention of Contrast- Induced Nephropathy by Inferior Vena Cava Ultrasonography-Guided Hydration in Chronic Heart Failure Patients. *Cardiology*. 2021;146(2):187-194. <https://doi.org/10.1159/000512434>.
48. Nijssen EC, Nelemans PJ, Rennenberg RJ, et al. Intravenous hydration according to current guidelines in the prevention of contrast induced nephropathy- AMACING trial. *J Thorac Dis*. 2017 Jul;9(7):E656-E657. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.80>.
49. Bolt LJJ, Sigterman TA, Krasznai AG, et al. Prevention of postcontrast acute kidney injury after percutaneous transluminal angioplasty by inducing RenalGuard controlled furosemide forced diuresis with matched hydration: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018 Oct 4;8(9):e021842. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021842>.
50. Briguori C, D'Amore C, De Micco F, et al. Left Ventricular End-Diastolic Pressure Versus Urine Flow Rate-Guided Hydration in Preventing Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Sep 14;13(17):2065-2074. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.04.051>.
51. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. REMEDIAL II Investigators. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2011 Sep 13;124(11):1260-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030759>.
52. Dorval JF, Dixon SR, Zelman RB, et al. Feasibility study of the RenalGuard balanced hydration system: a novel strategy for the prevention of contrast-induced nephropathy in high risk patients. *Int J Cardiol*. 2013 Jun 20;166(2):482-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.11.035>.
53. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Jan;5(1):90-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.08.017>.
54. Bertelli L, Politi L, Roversi S et al Comparison of RenalGuard system, continuous venovenous hemofiltration and hydration in high-risk patients for contrast-induced nephropathy. *JACC* 2012;59(13 Suppl 1):E96. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(12\)60097-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(12)60097-7).
55. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Apr 1;389(10076):1312-1322. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30057-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30057-0).
56. Prasad, A, et al. Use of the RenalGuard system to prevent contrast-induced AKI: A meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiology*, 4 Sept. 2017; <https://doi.org/10.1111/joic.12417>.
57. Xie W, Liang X, Lin Z, et al. Latest clinical evidence about effect of acetylcysteine on preventing contrast-induced nephropathy in patients undergoing angiography: a meta-analysis. *Angiology*. 2021;72(2):105–121. <https://doi.org/10.1177/0003319720950162>.
58. Fishbane S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;3(1):281-7. <https://doi.org/10.2215/CJN.02590607>.
59. Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Feb 5;289(5):553-8. <https://doi.org/10.1001/jama.289.5.553>.
60. Palli E, Makris D, Papanikolaou J, et al. The impact of N-acetylcysteine and ascorbic acid in contrast-induced nephropathy in critical care patients: an open-label randomized controlled study. *Crit Care*. 2017 Oct 31;21(1):269. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1862-3>.
61. Biernacka-Fiałkowska B, Szuksztul M, Suślik W, et al. Intravenous N-acetylcysteine for the PRevention Of Contrast-induced nephropathy –

- a prospective, single-center, randomized, placebo-controlled trial. The INPROC trial. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2018;14(1):59-66. <https://doi.org/10.5114/aic.2018.74356>.
62. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med*. 2006 Jun 29;354(26):2773-82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054209>.
 63. Khatami MR, Nikravan N, Salarifar M, et al. Comparison of Oral and Intravenous N-acetyl Cysteine in Preventing Contrast Nephropathy. *Indian J Nephrol*. 2020 Nov-Dec;30(6):403-408. https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_260_19.
 64. Feng Y, Huang X, Li L, Chen Z. N-acetylcysteine versus ascorbic acid or N-acetylcysteine plus ascorbic acid in preventing contrast-induced nephropathy: A meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2018 Jun;23(6):530-538. <https://doi.org/10.1111/nep.13068>.
 65. Komiyama K, Ashikaga T, Inagaki D, et al. Sodium Bicarbonate-Ascorbic Acid Combination for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Catheterization. *Circ J*. 2017 Jan 25;81(2):235-240. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0921>.
 66. Iordache AM, Docea AO, Buga AM, et al. Sildenafil and tadalafil reduce the risk of contrast-induced nephropathy by modulating the oxidant/antioxidant balance in a murine model. *Food Chem Toxicol*. 2020 Jan;135:111038. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.111038>.
 67. Ma G, Li M, Teng W, et al. Febuxostat combined with hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy in hyperuricemia patients undergoing percutaneous coronary intervention: A CONSORT-compliant randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jan 28;101(4):e28683. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028683>.
 68. Liu D, Gao F, Li L, et al. The prophylactic effect of alprostadil on contrast-induced nephropathy in renal insufficiency patients after percutaneous coronary intervention. *Am J Transl Res*. 2021 Apr 15;13(4):3766-3772. PMID: 34017563; PMCID: PMC8129369.
 69. Samadi K, Naghibi M, Shabestari M, et al. Evaluation the Effects of Alpha-tocopherol in Comparison with N-acetylcystein for Prevention of Contrast Induced Nephropathy (CIN) in CKD Patients. *Iran J Kidney Dis*. 2020 Jan;14(1):26-30. PMID: 32156838.
 70. Ghorbani A, Yazdankhah S, Adel MH, et al. Prevention of Contrast-induced Nephropathy in Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Elective Coronary Angioplasty or Angiography with Sodium Potassium Citrate Solution, a Double Blind Randomized Clinical Trial. *Iran J Kidney Dis*. 2019 May;13(3):182-190. PMID: 31209191.
 71. Alshogran OY, Nusair SD, El-Elimat T, et al. Evaluation of coenzyme Q10 combined with or without N-acetyl cysteine or atorvastatin for preventing contrast-induced kidney injury in diabetic rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2021 Jul;394(7):1403-1410. <https://doi.org/10.1007/s00210-021-02070-w>.
 72. Heshmatzadeh Behzadi A, Amoozgar B, Jain S, et al. Trimetazidine reduces contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography and angioplasty: A systematic review and meta-analysis (PRISMA). *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 12;100(10):e24603. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024603>.
 73. Fu H, Zhang J, Zhang H, et al. Trimetazidine can prevent the occurrence of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in elderly patients with renal insufficiency. *Perfusion*. 2021 Sep;36(6):603-609. <https://doi.org/10.1177/0267659120957856>.
 74. Zang H, Zhang Q, Li X. Adenosine antagonists for prevention of contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Exp Ther Med*. 2019 Jul;18(1):85-98. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7566>.
 75. Ki YJ, Kwon SA, Kim HL, et al. The Prevention of Contrast Induced Nephropathy by Sarpogrelate: a Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. *J Korean Med Sci*. 2019 Oct 21;34(40):e261. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e261>.
 76. Zhang X, Yang S, Zhang P, et al. Efficacy of nicorandil on the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2020 May;31(3):284-288. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000826>.
 77. Verdoodt A, Honore PM, Jacobs R, et al. Do Statins Induce or Protect from Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease: An Update Review in 2018. *J Transl Int Med*. 2018 Mar 28;6(1):21-25. <https://doi.org/10.2478/jtim-2018-0005>.
 78. Zhou YL, Chen LQ, Du XG. Efficacy of short-term moderate or high-dose statin therapy for the prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021 Mar 24;76:e1876. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e1876>.
 79. Zhang J, Guo Y, Jin Q, et al. Meta-analysis of rosuvastatin efficacy in prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Oct 31;12:3685-3690. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S178020>.
 80. Mohammad S, Nguyen H, Nguyen M, Aet al. Pleiotropic Effects of Statins: Untapped Potential for Statin Pharmacotherapy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(3):239-261.

- <https://doi.org/10.2174/1570161116666180723120608>.
81. Gu D, Shi Y, Gong Z, et al. AdipoRon, an adiponectin receptor agonist, protects contrast-induced nephropathy by suppressing oxidative stress and inflammation via activation of the AMPK pathway. *Clin Exp Nephrol*. 2020 Nov;24(11):989-998. <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01944-2>.
 82. Wei L, Zhang W, Yang Y, et al. Pentoxifylline for the prevention of contrast-induced nephropathy: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021 Apr 8;11(4):e043436. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043436>.
 83. Lu Z, Cheng D, Yin J, et al. Antithrombin III Protects Against Contrast-Induced Nephropathy. *EBioMedicine*. 2017 Mar;17:101-107. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.02.009>.
 84. Panagiotou A, Trendelenburg M, Heijnen IAFM, et al. A Randomized Trial of Recombinant Human C1-Esterase-Inhibitor in the Prevention of Contrast-Induced Kidney Injury. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Apr 13;13(7):833-842. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.11.021>.
 85. Lee WC, Fang HY, Fang CY. olvaptan rescue contrast-induced acute kidney injury: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(17):e0570. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010570>.
 86. Zhou Q, Wang X, Shao X, et al. tert-Butylhydroquinone Treatment Alleviates Contrast-Induced Nephropathy in Rats by Activating the Nrf2/Sirt3/SOD2 Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Dec 18;2019:4657651. <https://doi.org/10.1155/2019/4657651>.
 87. Vicente-Vicente L, González-Calle D, Casanova AG, et al. Quercetin, a Promising Clinical Candidate for The Prevention of Contrast-Induced Nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 8;20(19):4961. <https://doi.org/10.3390/ijms20194961>.
 88. Fu N, Yang S, Zhang J, et al. The efficacy of probucol combined with hydration in preventing contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention: a multicenter, prospective, randomized controlled study. *Int Urol Nephrol*. 2018 Jan;50(1):105-112. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1718-4>.
 89. Bellos I, Iliopoulos DC, Perrea DN. Allopurinol Administration for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Network Meta-analysis With Trial Sequential Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019 May;73(5):307-315. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000663>.
 90. Liu X, Hang Y, Shen L, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with prostaglandin E1 in patients undergoing percutaneous coronary procedures: A meta-analysis of 24 randomized controlled trials. *Clin Nephrol*. 2018 Nov;90(5):313-324. <https://doi.org/10.5414/CN109444>.
 91. Boozari M, Hosseinzadeh H. Preventing contrast-induced nephropathy (CIN) with herbal medicines: A review. *Phytother Res*. 2021 Mar;35(3):1130-1146. <https://doi.org/10.1002/ptr.6880>.
 92. De Souza Santos V, Peters B, Côco LZ, et al. Silymarin protects against radiocontrast-induced nephropathy in mice. *Life Sci*. 2019 Jul 1;228:305-315. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.061>.
 93. Topaloğlu US, Sipahioğlu MH, Güntürk İ, et al. Effects of thymoquinone in prevention of experimental contrast-induced nephropathy in rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2019 Dec;22(12):1432-1439. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2019.13990>.
 94. Ye Z, Lu H, Su Q, et al. Effect of ligustrazine on preventing contrast-induced nephropathy in patients with unstable angina. *Oncotarget*. 2017 Sep 28;8(54):92366-92374. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21310>.
 95. Hami M, Bigdeli A, Khameneh Bagheri R, et al. The effect of curcumin in prevention of contrast nephropathy following coronary angiography or angioplasty in CKD patients. *Iran J Kidney Dis*. 2019 Sep;13(5):304-309. PMID: 31705746.
 96. Chen H, Yu X, Ma L. Synergistic effect of curcumin and resveratrol on the prevention of contrast-induced nephropathy by suppressing inflammation via regulating signaling pathways of microRNA-17/TXNIP/NRLP3 and microRNA-30c/FOXO3/NRLP3. *Biotechnol Appl Bio*. <https://doi.org/10.1002/bab.2333>.
 97. Foroughinia F, Mirjalili M, Mirzaei E, et al. Omega-3 Supplementation in the Prevention of Contrast Induced Nephropathy in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Adv Pharm Bull*. 2019 Jun;9(2):307-313. <https://doi.org/10.15171/apb.2019.036>.
 98. Hussien NI, Sorour SM, El-Kerdasy HI, et al. he glucagon-like peptide-1 receptor agonist Exendin-4, ameliorates contrast-induced nephropathy through suppression of oxidative stress, vascular dysfunction and apoptosis independent of glycaemia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018 Aug;45(8):808-818. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12944>.
 99. Späth MR, Koehler FC, Hoyer-Allo KJR, et al. Preconditioning strategies to prevent acute kidney injury. *F1000Res*. 2020 Apr 3;9:F1000 Faculty Rev-237. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21406.1>.
 100. Ooi YS, Gray WA. aking the kidney to heart. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 May 1;95(6):1122-1123. <https://doi.org/10.1002/ccd.28924>.
 101. Buccelli C., Tamburrini O, De Ferrari F., et al. Problemi medico-legali dell'attività

- radiologica con mezzi di contrasto. In Radiologia Forense. Ed. Mediserve, Napoli, 2000.
102. Wang CL, Asch D, Cavallo J, et al. Statement from the ACR Committee on Drugs and Contrast Media on the Intravenous Iodinated Contrast Media Shortage. J Am Coll Radiol. 2022 Jul;19(7):834-835. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2022.05.006>.
103. Ronco C, Antonelli M, Capasso G, et al. Linee guida alla prevenzione, diagnosi e terapia delle sindromi di danno renale acuto: versione italiana delle KDIGO, integrata con le nuove evidenze e i commenti internazionali [Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of acute kidney injury syndromes: Italian version of KDIGO, integrated with new evidence and international commentaries]. G Ital Nefrol. 2015 Mar-Apr;32(2):gin/32.2.15. Italian. PMID: 26219120.

Gestione del catetere venoso centrale nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico

In Depth Review

Sonia Sellami¹, Daniele Pandolfi², Luigi Apuzzo²

1 RN, UO Nefrologia e Dialisi, Casa di Cura Nuova Villa Claudia, Roma, Italia.

2 MSC, RN, UOS Fabbisogni, Standard e modelli Organizzativi delle professioni sanitarie, AGENAS, Roma, Italia



Sonia Sellami

Corrispondenza a:

UO Nefrologia e Dialisi, Casa di Cura Nuova Villa Claudia,
via Flaminia Nuova, 280, 00191, Roma RM, Italia.

Tel. 3458270273;

email: soniasellami1804@gmail.com

ABSTRACT

Background. L'infezione del flusso sanguigno correlata al catetere (CRBSI) è definita come la presenza di batteriemia originata da un catetere venoso ed è una delle complicanze più comuni e costose, a cui spesso fanno seguito morte e setticemia.

Obiettivi. Valutare l'efficacia di specifici interventi sui tassi di riduzione di CRBSI.

Materiali e metodi. La revisione è stata svolta consultando evidenze scientifiche attraverso la banca dati PUBMED/MEDLINE utilizzando termini MeSh, operatori booleani e la consultazione di Linee Guida di settore. Sono stati selezionati e inclusi studi inerenti all'ipotesi formulata.

Risultati. I risultati hanno evidenziato che grazie ad una serie di interventi è stato possibile diminuire il rischio di CRBSI e abbassato il rischio di rimozione dei cateteri, il tasso di ospedalizzazione e il tasso di morbilità.

Discussioni e conclusioni. La corretta cura del catetere e le procedure di controllo sono i primi passi nella prevenzione delle infezioni. L'audit e l'istruzione del personale dell'unità di dialisi sono fondamentali.

PAROLE CHIAVE: Catetere, infezione del flusso sanguigno, gestione del catetere per emodialisi, infermiera, linee centrali, tasso di infezione

Introduzione

La fistola arterovenosa (FAV) è considerata l'accesso vascolare ottimale per i pazienti in emodialisi perché è associata a minor rischio di infezione e minore mortalità, garantendo prestazioni migliori. Le infezioni sono considerate la seconda causa di morte nei pazienti in emodialisi e le linee guida raccomandano l'utilizzo della FAV rispetto a quello del catetere venoso centrale (CVC), affermando che quest'ultimo dovrebbe essere impiantato solo se non sono disponibili altre opzioni [1]. Nella pratica clinica, tuttavia, i cateteri venosi centrali sono ampiamente utilizzati come primo accesso vascolare e in Italia oltre il 40% dei pazienti inizia l'emodialisi con CVC, sebbene sia associato a un rischio maggiore di infezioni che includono l'*exit site*, il tunnel e le infezioni del flusso sanguigno (catheter related bloodstream infections, CRBSI) [1].

L'infezione del flusso sanguigno correlata al catetere (CRBSI) è definita come la presenza di batteriemia originata da un catetere venoso ed è una delle complicanze più comuni e costose, a cui spesso fanno seguito setticemia e morte [2].

Solitamente, in emodialisi vengono utilizzati CVC di tipo temporaneo, che rimangono in sede dalle 3 alle 4 settimane, quando il paziente necessita del trattamento HD ma presenta le seguenti condizioni:

- Insufficienza renale acuta (IRA) che richiede trattamento HD urgente;
- Fistola trombizzata o che esige revisione chirurgica;
- FAV assente o non ancora matura.

Altra tipologia di CVC è rappresentata da quelli tunnellizzati che compiono un tragitto sottocutaneo prima di raggiungere la vena incannulata per poi essere ancorati ai tessuti tramite una cuffia.

Questi trovano utilizzo in tutte quelle situazioni in cui la preparazione della FAV sembra impraticabile o la sua portata risulta insufficiente, in situazioni di emergenza o per altre indicazioni diagnostiche o terapeutiche. Il CVC evita così ai pazienti di sottoporsi allo stress di continui interventi, talvolta infruttuosi. Va ricordato che un CVC causerà danni al vaso in cui è stato allocato, quindi deve essere localizzato con indicazione precisa di necessità, e gestito secondo un protocollo ben definito [3].

Alcuni studi affermano che il tasso di CRBSI sia più alto nei CVC non tunnellizzati rispetto a quelli tunnellizzati con tassi di incidenza di 3,1-6,6 episodi/1000 giorni di catetere e 0,5-5,5 episodi/1000 giorni di catetere [4]. Contrarre una possibile infezione da CVC è una questione che può compromettere notevolmente la qualità di vita e la vita stessa del paziente emodializzato poiché alcune volte il catetere risulta essere l'unico accesso vascolare disponibile. Per questo motivo, il paziente necessita di una corretta gestione del dispositivo da parte di personale adeguatamente addestrato per prevenire tale complicanza [5].

L'assistenza infermieristica al paziente cronico in trattamento emodialitico deve essere di tipo olistico, cioè deve tenere conto del suo vissuto psicologico e della complessità clinica del caso; gli infermieri rivestono un ruolo fondamentale nella gestione, nell'informazione e nell'educazione dell'utente [5]. Il CDC di Atlanta ha messo in evidenza quanto questo ruolo sia prezioso nel rendere minima l'incidenza di CRBSI [6].

Questo studio si propone lo scopo di poter essere consultato anche come documento che possa essere utile a professionisti sanitari, studenti o anche solo a persone interessate all'argomento riguardante la gestione del catetere emodialitico. Uno dei cateteri maggiormente utilizzati in emodialisi è il catetere di Tesio. Nel 1986 Canaud e successivamente Tesio, proposero l'incannulazione della vena giugulare interna con due cateteri distinti in silicone, le cui parti terminali

vengono posizionate in atrio destro, mentre le parti distali fuoriescono separatamente al di sotto della clavicola, dopo aver percorso un tunnel sottocutaneo [7]. È formato da due cannule lunghe 30 cm ciascuna con un diametro interno di 2 mm e uno esterno di 3,2 mm. I due lumi separati consentono la circolazione del sangue nel circuito extracorporeo per la dialisi allo scopo di minimizzare il rischio del ricircolo. Oggi il materiale di cui sono principalmente composti è il poliuretano per la sua ottima biocompatibilità grazie alla quale presentano un maggior rapporto diametro interno/esterno. L'inserimento di questo dispositivo avviene per via transcutanea attraverso la giugulare interna destra con tecnica di Seldinger.

Gestione del CVC e prevenzione delle infezioni

Le infezioni del torrente circolatorio correlate al catetere (CRBSI) sono tra le complicanze più comuni tra i cateteri venosi centrali a lungo termine nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio sottoposti a trattamento emodialitico [8]. Il processo infettivo può scaturire tramite contaminazioni microbiche attraverso il contatto dei microrganismi alla superficie del dispositivo con conseguente colonizzazione e formazione di biofilm. I biofilm sono colonie di microrganismi autosufficienti e irreversibilmente aderenti incorporati in una matrice esopolisaccaridica in grado di crescere autonomamente [9]. Possono formarsi sia all'interno che all'esterno di ogni tipo di catetere entro 24-48 ore dall'inserimento. Le fonti di colonizzazione del catetere sono responsabili della maggior parte delle infezioni catetere-correlate; queste sono solitamente causate da microrganismi che originano dalla cute attorno all'exit-site contaminando il catetere al momento dell'impianto e migrando lungo il tratto intradermico dopo l'impianto; anche la contaminazione dei raccordi è una delle fonti più comuni di infezione dei cateteri, in particolare di quei cateteri che sono rimasti in sede per lunghi periodi di tempo a causa della loro costante manipolazione da parte degli operatori sanitari, consentendo agli agenti patogeni di migrare lungo il lume del catetere nel flusso sanguigno [10]. Le mani degli operatori e dei pazienti sono i principali vettori di microrganismi infettivi, pertanto le linee guida insistono sul lavaggio frequente delle mani con una tecnica adeguata e sull'uso di frizioni antisettiche a base alcolica. L'igiene delle mani deve essere eseguita prima e dopo ogni contatto con un paziente portatore di CVC. Naturalmente, oltre all'igiene delle mani, l'uso di barriere protettive come guanti, maschere e telini sterili sono fondamentali durante l'inserimento e la gestione quotidiana del dispositivo [11].

Negli ultimi venti anni sono stati fatti innumerevoli sforzi al fine di ridurre il più possibile il numero e il tasso di infezioni nei CVC. Le linee guida del CDC di Atlanta [6] includono l'utilizzo di una medicazione sterile necessaria su tutti i cateteri venosi centrali, anche per i cateteri tunnellizzati cuffiati, fino a quando la sede di inserzione non risulta guarita completamente. Nella gestione e nella sostituzione delle medicazioni, bisogna rispettare sempre la tecnica asettica. L'antisettico cutaneo di prima scelta è la Clorexidina 2% e in caso di controindicazioni è possibile utilizzare un iodoforo (iodopovidone) o alcool 70% [12]. Per la sostituzione della medicazione, se è stata effettuata con membrane semipermeabili trasparenti, va fatta ogni 5-7 giorni mentre quella eseguita con garza e cerotto sterile va sostituita almeno ogni due giorni. Bisogna inoltre rimuovere la medicazione ogni qual volta risulti bagnata, sporca o non ancorata propriamente alla cute. Negli ultimi dieci anni ha trovato impiego la colla in ciano acrilato, utilizzata per la prima volta in uno studio [13] per la stabilizzazione dei cateteri ad inserimento centrale evitando l'uso dei punti di sutura. Dopo varie ricerche e approfondimenti si è evidenziato che oltre a ridurre il sanguinamento dall'exit-site dopo le prime 24 ore dall'inserimento [14] in tutti i dispositivi di accesso venoso centrale, è in grado anche di ridurre il rischio d'infezione diminuendo la contaminazione batterica attraverso il percorso extraluminale [15].

Necessario approfondire anche il lock del CVC che generalmente viene effettuato con eparina sodica pura al fine di prevenire la formazione trombotica endoluminale. Può essere utilizzato anche il citrato, ma il suo impiego non è diffuso come quello con l'eparina. Altre raccomandazioni riguardano lo scrub degli hubs con Clorexidina 2% o alcool 70%, l'educazione e l'addestramento del personale sanitario e l'uso di locks antimicrobici. Nonostante tutte queste accortezze l'uso dei CVC per emodialisi contribuisce ad innalzare il tasso di infezioni, ospedalizzazioni e mortalità dei pazienti [16].

L'uso del CVC in dialisi è sempre più frequente con la conseguente necessità di implementare e aggiornare i protocolli operativi al fine di ridurre le complicanze, soprattutto quelle infettive, che impattano significativamente sulla mortalità dei pazienti in dialisi.

L'infermiere riveste un ruolo fondamentale, poiché egli non è solo un mero "utilizzatore" del presidio, ma è il professionista responsabile delle corrette misure preventive e dell'educazione propria, del paziente e del caregiver.

Strategie per la prevenzione delle infezioni catetere correlate

L'uso di un catetere venoso centrale (CVC) per l'accesso vascolare in emodialisi (HD) è una delle principali cause di infezione. L'infezione del flusso sanguigno correlata al catetere (CRBSI), definita come la presenza di batteriemia originata da un catetere endovenoso, è una delle complicanze più comuni e costose, che spesso porta alla sepsi e alla morte [2].

Sono state sviluppate numerose linee guida, INS [12], EPIC3 (2014), CDC di Atlanta (2011) per ridurre ulteriormente le infezioni correlate al catetere.

Le indicazioni includono:

- Esperienza e formazione del personale;
- Monitoraggio continuo;
- Igiene delle mani;
- Utilizzo di tecniche asettiche;
- Accurata disinfezione del sito di uscita;
- Indossare DPI, ad esempio guanti sterili, camice, maschera, occhiali, cuffie e telo sterile.

Nel corso degli anni sono stati studiati nuovi dispositivi che riducono i tassi di infezione, come l'uso di tappi rivestiti di Clorexidina che uccidono la flora batterica esistente [16]. Un'altra innovazione ha riguardato l'utilizzo di un progetto volto a formare adeguatamente gli operatori sanitari attraverso un programma computerizzato volto a far apprendere anche virtualmente tutte le tecniche e procedure per una migliore gestione dei cateteri per emodialisi come affermato nello studio redatto da Hymes [6].

Un altro tipo di intervento riguarda il tipo di lock utilizzato per impedire le infezioni catetere-correlate.

Materiali e metodi

La ricerca bibliografica è stata condotta dal mese di agosto al mese di dicembre 2022, consultando la banca dati di PUBMED/MEDLINE, tramite bibliografia e motore di ricerca *Google*. Sono stati considerati nel lavoro studi che hanno preso in considerazione l'applicabilità di tecniche per ridurre il tasso di CRBSI nei pazienti portatori di catetere. La ricerca è stata limitata ai campi "published in

the last 10 years”, “humans”, “English”, “Italian”, “Full-text”. Sono stati considerati studi RCT prospettici, cluster randomizzati e studi randomizzati multicentrici che analizzano metodi e interventi per cercare di ridurre il tasso di CRBSI nei pazienti sottoposti a trattamento HD. Sono stati inclusi studi con partecipanti esclusivamente adulti, maggiori di 18 anni di età, sottoposti a trattamento emodialitico e aventi come accesso vascolare un CVC tunnellizzato.

Gli studi sono stati identificati tramite ricerche bibliografiche nella banca dati elettronica PUBMED/MEDLINE utilizzando i termini Mesh “central line”, “infections rate”, “Hemodialysis catheter management”, “nurse”, “catheter”, “bloodstream infection”, combinati tramite l’operatore booleano “AND”.

Le seguenti fonti sono state consultate per identificare gli studi presi in esame:

- Pubmed
- Cochrane
- Linee guida KQOI – INS 2021
- Linee guida Gavecelt

Sono state consultate altre fonti come libri di testo di nefrologia, articoli e studi pertinenti.

Gli studi sono stati individuati da due ricercatori indipendenti, quelli non pertinenti sono stati esclusi se non corrispondenti ai criteri di inclusione sopra citati. Il lavoro di scelta degli articoli è stato coadiuvato da un terzo ricercatore.

Di tutti questi studi gli abstract sono stati estratti e il testo completo è stato recuperato per determinare quali soddisfacessero i criteri di inclusione.

L’estrazione dei dati è stata effettuata in modo indipendente utilizzando tabelle per l’estrazione dei dati.

Studi diversi dalla lingua italiana o inglese non sono stati tradotti o valutati per l’eleggibilità.

Sono stati inclusi studi primari che rispondessero ai limiti impostati e ai criteri sovraelencati, al contrario, sono stati esclusi studi che non prendessero in considerazione l’emodialisi, studi che non utilizzassero come campione pazienti con CVC tunnellizzato.

In tabella 1 si riportano le stringhe di ricerca utilizzate per la conduzione della ricerca.

Banca Dati	Parole Chiave	Limiti	Referenze	Referenze Selezionate	Full text recuperati e analizzati
Pubmed/Medline	“central line” AND “Infections rate”	– Published in the last 10 years – Humans – English	96	3	Winnicki et al, 2018; Kotwal et al, 2022; Hymes et al, 2017
Pubmed/Medline	“Hemodialysis Catheter management” AND “Nurse”	– Published in the last 10 years – Humans – English	3	1	Pun et al, 2016
Pubmed/Medline	“Catheter” AND “Bloodstream infections”	– Published in the last 10 years – Humans – English	112	2	Righetti et al, 2016; Moghaddas et al, 2015

Tabella 1. Stringhe di ricerca utilizzate nella ricerca.

Le *flow chart* (Figure 1-3) sottostanti schematizzano il processo di identificazione e selezione degli studi in base alle differenti stringhe di ricerca utilizzate.

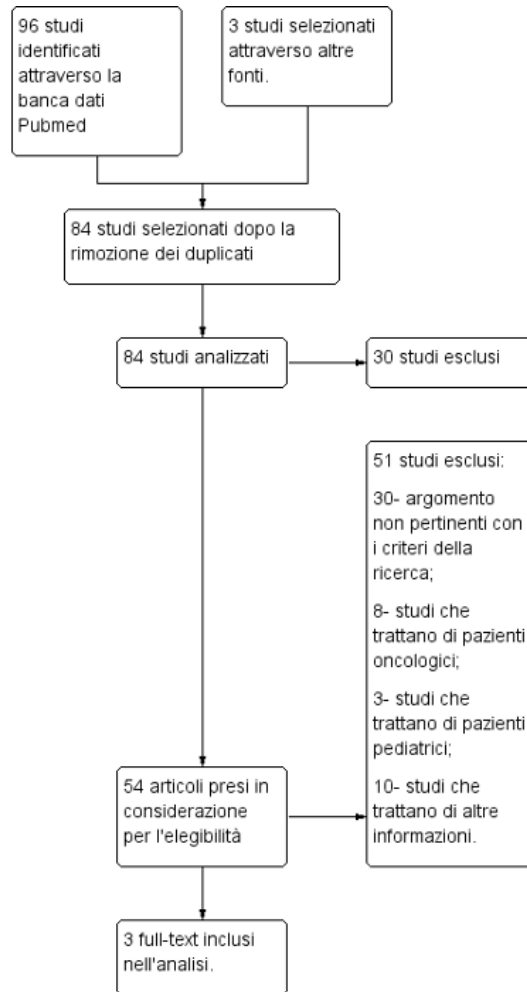


Figura 1. Flow chart della ricerca con la stringa “Central line AND infections rate”.

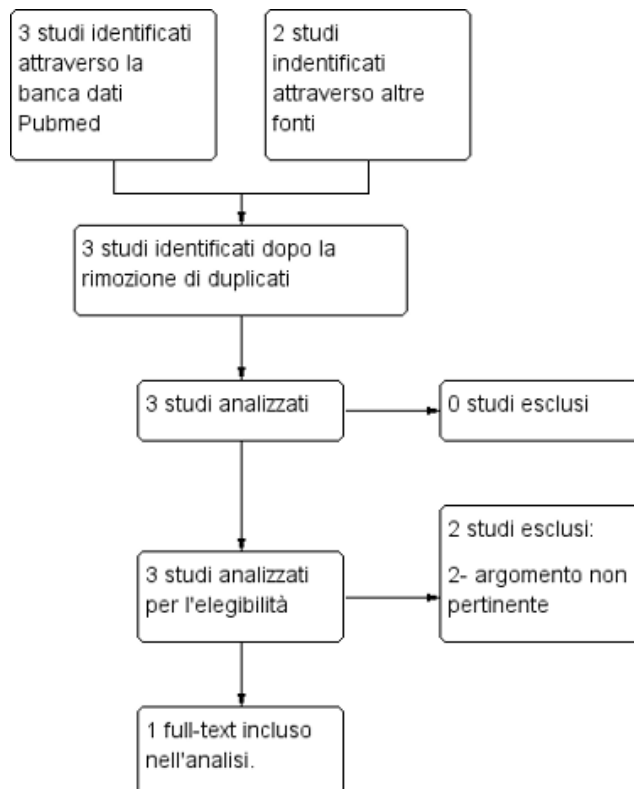


Figura 2. Flow chart della ricerca con la stringa “Hemodialysis catheter management AND nurse”.

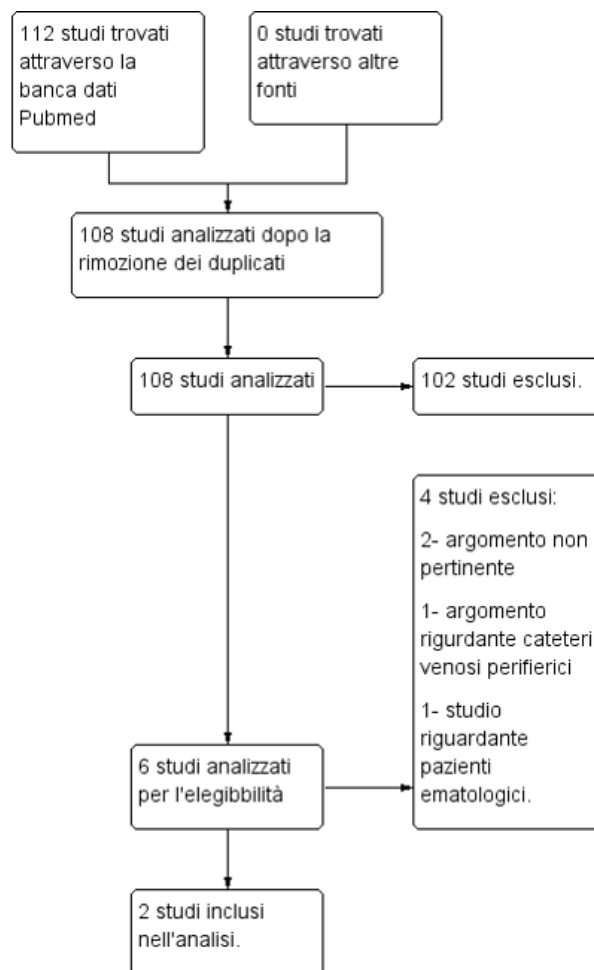


Figura 3. Flow chart della ricerca con la stringa “Catheter AND Bloodstream infection”.

Risultati

Gli studi identificati e visionati sono stati un totale di 211, dopo averne letto gli abstract ne sono stati scartati 129 e 6 sono stati presi in considerazione per l’eleggibilità. Di questi, cinque studi [16–20] hanno preso in considerazione un campione di persone dai 19 anni in su portatori di catetere tunnellizzato sottoposti a trattamento emodialitico; solamente uno studio incluso [21] ha preso in esame un campione di infermieri maggiori di 18 anni di età che avevano previa esperienza con la realtà virtuale e che si erano già interfacciati con la gestione dei cateteri da dialisi e non.

Nello studio condotto da Righetti [17], sono stati arruolati 59 pazienti sottoposti a trattamento emodialitico tutti aventi CVC tunnellizzato cuffiato. 30 pazienti hanno ricevuto una medicazione standard dell’exit-site e 29 hanno ricevuto una medicazione con Tegaderm. Nel corso dell’analisi si sono verificati 11 casi di CRBSI nei pazienti medicati con medicazione standard contro i soli 3 casi nei pazienti aventi ricevuto medicazione con Tegaderm ($p = 0,02$). Si sono inoltre riscontrate 11 infezioni dell’exit-site, 2 nei pazienti con Tegaderm e 9 nei pazienti con medicazione classica ($p = 0,03$). Il tasso di infezione dell’exit-site è stato meno di 1 episodio per 1000 giorni catetere uguale a 0,61. Il tasso di CRBSI è diminuito da 0,65 nei pazienti con medicazione standard a 0,09 nei pazienti ricevuti medicazione con Tegaderm ($p = 0,05$). Uno studio randomizzato [18] ha preso in esame 87 pazienti aventi catetere tunnellizzato cuffiato ricevuti trattamento emodialitico, questi sono stati randomizzati in due gruppi, il gruppo di controllo con 41 pazienti che hanno ricevuto solo eparina come soluzione lock del catetere e 46 nel gruppo sperimentale ricevuti una soluzione di cotrimossazolo + eparina.

L'analisi dei cateteri nel gruppo di controllo è stata di 12.559 giorni mentre in quello sperimentale è stata di 11.932. Episodi di CRBSI si sono verificati in 11 pazienti del gruppo di controllo (26,8%) e solamente in 2 del gruppo sperimentale (4,3%); il tasso di infezione è passato da 4,4 nel gruppo di controllo a 0,58 in quello sperimentale ($p = 0,002$). È inoltre stato analizzato come in 23 pazienti con un catetere appena inserito in entrambi i gruppi il tasso di CRBSI per 1000 giorni catetere è stato di 0,22 nel gruppo sperimentale e 0,56 nel controllo ($p = 0,0213$); la soluzione di cotrimossazolo + eparina ha ridotto anche l'incidenza di rimozione del catetere e ha contribuito ad una sua maggiore sopravvivenza ($p = 0,408$). Una comparazione tra due differenti soluzioni nel lock del catetere si può evidenziare anche nello studio condotto da Winnicki [20], in cui sono stati arruolati 106 pazienti con catetere tunnellizzato cuffiato per HD e poi divisi in due gruppi, rispettivamente 54 nel gruppo riceventi una soluzione di citrato al 4% e 52 nel gruppo con soluzione di taurolidina. Si sono verificate un totale di 6 infezioni nel gruppo con taurolidina e 18 in quello con il citrato al 4% con un tasso di infezione corrispondente a 0,67 e 2,7 per 1000 giorni catetere ($p = 0,003$). È stata osservata infine una migliore sopravvivenza del catetere nel gruppo che ha usato come lock la Taurolidina. Tassi di CRBSI nettamente minori sono stati valutati anche nello studio di Hymes [16] in cui si analizzavano gli effetti del dispositivo ClearGuard, dei tappini per CVC imbevuti di Clorexidina contro dei semplici tappini standard. Il Campione preso in esame all'inizio dello studio è stato di 1229 pazienti suddivisi in due gruppi (618 nel gruppo di intervento con il ClearGuard e 611 nel gruppo di controllo con tappini standard). I risultati hanno mostrato che nella fase iniziale non vi è stata una differenza significativa tra i due gruppi (0,56 vs 0,60/1000 giorni catetere; $p = 0,8$) mentre nel follow-up dei 12 mesi successivi sono state evidenziate 153 emocolture positive, 46 nel gruppo sperimentale e 107 in quello di controllo calcolando così il tasso di CRBSI di 0,26/1000 giorni catetere nel gruppo di intervento e 0,59/1000 giorni catetere nel gruppo di controllo. Nel gruppo sperimentale il tasso di CRBSI è stato circa il 56% in meno rispetto a quello di controllo ($p = 0,01$). Sono stati anche valutati pazienti con un nuovo inserimento di catetere (678) e anche su questi è stato valutato il tasso d'infezione: 0,16/1000 giorni catetere nel gruppo di intervento e 0,50/1000 giorni catetere nel gruppo di controllo, vale a dire il 68% in meno nel gruppo sperimentale ($p = 0,02$). Durante il follow-up è stato valutato anche il tasso di ricoveri ospedalieri dovuti alla CRBSI che ha dimostrato un notevole miglioramento nel gruppo sperimentale: 0,28/1000 giorni catetere contro 0,4/1000 giorni catetere nel gruppo di controllo; ($p = 0,04$) con circa il 40% in meno. L'analisi riportata da Pun [21] nel suo RCT ha visto coinvolti 40 partecipanti infermieri che erano già entrati a contatto con cateteri da dialisi e non. 20 partecipanti sono stati smistati nel gruppo di controllo ed hanno ricevuto spiegazioni e procedure standard secondo linee guida per la gestione dei cateteri da dialisi mentre 20 partecipanti sono stati assegnati nel gruppo sperimentale ricevendo anch'essi procedure standard ma aggiungendovi anche un programma computerizzato volto allo streaming di video esplicativi su come effettuare l'impianto e la gestione dei cateteri dialitici. Ad entrambi i gruppi è stato poi assegnato un test riguardante la conoscenza rispetto all'emodialisi e un test di competenza delle abilità in emodialisi sia prima che dopo il trattamento. Il test di competenza comprendeva una check-list sviluppata e usata dalle strutture sanitarie partecipanti allo studio in cui le prime 17 domande riguardavano la disinfezione del catetere e il resto riguardava il flusso di sangue del catetere; il punteggio minimo da poter attribuire era di 39 e quello massimo di 195; nel gruppo di controllo il punteggio è passato da 39 nel pre-test a 113,7 nel post-test mentre nel gruppo sperimentale è passato da 39 a 149,3 ($p < 0,001$). Il test di conoscenza sull'emodialisi è stato sviluppato in base alle linee guida standard vigenti negli ospedali partecipanti allo studio e comprendeva un totale di 25 domande a cui rispondere in maniera aperta. Ogni domanda è stata valutata utilizzando una scala da 1 (molto irrilevante) a 4 (molto rilevante). Nel gruppo di controllo il punteggio è passato da 4,7 a 17,5 nel post-test, mentre nel gruppo sperimentale il punteggio è passato da 4,0 a 24,0 nel post-test ($p < 0,001$). Un particolare studio è stato condotto da Kotwall [19]

in Australia per verificare se i bundle utilizzati per la gestione dei cateteri fossero effettivamente efficaci nel diminuire l'incidenza di CRBSI. Sono stati inclusi 3.519 pazienti nella fase iniziale e 2.845 in quella di intervento. I cateteri analizzati nella fase iniziale sono stati 5.431 e 5.862 nella fase di intervento. Sono stati valutati tutti i bundle illustrati nelle linee guida nei rispettivi centri dialitici in cui sono stati osservati i cateteri; i bundle sono stati divisi nelle tre fasi dei cateteri: impianto, gestione e rimozione, è stato osservato che almeno 9 centri dialitici usano quotidianamente una medicazione antimicrobica e 3 centri hanno aggiunto una soluzione antimicrobica per il lock del catetere. Sono state osservate un totale di 315 casi di CRBSI, 158 nella fase iniziale e 157 nella fase di intervento evidenziando come l'uso dei diversi bundle non è stato efficace nel ridurre i tassi di CRBSI. L'esito del rapporto del tasso di incidenza di CRBSI dal periodo iniziale a quello di intervento utilizzando il modello di regressione di Poisson era 1,37 (IC 95% 0,85 a 2,21; $p = 0,20$). Gli studi esclusi sono stati molteplici, in particolare 57. In primo luogo sono stati esclusi 34 studi che non corrispondevano con l'argomento preso in analisi; andando avanti con la ricerca sono stati eliminati 8 studi riguardanti principalmente pazienti oncologici, altre tre studi sono stati scartati poiché incentravano le loro ricerche su pazienti pediatrici e quindi non inerenti con i criteri di inclusione per la scelta del campione; infine uno studio era incentrato su pazienti ematologici ed un altro trattava di gestione delle complicanze dei CVP (cateteri venosi periferici). Di ogni singolo studio incluso è stata valutata la presenza di errori sistematici bias con la "tabella di rischio bias" attraverso l'utilizzo del software RevMan 5.4.1. Questa prevedeva l'inserimento di 3 opzioni: basso rischio, rischio non chiaro, alto rischio, in base al tipo di bias riguardante la generazione della randomizzazione, la non conoscenza dell'allocazione al gruppo, la cecità dei partecipanti e del personale, la cecità di chi valutava l'outcome, dati dei risultati incompleti, modo di riportare dei risultati e altri bias. È stato calcolato il rischio di bias [22], analizzando, tra gli altri, i tipi di bias inerenti alla selezione dei pazienti, alla cecità degli operatori e degli assistiti, alla presenza di dati incompleti sugli outcome dichiarati. Nei bias di selezione, per la generazione di sequenze casuali il rischio è basso per il 100% degli studi presi in esame, per l'occultamento all'allocazione il rischio è incerto per circa l'80% degli studi e per il restante 20% si riscontra un alto rischio. Nel blinding dei partecipanti e del personale il rischio di bias è stato minimo per circa il 30%, incerto per il 20% e alto per il 50%, questo deriva dal fatto che nella maggior parte degli studi i partecipanti erano inconsapevoli dell'intervento che avrebbero ricevuto mentre non è stato sempre possibile occultare i gruppi al personale partecipante. Per quanto riguarda il detection bias il rischio è stato basso per solo il 20% degli studi, incerto per il 30% e alto per il 50%. Non tutti i partecipanti hanno completato gli studi, in due articoli in particolare [17, 18] ci sono stati molti drop-out per varie cause, cui ne è derivato un attrition bias incerto per il 60% ed alto per il restante 40%. Nessuno studio ha specificato che vi sia stato un reporting bias, pertanto il rischio risulta incerto al 100%. Sono stati calcolati sia il Risk of bias summary sia il Risk of bias table, che vengono rappresentati nelle seguenti Figure 4 e 5.

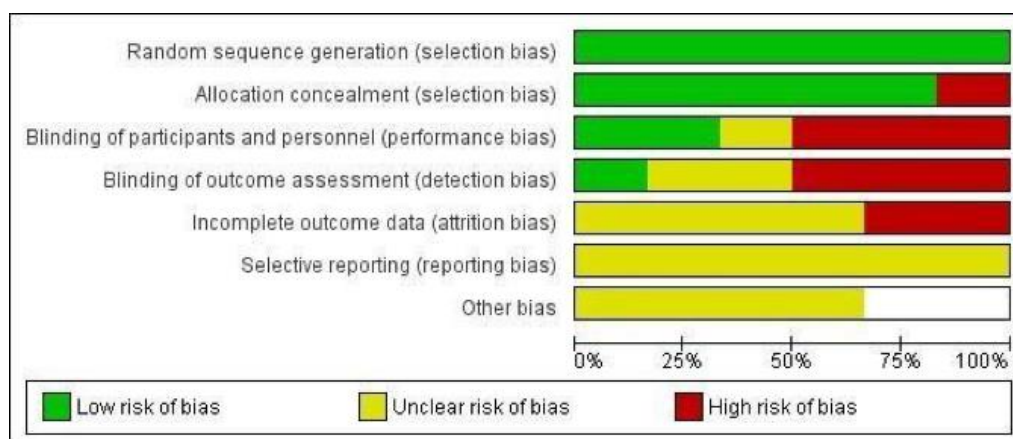


Figura 4. Risk of bias table.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Hymes et al, 2017	+	+	?	?	?	?	?
Kotwal et al, 2022	+	+	+	?	?	?	?
Moghaddas et al, 2015	+	+	+	+	+	?	?
Pun et al, 2016	+	+	+	+	?	?	?
Righetti et al, 2016	+	+	+	+	?	?	?
Winnicki et al, 2018	+	+	+	+	?	?	?

Figura 5. Risk of bias summary.

Discussione

Dagli studi presi in esame si evince che la CRBSI è un fenomeno molto comune nei pazienti dializzati portatori di CVC tunnellizzato, negli accessi centrali infatti l'incidenza di infezioni oscilla tra il 5% e il 26% o 2,9-11,9 casi per 1000 giorni di cateterismo [23]. Esistono però strategie per ridurre quasi del tutto la comparsa di questo fenomeno, come per esempio l'utilizzo di una medicazione sterile trasparente, il Tegaderm CHG, che crea una barriera sterile impermeabile tra l'exit-site e gli agenti esterni come fluidi, sangue, virus o batteri riducendo notevolmente il tasso di CRBSI rispetto ad una medicazione standard [24]. Lo stesso utilizzo di diverse soluzioni per la chiusura del catetere può salvaguardare la sua durata e l'infezione; generalmente il "lock" è una procedura necessaria per mantenere pervio il dispositivo ma può anche essere utilizzata per prevenire batteriemie catetere-correlate oppure per introdurre una terapia antibiotica. Il lock consiste nel riempire con una soluzione i due lumi del catetere con lo stesso esatto volume [25], principalmente in dialisi viene utilizzata come soluzione l'eparina da 1.000/10.000 UI/ml e si può utilizzare sia pura che diluita con soluzione salina.

Lo studio di Moghaddas [18] vede il confronto tra il lock con solo eparina contro il lock con cotrimossazolo + eparina evidenziando nettamente come la combinazione di questi ultimi abbia favorito la riduzione dei tassi di infezione, favorito la sopravvivenza del dispositivo e ridotto la rimozione. Esistono più soluzioni per il lock dei cateteri emodialitici [20] portando un lock con una soluzione di citrato al 4% e una soluzione di taurolidina; il lock con la taurolidina è stato più efficace nella riduzione del tasso di CRSBI favorendo anche una maggiore sopravvivenza del dispositivo

rispetto al citrato. Nuove strategie e nuovi prodotti si stanno sviluppando nello scenario clinico per impedire sempre di più la contaminazione batterica del flusso sanguigno; un prodotto innovativo è certamente rappresentato dai dispositivi ClearGuard [26], dei cappucci dotati di un'asta che si estende nel raccordo del catetere per emodialisi. L'asta e la filettatura del cappuccio sono rivestite con Clorexidina, un noto agente antimicrobico ad ampio spettro. Una volta inserita l'asta in un lume riempito di liquido, la Clorexidina eluisce dall'asta nella soluzione di blocco del catetere che rimane all'interno del mozzo tra un trattamento e l'altro. In uno studio [16] sono stati messi a confronto questi tappini imbevuti di Clorexidina con dei semplici tappini da chiusura e i risultati hanno riportato un netto miglioramento nei tassi di CRBSI con l'utilizzo del dispositivo ClearGuard HD rispetto all'uso di tappini standard. Un altro campo in cui si deve investire è quello della formazione del personale proprio come dimostra lo studio di Pun [21] in cui sono stati arruolati 40 infermieri che hanno ricevuto insegnamenti sulle procedure standard sulla gestione dei cateteri per HD e in aggiunta il gruppo sperimentale ha ricevuto anche delle video lezioni che mostrassero tutti i vari passaggi su come gestire al meglio il dispositivo. Ad entrambi i gruppi sono stati somministrati questionari pre e post-test ed è stato appurato che il tasso di competenza e di comprensione è stato alto in entrambi in gruppi, ma nettamente più alto nel gruppo che ha ricevuto sia le spiegazioni sui protocolli che le video lezioni delle procedure. Non sempre invece i vari bundle utilizzati per la gestione dei dispositivi sono efficaci quanto dovrebbero, come è emerso da uno studio recentissimo condotto in Australia [19]. Questo studio ha visto coinvolti pazienti da 37 centri dialisi australiani; ad ognuno di questi pazienti sono stati assegnati dei bundle nella fase di inserzione, mantenimento e rimozione del catetere, per esempio: nella fase di inserzione sono stati impiantati i cateteri quasi prevalentemente nella giugulare interna destra considerata la via migliore, usando prevalentemente la modalità ecoguidata; nella fase di mantenimento è stata utilizzata una medicazione antimicrobica o un lock con soluzione antimicrobica o ancora l'uso di Clorexidina al 2% per l'antisepsi della cute dell'exit-site; nella fase di rimozione non sono stati mantenuti cateteri femorali in sede per più di 5 giorni oppure i dispositivi sono stati rimossi non appena risultavano clinicamente non più necessari.

L'osservazione di tutte queste tecniche ha fatto comunque modo che si sviluppassero casi di infezioni catetere-correlate, dunque alcune volte l'utilizzo delle procedure standard non riesce ad impedire il tasso di infezioni.

Conclusioni

Molte risorse sono state dedicate alla lotta contro le CRBSI nei pazienti portatori di catetere per emodialisi. Tuttavia, la CRBSI rimane un problema significativo che colpisce i pazienti cronici e gli operatori sanitari a causa delle conseguenze della malattia e dell'impatto sulla mortalità. La corretta cura del catetere e le procedure di controllo sono i primi passi nella prevenzione delle infezioni. L'audit e l'istruzione del personale dell'unità di dialisi sono fondamentali.

Inoltre, i dispositivi più recenti come il ClearGuard HD possono essere presi in considerazione per prevenire queste infezioni in primo luogo.

studio	Righetti et al, 2016
metodi	RCT
partecipanti	59 pazienti (>18 anni) sotto trattamento emodialitico con CVC. 30 hanno ricevuto medicazione standard; 29 hanno ricevuto medicazione con Tegaderm.
interventi	Medicazione con Tegaderm vs medicazione standard.
outcome	Tassi di CRBSI
Risultati	Nel corso dell'analisi si sono verificati 11 casi di CRBSI nei pazienti medicati con medicazione standard contro i soli 3 casi nei pazienti aventi ricevuto medicazione con Tegaderm (p = 0,02). Il tasso di CRBSI è diminuito da 0,65 nei pazienti con medicazione standard a 0,09 nei pazienti ricevuti medicazione con Tegaderm (p = 0,05).

studio	Winnicki et al, 2018
metodi	RCT
partecipanti	106 pazienti scelti per l'eleggibilità; 54 sono stati assegnati al gruppo del citrato come lock del catetere mentre 52 sono stati assegnati al gruppo del lock con taurolidine.
interventi	taurolidine- citrato in combinazione con eparina vs citrato 4% come lock del catetere.
outcome	Tasso di CRI; tasso di complicazioni e morbilità dei pazienti dialisati con catetere.
Risultati	Si sono verificate un totale di 6 infezioni nel gruppo con taurolidina e 18 in quello con il citrato al 4% con un tasso di infezione corrispondente a 0,67 e 2,7 per 1000 giorni catetere (p = 0,003).

studio	Pun et al, 2016
metodi	RCT
partecipanti	40 infermieri sono stati reclutati per la gestione dei cateteri per HD. 20 sono stati assegnati al gruppo di controllo in cui hanno ricevuto insegnamenti e le procedure standard per la gestione dei cateteri da emodialisi e 20 al gruppo sperimentale che hanno ricevuto le procedure standard più il programma di training computerizzato
interventi	Gestione dei cateteri con procedure standard vs gestione dei cateteri con procedure standard + il programma di training computerizzato
outcome	Efficacia nella gestione dell'exit-site; tasso di CRBSI.
Risultati	Il test di competenza comprendeva una check-list sviluppata e usata dalle strutture sanitarie partecipanti allo studio in cui le prime 17 domande riguardavano la disinfezione del catetere e il resto riguardava il flusso di sangue del catetere; il punteggio minimo da poter attribuire era di 39 e quello massimo di 195; nel gruppo di controllo il punteggio è passato da 39 nel pre-test a 113,7 nel post-test mentre nel gruppo sperimentale è passato da 39 a 149,3 (p < 0,001). Il test di conoscenza sull'emodialisi è stato sviluppato in base alle linee guida standard vigenti negli ospedali partecipanti allo studio e comprendeva un totale di 25 domande a cui rispondere in maniera aperta. Ogni domanda è stata valutata utilizzando una scala da 1 (molto irrilevante) a 4 (molto rilevante). Nel gruppo di controllo il punteggio è passato da 4,7 a 17,5 nel post-test, mentre nel gruppo sperimentale il punteggio è passato da 4,0 a 24,0 nel post-test (p < 0,001).

studio	Moghaddas et al, 2015
metodi	RCT multicentrico
partecipanti	Pazienti sono stati assegnati in modo casuale: 46 hanno ricevuto eparina (2500 U/ml) (gruppo di controllo) o una miscela di 10 mg/ml di cotrimossazolo (a base di trimetoprim) e 41 hanno ricevuto 2500 U/ml di eparina (gruppo antibiotico) come lock dei cateteri.
interventi	lock con eparina vs lock con 10 mg/ml cotrimossazolo e 2500 u/ml eparina.
outcome	CRBSI
Risultati	Episodi di CRBSI si sono verificati in 11 pazienti del gruppo di controllo (26,8%) e solamente in 2 del gruppo sperimentale; il tasso di infezione è passato da 4,4 nel gruppo di controllo a 0,58 in quello sperimentale (p = 0,002).

studio	Hymes et al, 2017
metodi	Trial randomizzato prospettico a cluster multicentrico
partecipanti	In totale 2470 pazienti reclutati da 40 centri fresenius; 1245 nel gruppo di intervento usando il dispositivo Clear Guard HD e 1225 nel gruppo di controllo con tappini standard
interventi	Uso dei tappini antimicrobici ClearGuard vs tappini standard
outcome	Tasso di BSI
Risultati	Nella fase iniziale non vi è stata una differenza significativa tra i due gruppi (0,56 vs 0,60/1000 giorni catetere; p = 0,8) mentre nel follow-up dei 12 mesi successivi sono state evidenziate 153 emocolture positive, 46 nel gruppo sperimentale e 107 in quello di controllo calcolando così il tasso di CRBSI di 0,26/1000 giorni catetere nel gruppo di intervento e 0,59/1000 giorni catetere nel gruppo di controllo. Nel gruppo sperimentale il tasso di CRBSI è stato circa il 56% in meno rispetto a quello di controllo (p = 0,01).

studio	Kotwall et al, 2022
metodi	RCT a cluster multicentrico
partecipanti	Partecipanti sopra i 18 anni che richiedevano trattamento HD; 3519 nella fase iniziale e 2845 nella fase di intervento.
interventi	<p>Uso di bundle nelle tre fasi del cateterismo: inserimento, manutenzione e rimozione.</p> <p>Inserimento del catetere: sono state eseguite tutte le procedure di asepsi come il lavaggio delle mani, indossare i DPI, installare i cateteri nella giugulare interna destra considerata il sito in inserzione migliore, evitare i cateteri nella vena succlavia a causa dell'incidenza della stenosi della vena centrale, evitare i cateteri femorali quando possibile.</p> <p>Manutenzione del catetere: igiene delle mani, guanti sterili, camice e una tecnica asettica (igiene delle mani, guanti) devono essere applicati in tutte le occasioni di accesso al catetere, utilizzo di una soluzione antisettica che abbia almeno il 2% di clorexidina con il 70% di alcool, la medicazione deve essere cambiata almeno ogni sette giorni e ogni volta che la medicazione appare visibilmente sporca o allentata.</p> <p>Rimozione del catetere: i cateteri devono essere rimossi non appena viene accertato clinicamente che non sono più necessari ed entro un massimo di due settimane dal loro ultimo utilizzo, i cateteri non tunnellizzati dovrebbero essere sostituiti con cateteri tunnellizzati il prima possibile, i cateteri femorali non tunnellizzati non devono essere posizionati per più di cinque giorni e i cateteri degli arti superiori non tunnellizzati non devono essere posizionati per più di sette giorni, i cateteri devono essere rimossi quando ci sono segni di infezioni correlate al catetere, tranne in casi attenuanti.</p>
outcome	<p>Tasso di CRBSI per 1000 giorni di utilizzo del catetere, tra la fase di iniziale e quella di intervento. Tre erano gli esiti secondari:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- CRBSI sospetta o possibile, definita come qualsiasi rimozione del catetere per HD a causa di una sospetta infezione con emocolture negative o positive. 2- il tasso di infezione totale del flusso sanguigno, definito come qualsiasi episodio di CRBSI confermato, sospetto o possibile. 3- tutti gli eventi infettivi, comprese le infezioni al sito di uscita.
Risultati	<p>Sono stati osservati un totale di 315 casi di CRBSI, 158 nella fase iniziale e 157 nella fase di intervento evidenziando come l'uso dei diversi bundle non è stato efficace nel ridurre i tassi di CRBSI. L'esito del rapporto del tasso di incidenza di CRBSI dal periodo iniziale a quello di intervento utilizzando il modello di regressione di Poisson era 1,37 (IC 95% 0,85 a 2,21; p = 0,20).</p>

Allegato 1. Tabelle sintesi degli studi inclusi.

BIBLIOGRAFIA

1. Zanoni, F., Pavone, L., Binda, V., Tripepi, G., D'Arrigo, G., Scalapogna, A., & Messa, P. (2021). Catheter-related bloodstream infections in a nephrology unit: Analysis of patient- and catheter-associated risk factors. *The journal of vascular access*, 22(3), 337–343. <https://doi.org/10.1177/1129729820939762>
2. Gahlot, R., Nigam, C., Kumar, V., Yadav, G., & Anupurba, S. (2014). Catheter-related bloodstream infections. *International journal of critical illness and injury science*, 4(2), 162–167. <https://doi.org/10.4103/2229-5151.134184>
3. Saccotelli S, Meo S. IJN | Sito ufficiale [Internet]. Medicazione e osservazione dei cateteri venosi centrali temporanei e permanenti; giugno 2022. https://italianjournalofnursing.it/wp-content/uploads/2022/06/IJN_39_Medicazione_osservazione_cateteri_venosi_centrali_temporanei_permanenti.pdf
4. Mohamed, H., Ali, A., Browne, L. D., O'Connell, N. H., Casserly, L., Stack, A. G., & Hussein, W. F. (2019). Determinants and outcomes of access-related blood-stream infections among Irish haemodialysis patients; a cohort study. *BMC nephrology*, 20(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1253-x>
5. Ronco C. L'assistenza infermieristica in emodialisi. Ronco C. Emodialisi. Padova: Piccin Nuova Libreria S.p.A. 2022: 261-263.
6. Naomi P. O'Grady, Mary Alexander, Lillian A. Burns, E. et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bi/index.html>. 2011; 12–5.
7. Cavagna & Tessarin. (1993). L'accesso vascolare di lunga durata. *Servizio di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Provinciale Civile di Belluno*, 8-11.
8. Brunelli, M., Njord, L., Hunt, A. E., & Sibbel, S. P. (2014). Use of the Tego needlefree connector is associated with reduced incidence of catheter-related bloodstream infections in hemodialysis patients. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 7, 131–139. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S59937>
9. Almeida BM, Moreno DH, Vasconcelos V, Cacione DG. Interventions for treating catheter related bloodstream infections in people receiving maintenance haemodialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 1 aprile 2022; 2022(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013554.pub2>
10. Marvaso A. Le infezioni da catetere venoso centrale. *Central venous catheter – related infections*. 2000;8(202-210):202-10.
11. Apuzzo L, Canzi M, Zito MP, Galli M, Dente C, Scarpo E, Stefanizzi G, Del Pin M, Fabbri C. SARS-CoV-2: raccomandazioni per l'assistenza infermieristica al paziente dializzato e trapiantato. *G Ital Nefrol*. 2020;5(5).
12. Gorski L., Hadaway L., Hagle E.M., Broadhurst D., Clare S., Kleidon T., Meyer M.B., Nickel B., Rowley S., Sharpe E., Alexander M. *Journal of Infusion Nursing*. 2011; 8; 94-98. https://www.aspirus.org/Uploads/Public/Documents/Library/Infusion_Therapy_Standards_of_Practice,_8th.1.pdf
13. Wilkinson JN, Sheikh N, Jayamaha J. Tissue adhesive as an alternative to sutures for securing central venous catheters. *Anaesthesia*. Settembre 2007;62(9):969-70. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05240.x>
14. Guido A, Zhang S, Yang C, Pook L. An innovative cyanoacrylate device developed to improve the current standard of care for intravascular catheter securement. *J Vasc Access*. 9 settembre 2020; 21(3):293-9. <https://doi.org/10.1177/1129729819872881>
15. Pittiruti M, Annetta MG, Marche B, D'Andrea V, Scoppettuolo G. Ten years of clinical experience with cyanoacrylate glue for venous access in a 1300-bed university hospital. *Br J Nurs*. 21 aprile 2022;31(8):S4–S13. <https://doi.org/10.12968/bjon.2022.31.8.s4>
16. Hymes, J. L., Mooney, A., Van Zandt, C., Lynch, L., Ziebol, R., & Killion, D. (2017). Dialysis Catheter-Related Bloodstream Infections: A Cluster-Randomized Trial of the ClearGuard HD Antimicrobial Barrier Cap. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 69(2), 220–227. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.09.014>
17. Righetti, M., Palmieri, , Bracchi, O., Prencipe, M., Bruschetta, E., Colombo, F., Brenna, I., Stefani, F., Amar, K., Scalia, A., & Conte, F. (2016). Tegaderm™ CHG dressing significantly improves catheter-related infection rate in hemodialysis patients. *The journal of vascular access*, 17(5), 417–422. <https://doi.org/10.5301/jva.5000596>
18. Moghaddas, A., Abbasi, M. R., Gharekhani, A., Dashti-Khavidaki, S., Razeghi, E., Jafari, A., & Khalili, H. (2015). Prevention of hemodialysis catheter-related blood stream infections using a cotrimoxazole-lock technique. *Future microbiology*, 10(2), 169–178. <https://doi.org/10.2217/fmb.14.116>
19. Kotwal, S., Cass, A., Coggan, S., Gray, N. A. et al. Multifaceted intervention to reduce haemodialysis catheter related bloodstream infections: REDUCTION stepped wedge, cluster randomised *BMJ (Clinical research ed.)*, 377, e069634. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069634>
20. Winnicki, W., Herkner, H., Lorenz, M., et al. (2018). Taurolidine-based catheter lock regimen significantly reduces overall costs, infection, and dysfunction rates of tunneled hemodialysis

- catheters. *Kidney international*, 93(3), 753–760.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.026>
21. Pun, K., Chiang, V. C., & Choi, K. S. (2016). A Computer-Based Method for Teaching Catheter-Access Hemodialysis Management. *Computers, informatics, nursing: CIN*, 34(10), 476–483.
<https://doi.org/10.1097/CIN.0000000000000262>
 22. Higgins, J. P., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., et al. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 343, d5928.
<https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
 23. Trerotola, S. O., Patel, A. A., Shlansky-Goldberg, R. D., et al. (2010). Short-term infection in cuffed versus noncuffed small bore central catheters: a randomized *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*, 21(2), 203–211.
<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.10.020>
 24. Jenks, M., Craig, J., Green, W., Hewitt, N., Arber, M., & Sims, A. (2016). Tegaderm CHG IV Securement Dressing for Central Venous and Arterial Catheter Insertion Sites: A NICE Medical Technology *Applied health economics and health policy*, 14(2), 135–149.
<https://doi.org/10.1007/s40258-015-0202-5>
 25. Mandolfo, S. (2012). Il rebus del “lock” del catetere venoso centrale per la prevenzione della trombosi e delle batteriemie da catetere. *Giornale Italiano di Nefrologia*, 301-307.
 26. Baskerville S., Carter K., Fitton V. ClearGuard HD antimicrobial barrier caps for preventing haemodialysis catheterrelated bloodstream infections. National Institute for Health and Care Excellence. 2021. 7-10.
<https://www.nice.org.uk/guidance/mtg62/>

GSFS “collapsing” secondaria a steroidi anabolizzanti per bodybuilding: case series

Nefrologo in corsia

Roberta Passaro¹, Pierluigi D’Angiò², Simona Laurino², Giuseppe Gigliotti², Antonio Massa¹, Antonio Mancini¹, Annalisa Gonnella², Anna Giammarino², Gianmarco Borriello³

1 Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli “Federico II”, Napoli, Italia

2 UOC Nefrologia e Dialisi, PO Maria SS. Addolorata, Eboli, Italia

3 UOC Nefrologia e Dialisi, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli, Italia



Roberta Passaro

Corrispondenza a:

Roberta Passaro

Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli “Federico II”, Napoli

Via S. Pansini, 5

80131-Napoli, Italia

E-mail: roberta.passaro0987@gmail.com

ABSTRACT

L’abuso di steroidi anabolizzanti androgeni (AAS) a fini agonistici (e non) per la pratica di bodybuilding è sempre più comune. Le conseguenze di tali sostanze sui vari organi sono solo parzialmente note. In letteratura sono stati segnalati casi di GSFS conseguente all’uso di AAS, anche con evoluzione a ESKD. Descriviamo tre casi di bodybuilder che hanno presentato alterazione degli indici di funzione renale dopo assunzione di AAS per lunghi periodi. Sono state eseguite tre biopsie renali con diagnosi istologica di GSFS variante “collapsing”. Esaminiamo le lesioni osservate all’esame istologico. Due atleti hanno avuto rapida progressione della patologia renale con necessità di terapia sostitutiva. Il terzo continua trattamento conservativo per insufficienza renale cronica.

Discutiamo dei rischi correlati all’assunzione di sostanze dopanti e di come i bodybuilder siano esposti a diverse concause di danno renale: steroidi anabolizzanti, integratori, dieta iperproteica.

PAROLE CHIAVE: steroidi androgeni anabolizzanti, glomerulosclerosi focale segmentale, variante collapsing, insufficienza renale cronica

Case series

Descriviamo di seguito tre casi clinici di pazienti bodybuilder a livello agonistico, che si sono attenuti per anni ad un regime dietetico iperproteico e hanno fatto uso di steroidi anabolizzanti e integratori durante la preparazione atletica. I pazienti in esame, tutti di etnia caucasica, presentavano recente riscontro di insufficienza renale e non assumevano farmaci. L'anamnesi familiare era negativa per patologie renali. In tutti e tre i casi la sierologia per l'autoimmunità risultava negativa e si escludevano infezioni (incluso infezione da HIV).

Caso A

Il primo caso è un maschio di 28 anni, bodybuilder da circa 6 anni, alto 1,80 m con peso corporeo di 88 kg e BMI 27kg/m² che ha ammesso di aver assunto trenbolone intramuscolo in maniera ciclica per almeno tre anni. Oltre ad un regime dietetico iperproteico, faceva uso quotidiano di creatina *per os*. A ottobre 2021, in seguito a insorgenza di edema agli arti inferiori, praticava esami ematochimici con riscontro di creatinina sierica pari a 1,7 mg/dl, proteinuria 7 g/die, albuminemia 2,3 g/dl, colesterolo totale 450 mg/dl. All'ecografia renale si osservavano reni iperecogeni con conservata differenziazione cortico-midollare. Il paziente veniva indirizzato ad un nefrologo, ma rifiutava di sottoporsi ad agobiopsia renale. Pertanto proseguiva trattamento conservativo con furosemide, atorvastatina ed ezetimibe.

A gennaio 2022 il paziente veniva ricoverato per polmonite da Sars-Cov2 con riscontro di grave insufficienza renale: creatinina 8 mg/dl, urea 225 mg/dl, elettroliti nella norma, diuresi 1500 cc/24h. Il paziente veniva indirizzato presso il nostro centro per approfondimento diagnostico-terapeutico.

Agli esami praticati in ingresso si confermava il peggioramento della funzione renale con creatininemia pari a 8 mg/dl. In seconda giornata veniva praticata agobiopsia renale (Figura 1).

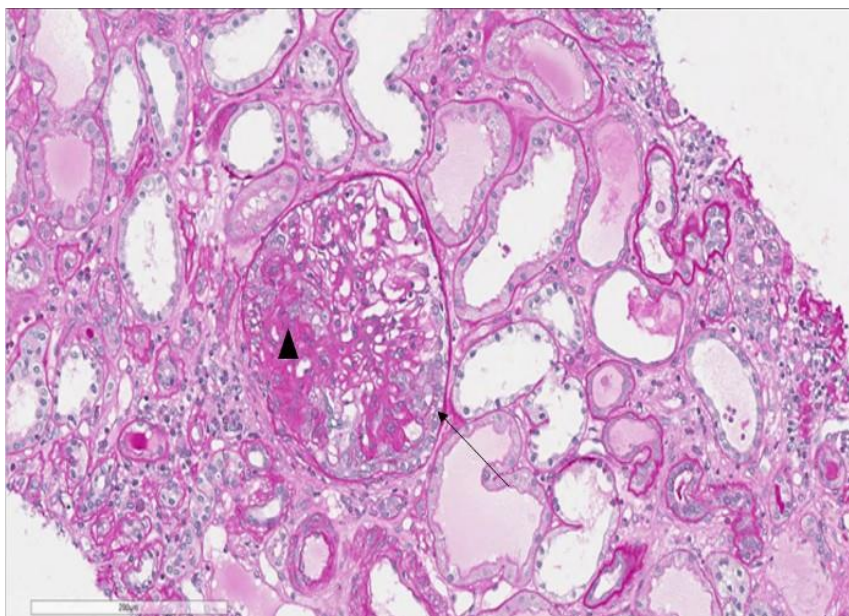


Figura 1. Colorazione PAS: sclerosi (testa di freccia) segmentale e collasso del flocculo con associata iperplasia (freccia) delle cellule epiteliali viscerali e parietali.

Caso B

Il secondo caso riguarda un paziente maschio di 48 anni, bodybuilder, alto 1,78 m, peso corporeo pari a 90 kg, BMI 28,4 kg/m², che ha praticato diversi cicli di steroidi anabolizzanti (non meglio precisati) a fini agonistici nell'arco degli ultimi 20 anni, associati ad un regime dietetico iperproteico. Nel 2017 il paziente eseguiva esami ematochimici di routine con primo riscontro di creatinina 1,7

mg/dl, con albuminemia e proteinuria non note. In seguito a primo videat nefrologico praticato presso un altro centro veniva impostata terapia dietetica normoproteica (0,8 g/kg di peso corporeo ideale). Ai successivi controlli nefrologici si osservava lieve miglioramento degli indici di funzione renale (creatinina 1 mg/dl). A novembre 2021 si riscontrava ipertensione arteriosa e, in concomitanza con dieta chetogenica, peggioramento della funzione renale (creatinina 2,2 mg/dl). A fine dicembre 2021 praticava accesso al pronto soccorso per dispnea, oligoanuria e replezione idrosalina. Agli esami ematochimici: creatinina 16 mg/dl, urea 350 mg/dl, sodio 141 meq/l, potassio 5,8 meq/l, calcio 8 mg/dl, fosforo 6 mg/dl; all'emogasanalisi era presente acidosi metabolica severa; pertanto, il paziente veniva sottoposto a trattamento emodialitico d'urgenza. Veniva quindi trasferito presso il nostro centro: in ingresso le condizioni cliniche erano discrete ma agli esami ematochimici si confermava la grave insufficienza renale. All'esame del sedimento urinario comparivano diverse emazie, alcune delle quali dismorfiche e numerosi leucociti. Praticava, quindi, agobiopsia renale (Figure 2 e 3).

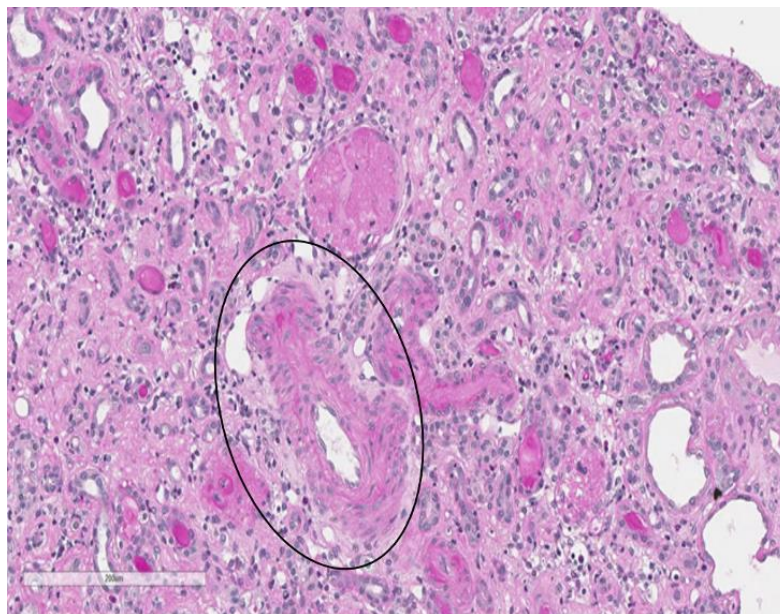


Figura 2. Colorazione PAS: ispessimento mio-intimale (ellisse) di grado severo dei vasi campionati.

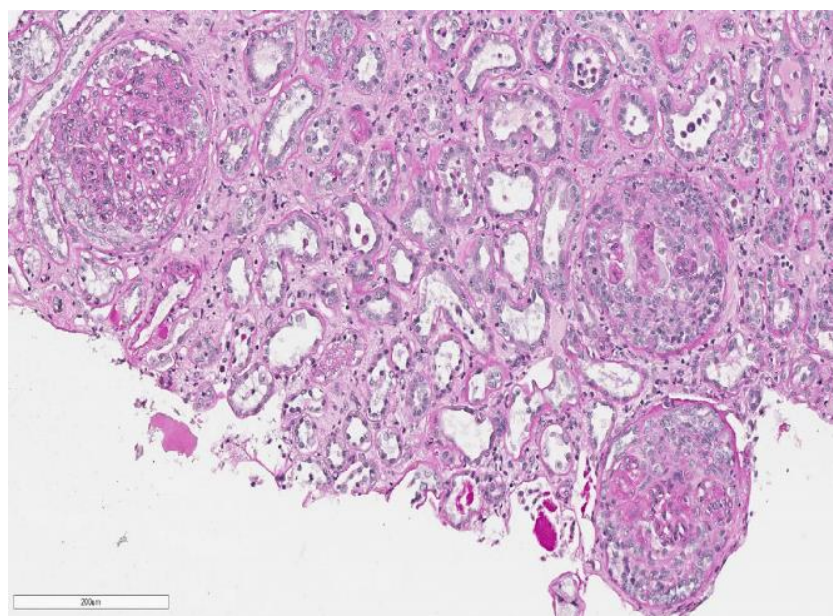


Figura 3. Colorazione PAS: collasso del flocculo con severa iperplasia e ipertrofia delle cellule epiteliali viscerali («pseudocrescents»).

Caso C

Il terzo caso riguarda un maschio di 30 anni, bodybuilder professionista da circa 10 anni, alto 1,65 m, peso corporeo 88 kg e BMI 32,3 kg/m², che riferiva di seguire un regime dietetico iperproteico da almeno 10 anni e di ricorrere a cicli di steroidi anabolizzanti (non precisati) e diuretici durante la fase di preparazione atletica. A settembre 2022 lamentava comparsa di edema declive improntabile agli arti inferiori e incremento ponderale. Praticava esami ematochimici con riscontro di sindrome nefrosica: creatinina 1,8 mg/dl, albuminemia 1,8 g/dl, colesterolemia 380 mg/dl, proteinuria di 6 g/die. Dopo consulto nefrologico, iniziava terapia con furosemide, ramipril e atorvastatina e veniva indirizzato presso il nostro centro per esecuzione di agobiopsia renale (Figura 4).

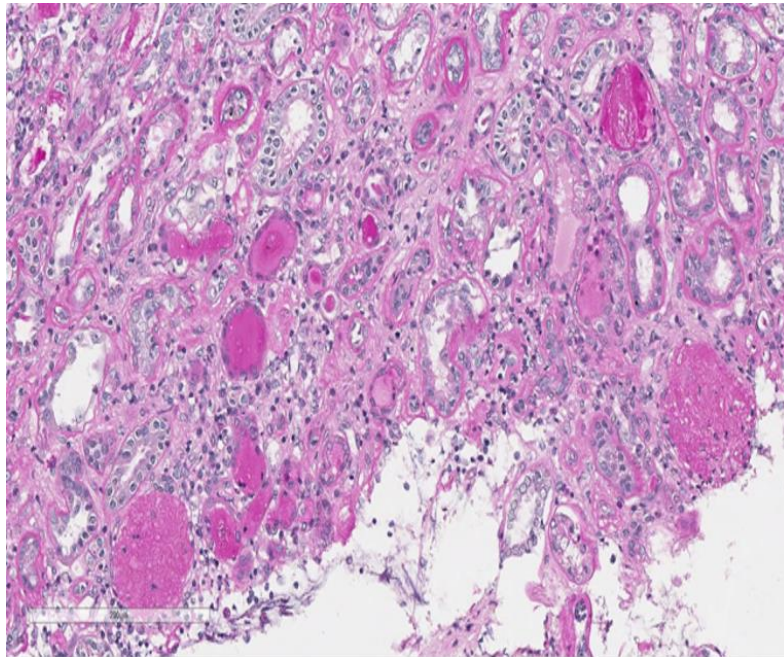


Figura 4. Colorazione PAS: atrofia tubulare severa e glomerulosclerosi globale (2 glomeruli «solidificati»).

All'esame istologico condotto sui tre pazienti si osservava GSFS variante "collapsing" associata talora a glomerulomegalia; la glomerulosclerosi globale si riscontrava in più del 50% dei glomeruli campionati e la sclerosi segmentale coinvolgeva circa il 35% dei glomeruli osservati. All'immunofluorescenza: positività aspecifica per IgM e C3. Il compartimento tubulo-interstiziale era compromesso in maniera significativa in tutti e tre i campioni (Figura 5).

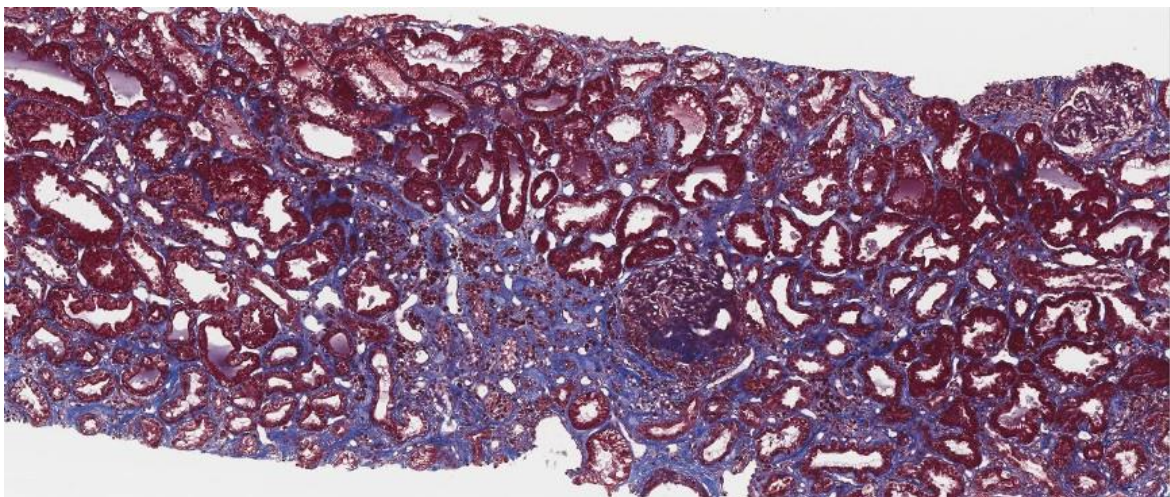


Figura 5. Colorazione Tricromica blu di Masson: Area di atrofia tubulare, infiltrato infiammatorio, tubuli dilatati con epitelio appiattito.

Microscopia ottica						
Caso	Pattern	Sclerosi globale	Sclerosi segmentale	Atrofia tubulare/fibrosi interstiziale (%)	Arteriosclerosi	Fattori di rischio noti
A	GSFS, variante collapsing	12 su 14	2 su 14	80%	Grave	-trenbolone -dieta iperproteica -integrazione con creatina <i>per os</i> -BMI 27 kg/m ²
B	Glomerulonefrite crescentica IgA su precedente GSFS, variante collapsing	7 su 20	8 su 20	80%	Moderata	-steroidi anabolizzanti non precisati -dieta iperproteica -BMI 28,4 kg/m ²
C	GSFS, variante collapsing	1 su 4	3 su 4	40%	Grave	-steroidi anabolizzanti non precisati -dieta iperproteica -BMI 32,3 kg/m ²

Tabella I. Esame istologico delle tre biopsie condotte.

Per i primi due pazienti, alla luce del quadro clinico-laboratoristico di grave compromissione della funzione renale e dell'esame istologico che mostrava un danno renale avanzato, si poneva indicazione a trattamento sostitutivo cronico della funzione renale.

Il terzo paziente proseguiva follow-up nefrologico ed iniziava terapia steroidea ad alte dosi (prednisone 1 mg/kg/die per 8 settimane con successivo decalage) con dimezzamento della proteinuria (3 g/die) dopo un mese di trattamento. A cinque mesi di distanza dalla biopsia renale il paziente presentava creatinina pari a 1,2 mg/dl con proteinuria pari a 2,5 g/die.

Discussione

L'abuso di steroidi anabolizzanti è sempre più frequente in contesti di pratiche agonistiche (e non) di bodybuilding. Spesso gli atleti non conoscono esattamente le sostanze di cui fanno uso e ne ignorano le conseguenze a livello sistemico a breve e a lungo termine. Oggi il consumo riguarda anche atleti non professionisti. Si tratta in genere di derivati sintetici del testosterone, anche destinati ad uso veterinario, in grado di promuovere la sintesi proteica, la crescita muscolare e l'eritropoiesi. Sostanze quali nandrolone, oxandrolone, metandienone, ossimetolone, trenbolone, clenbuterolo, assunte con iniezioni intramuscolo oppure *per os* in maniera ciclica per diverse settimane. Molte di queste sono espressamente vietate e considerate sostanze dopanti, illecite per la pratica sportiva.

Gli effetti collaterali sistemici includono: alterazioni della funzione riproduttiva (oligo-/azoospermia) e dei caratteri sessuali secondari, atrofia testicolare, acne, cardiomiopatia ipertrofica, dislipidemia con aumento delle LDL, policitemia, sbalzi d'umore, tossicità epatica, impotenza sessuale e virilizzazione delle donne [1].

Il rapporto tra danno renale e steroidi anabolizzanti è noto da tempo. Gli AAS sono ora annoverati tra le tossine podocitarie emergenti assieme ad altre sostanze d'abuso [2]. Tuttavia, gli studi effettuati sono in numero limitato ed è difficile dimostrare la relazione diretta tra steroidi anabolizzanti e danno renale. Alcuni case report documentano l'insorgenza di insufficienza renale acuta, in altri casi l'esecuzione di una biopsia renale ha consentito il riscontro istologico di glomerulosclerosi focale segmentale o glomerulonefrite membranoproliferativa [3, 4].

Herlitz et al. [5] hanno riportato una casistica di 10 bodybuilder sottoposti a biopsia renale in seguito a riscontro di proteinuria e/o peggioramento della funzione renale. Tale casistica suggerisce che sia le manifestazioni cliniche sia gli aspetti istologici possono essere vari: all'esame istologico, si osservava GSFS (di cui 3 casi con variante "collapsing", 4 casi di GSFS Non Altrimenti Specificata, 4 casi di GSFS variante "perilare", 1 caso caratterizzato da sola glomerulomegalia) [5].

Ancora poco si conosce sull'esatta fisiopatologia. Come ipotizzato da Herlitz et al. [5], anche noi possiamo supporre che la GSFS nei pazienti presentati nella nostra case series possa essere il risultato di una combinazione di diversi fattori: maladattamento da iperfiltrazione glomerulare conseguente a BMI elevato e dieta iperproteica associato a danno nefrotossico diretto da steroidi anabolizzanti. Si tratta di soggetti che contemporaneamente seguono un regime alimentare iperproteico e fanno uso di steroidi anabolizzanti. Nella letteratura presa in esame la GSFS è considerata conseguenza sia degli steroidi anabolizzanti sia della dieta iperproteica. Per gli steroidi anabolizzanti si ipotizza un danno podocitopatico diretto, come osservato da studi condotti "in vitro" sugli effetti del testosterone sui podociti [5], mentre la dieta iperproteica e l'elevato BMI determinano iperfiltrazione glomerulare e conseguente glomerulosclerosi.

Dalla nostra, seppur limitata, esperienza si è osservata prevalentemente la variante "collapsing" di GSFS, che in genere presenta la prognosi peggiore. A differenza dei pazienti esaminati nella casistica di Herlitz et al., che hanno risposto bene alla sospensione degli AAS, due dei nostri pazienti hanno avuto rapida progressione della patologia renale con avviamento al trattamento dialitico sostitutivo. È noto che proteinuria e insufficienza renale cronica moderata siano asintomatiche e che questo renda complicato fare una diagnosi tempestiva. Inoltre, spesso i pazienti sono reticenti nell'ammettere l'assunzione di steroidi anabolizzanti. Tutto ciò ritarda l'intervento medico, limita le possibilità terapeutiche e impedisce la conduzione di studi mirati.

Non conosciamo, in aggiunta, le conseguenze di altri tipi di integratori che pure sono di largo consumo nella pratica di vari sport. Ad esempio, restano poco chiare le conseguenze dell'assunzione regolare di proteine del siero del latte, creatina, amminoacidi ramificati o altri supplementi multivitaminici spesso di dubbia provenienza, reperiti su siti internet.

Poiché tali pratiche stanno diventando più frequenti, ci aspettiamo nel futuro prossimo un aumento di casi simili a quelli appena riportati. Una metanalisi condotta nel 2014 [6] ha evidenziato che in passato il consumo di sostanze anabolizzanti era diretto al miglioramento delle performance di atleti professionisti, mentre attualmente si sta diffondendo anche tra giovani o sportivi amatoriali per fini puramente estetici. Ancora poco sappiamo sulla prevalenza di tale abuso nella realtà italiana per i motivi prima esaminati.

Conclusioni

Questa case series invita a non sottovalutare la presenza di indici di funzione renale anche solo modestamente fuori dai range di normalità in pazienti con massa muscolare ipertrofica perché potrebbero essere indizio di danno renale. È, inoltre, ancora motivo di discussione la metodologia più idonea per stimare e/o calcolare la funzione renale nei pazienti con massa muscolare aumentata. Sicuramente sarebbero di supporto dati più numerosi e studi più ampi condotti su questa popolazione. Bisogna documentare l'effettiva prevalenza dell'abuso degli AAS e approfondire la correlazione tra le sostanze dopanti e l'incidenza di glomerulonefriti e/o insufficienza renale. È doveroso, infine, riconoscere tempestivamente l'abuso di steroidi androgeni anabolici e scoraggiare simili pratiche. Occorre informare e sensibilizzare in maniera decisa sui possibili rischi per la salute a breve e a lungo termine con iniziative che coinvolgano i medici di medicina generale, le istituzioni scolastiche o chi più è addentro al mondo dello sport (preparatori atletici e personal trainer, ad esempio). Perché, dunque, non affidare ai Nefrologi, in collaborazione con il ministero della Salute, una campagna di sensibilizzazione per la prevenzione di questa patologia glomerulare?

BIBLIOGRAFIA

1. Linhares, B.L., et al., Use, Misuse and Abuse of Testosterone and Other Androgens. *Sex Med Rev*, 2022. 10(4): p. 583-595. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2021.10.002>.
2. Pendergraft, W.F., 3rd, et al., Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014. 9(11): p. 1996-2005. <https://doi.org/10.2215/CJN.00360114>.
3. Parente Filho, S.L.A., et al., Kidney disease associated with androgenic-anabolic steroids and vitamin supplements abuse: Be aware! *Nefrologia (Engl Ed)*, 2020. 40(1): p. 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.06.003>.
4. Revai, T., et al., [Severe nephrotic syndrome in a young man taking anabolic steroid and creatine long term]. *Orv Hetil*, 2003. 144(49): p. 2425-7.
5. Herlitz, L.C., et al., Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol*, 2010. 21(1): p. 163-72. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009040450>.
6. Sagoe, D., et al., The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol*, 2014. 24(5): p. 383-98. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.01.009>

Autosomal Dominant Tubulo Interstitial Kidney Disease: Case Report of a New Variant of the UMOD Gene

Nefrologo in corsia

Juan Guillermo Cárdenas Aguilera¹, Lizeth Daniela Figueredo Rodriguez², Kelly Rocio Chacón Acevedo³, Ana María Zarante Bahamón⁴, Juan Carlos Prieto⁵

1 Specialist in pediatric nephrology, Subred Integrada de Servicios de Salud Sur Occidente, Bogotá, Colombia

2 Specialist in Epidemiology, Subred Integrada de Servicios de Salud Sur Occidente, Bogotá, Colombia

3 MSc Clinical Epidemiology, Grupo de investigación traslacional, Instituto global de Excelencia Clínica Keralty, Bogotá, Colombia

4 Specialist in medical genetics, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

5 Specialist in medical genetics, Universidad Javeriana, Instituto de Genética Humana, Bogotá, Colombia



Juan Guillermo Cárdenas Aguilera

Corresponding author:

Juan Guillermo Cárdenas Aguilera
Subred Integrada de Servicios de Salud Sur Occidente, Bogotá, Colombia.
Calle 9 No. 39-46 C.P. 111611
+57 601 4399090
Email: juancardagui@hotmail.com

ABSTRACT

Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD) is a low-prevalence pathology mainly associated with pathogenic variants of the UMOD gene. It is characterized by the progressive deterioration of renal function, associated with hyperuricemia and accompanied by a family history of gout or hyperuricemia. Often, clinical variability and a lack of molecular testing results in diagnostic failure to determine the ADTKD-UMOD association.

Case presentation: We describe the case of a 14-year-old male who presented to the nephrology service with hyperuricemia, renal ultrasonographic changes, and progression to chronic kidney disease in 4 years. He had a family history of hyperuricemia. A probable genetic disease with an autosomal dominant inheritance pattern was considered, confirmed by the presence of a probably pathogenic variant of the UMOD gene, not previously reported in the literature.

Conclusion: The investigation of this case led to the identification of a new variant in the UMOD gene, broadening the spectrum of known variants for ADTKD-UMOD. In addition, in this case, a comprehensive anamnesis, that takes into account family history, was the key point to carry out genetic tests that confirmed the diagnosis suspicion. Directed Genetic tests are currently an essential diagnostic tool and should be performed as long as they are available and there is an indication to perform them.

KEYWORDS: UMOD, Uromodulin, hyperuricemia, Uric acid, Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy, case report

Introduction

Interstitial nephropathies (IN) compromise not only the interstitial tissue of the kidney, but also the renal parenchyma, affecting the glomerulus, tubules and blood vessels at the renal level [1, 2]. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD) was recently introduced in the KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) guidelines [3], and includes genetic disorders with high penetrance (~100%); however, few cases have been reported in unaffected heterozygous individuals [4]. To date (April 2023), five genes associated with the disease have been described: UMOD (ADTKD-UMOD), REN (ADTKD-REN), MUC1 (ADTKD-MUC1), HNF1B (ADTKD-HNF1B) and SEC61A1, the last one still without clear clinical relevance and defined outcome [1–3, 5].

Regarding frequency, the main cause of ADTKD is secondary to pathogenic variants in the MUC-1 gene (Spain 42.5% and Ireland 64%), followed by the UMOD gene (35%), and in third place HNF1B gene variants (13.9%). So far, only 14 affected families have been reported in the literature with REN gene-related ADTKD [6, 7].

The clinical profile can be heterogeneous according to the variant and age group, even within the same families. Different levels of proteinuria, urinary sediment, and microscopic hematuria could be present [2]; despite this, the progressive decrease in renal function that leads to end-stage chronic kidney disease (ESKD) seems to be a characteristic sign [1, 7], which could be; depending on the genetic variant [3, 7, 8], also accompanied by bilateral renal hypoplasia [1].

Corticomedullary differentiation is compromised, and in severe cases, the presence of cystic lesions can be observed. Some specific pathogenic variants in the UMOD gene (ADTKD-UMOD) are associated with hyperuricemia, which may initially be mild but can progress to severe forms [9]. As renal involvement evolves, it can be associated with high blood pressure (HBP). For patients with the REN gene variant (ADTKD-REN), tubulointerstitial involvement may be more severe, even associated with early anemia [1, 5, 7].

The highly nonspecific symptoms, slow progression, and wide variability in the age of presentation of ADTKD have made this a challenging diagnosis [1]. Chronic kidney disease (CKD) caused by pathogenic variants in the UMOD gene has a low prevalence, although it may be underdiagnosed. The variants in UMOD are closely related to ADTKD and medullary cystic kidney disease type 2 (MCKD2) [1, 7]. Therefore, we suspect that understanding the pathology is crucial to carry out a better follow-up and try to reduce the impact of the disease: diminishing the rapid progression towards CKD and the early identification of relatives at risk [1].

Case presentation

This is a 14-year-old male patient, asymptomatic, who was referred to the pediatric nephrology clinic due to an incidental finding of renal abnormalities evidenced by renal and urinary tract ultrasonography. With no relevant personal pathological history, but with a history of his father diagnosed with gouty nephropathy, end-stage chronic kidney disease at 22 years of age, and a kidney transplant at 28 years of age. Given the paternal history, the parents of the case performed annual laboratory and imaging surveillance, without findings of renal involvement until the patient was 14 years old. In the annual study, bilateral hyperechogenicity of the renal medulla was reported and confirmed with a second ultrasound. The physical examination revealed a good general condition with vital signs within normal parameters for their age, height, and gender, including blood pressure (below the 95th percentile). The patient had an adequate nutritional status for his height, and body mass index in the normal range and without relevant clinical findings.

Based on the imaging findings, we proceeded to rule out associated pathologies that could be related, such as hyperparathyroidism, hypophosphatasia, hypercalcemia, and hypomagnesemia. There was no evidence of any disorder in the metabolism of calcium, phosphorus, or minerals, nor consumption of vitamin D analogues, hypercalciuria or hyperoxaluria, proximal tubulopathy or loop of Henle involvement. Thyroid function was also normal.

The study showed a serum creatinine of 1.3 mg/dl, which resulted in a calculated glomerular filtration rate by modified Schwartz equation of 58 cc/1.73/min and a serum uric acid of 10.8 mg/dl. Therefore, paraclinical confirmation was established, which reaffirmed the presence of KDIGO 3A1 classification CKD plus hyperuricemia without albuminuria or hyperuricosuria.

Given the clinical context of the patient, the family tree was elaborated (Figure 1). There, other cases of paternal line hyperuricemia were identified. And, due to the inheritance pattern, an autosomal dominant disease was considered as a differential diagnosis.

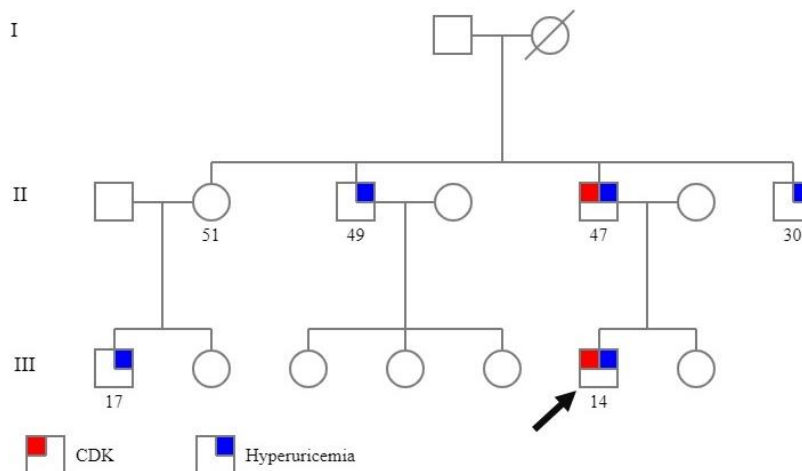


Figure 1. Family tree of the patient described in the clinical case.

A Next Generation Sequencing (NGS) genetic panel was requested for the REN, SEC61A1, and UMOD genes, which reported the presence of a probably pathogenic variant in the UMOD gene: c.287G>C; p.Cys96Ser, which has not been previously described in the literature. A study of the variant was carried out on the patient's father, confirming its presence and the diagnosis in the father. Genetic counseling was carried out on the patient and his parents, and the family variant study was recommended for his sister and all relatives at risk. Simultaneously, while the genetic study was carried out, the medical approach involved initiating treatment with a hypouricemic agent (allopurinol) at 50 mg/m² every 24 hours. During the patient's follow-up (4 years), the dose was gradually increased, reaching 200 mg/day. At this point, a reduction in hyperuricemia was observed. Despite the progression of the KDIGO stage of chronic kidney disease from 3A1 to 3B1, the treatment dose was stable. Transition to adult nephrology was made as the patient reached 18 years of age. Currently, the patient is clinically and paraclinically stable, without progression of the CKD stage.

Discussion

ADTKD due to alteration of the UMOD gene (ADTKD-UMOD), was formerly known as familial juvenile hyperuricemic nephropathy type 1 (FJHN1), medullary cystic kidney disease type 2 (MCKD2), or UMOD-associated kidney disease [2, 10]. This is a disease caused by pathogenic or probably pathogenic variants in uromodulin, which is considered rare, but is the second cause of ADTKD-gen-associated disease [8].

Importantly, although ADTKD-UMOD is related to a high percentage of family history of hyperuricemia and kidney disease, in some cases there may be an apparent lack of family history due to incomplete penetrance and variable expressivity of the disease [8]. Therefore, in patients with hyperuricemia or renal disease with no known family history, the possibility of pathogenic variants in the UMOD gene should be considered and genetic studies should be tracked into account for accurate diagnosis and appropriate management [5, 11].

The clinical characteristics of ADTKD-UMOD are determined by the presence of hyperuricemia with progressive deterioration of renal function at an early age [8]. Hyperuricemia is generally associated with hyperuricosuria, which promotes uric acid adherence at the level of tubular epithelial cells [3]. The formation of uric acid crystals in the renal tubules causes a local inflammatory response and histological changes, not only related to these deposits, but also due to hemodynamic disturbances and changes in the vascular structure, leading to glomerular arterial disease [1, 12–14].

Hyperuricemia stimulates the renin-angiotensin system and affects endothelial nitric oxide release and action, leading to magnification of vasoconstriction of the renal vasculature and increased glomerular pressure, followed by glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis [3, 12–15].

It's important to remember that ADTKD is one of the causes of ESRD and is associated with the UMOD, MUC, HNF1B, REN, and SEC61A1 genes [1, 7, 15], with UMOD being the most frequent [1, 5].

The UMOD gene encodes uromodulin, also known as the Tamm-Horsfall glycoprotein. This protein is highly glycosylated and contains four epidermal growth factor (EGF) like domains, a cysteine-rich (D8C) domain, and a zona pellucida bipartite domain, allowing for protein polymerization [4]. Uromodulin binds to glycosylphosphatidylinositol and promotes the integrity and impermeability of the thick ascending limb of the loop of Henle [15–17]; it is also expressed in the initial part of the distal convoluted tubule [2].

Patients with disease-causing variants have low urinary uromodulin excretion due to impaired uromodulin retention in the endoplasmic reticulum of the tubular cells of the ascending limb of the loop of Henle [18–21]. Consequently, the abnormal expression of the protein in the thick ascending branch of the loop of Henle generates a decrease in the reabsorption of Na⁺K⁺-2Cl, generating alterations in the urinary concentration capacity, promoting the reabsorption of sodium and urate at the proximal contouring tubule level [16]. All these actions cause local inflammatory processes that generate atrophy and cell death, which leads to an impact on the urinary excretion of uric acid, determining hyperuricemia and progressive CKD [18, 20, 22].

In our patient and his father, the presence of the variant c.287G>C, p.Cys96Ser in heterozygosity, classified as probably pathogenic, located in the exon 4 of the UMOD gene was evidenced. To date, this variant has not been reported in the literature; variants in the same codon have been classified as probably pathogenic, which suggests that this change can generate a deleterious effect on uromodulin. Furthermore, we analyzed fifteen in silico predictors, all of which classified the variant as pathogenic. It has been described that approximately 95% of the UMOD gene variants are located in exons 3 and 4, which correspond to the N-terminal portion of the protein and encode the four domains similar to EGF and D8C [23].

We would like to highlight that the mutations associated with the ADTKD generate early-onset progressive CKD [3, 10], even in adolescence [2]. Our patient presented hyperuricemia at the age of 14. He also had changes in the renal parenchyma and in the end, the result of a genetic study revealed a probably pathogenic variant in the UMOD gene, which was inherited from his father, who also had renal pathology. The initial findings were incidental and were discovered as part of the active search for renal pathology due to his family history.

In a retrospective study that included 109 patients belonging to 45 families with variants in the UMOD gene and variable degrees of CKD, the presence of 37 different variants was determined; of these, 19 were de novo. Hyperuricemia was found in 80% of the cases [24].

In our case, the early presentation of hyperuricemia in both the patient and his father, and the progressive evolution to CKD are noteworthy. These findings are consistent with what was described in an international cohort study of 726 patients belonging to 585 families, in which a prevalence of hyperuricemia of 66% was reported and a family history of CKD or hyperuricemia was reported in 92% of all cases. In this study, 84% of patients had kidney disease and 43% progressed to CKD [25]. It is important to consider that the diagnosis of ADTKD is purely genetic, which represents a great limitation for an early diagnosis in countries with limited resources (like Colombia), due to regulatory and resource barriers [2]. In Colombia, currently, it is feasible to carry out genetic studies, but there are still difficulties in access and in family screening processes.

To date, there is no specific treatment standardization for ADTKD. Basically, the management of this disease focuses on the control of symptoms, such as hyperuricemia, and on slowing the progression of renal insufficiency [3, 26]. In a retrospective follow-up study, the cases of 27 patients with ADTKD belonging to 8 families were analyzed. All of them were treated with allopurinol when the disease was suspected. In 83.3% of the patients who started treatment with allopurinol and had a serum creatinine greater than 1.35 mg/dl, progression to end-stage CKD occurred between 2 and 10 years later. In contrast, patients with a serum creatinine lower than 1.35 mg/dl who started treatment early showed slower progression, reaching end-stage CKD in a period of 10 to 34 years of follow-up. On the other hand, patients who did not present CKD when starting treatment with allopurinol maintained disease stability for up to 20 years of follow-up [27].

In our patient, the use of xanthine oxidase inhibitors (allopurinol) was considered the initial treatment; however, there was a fast progression of CKD, and treatment follow-up was short, which did not allow evaluation of long-term effects and outcomes.

Conclusions

We report the case of an adolescent with signs of CKD and the presence of a probably pathogenic variant in the UMOD gene, inherited from his father; this variant was not previously reported in the literature.

Our findings highlight the importance of the family history during the anamnesis in order to guide the diagnosis. Genetic confirmation makes it possible to provide a clear aetiology that will further allow specific guidelines for prompt treatment and follow-up, as well as genetic counseling and identification of relatives at risk.

BIBLIOGRAFIA

1. Ayasreh Fierro N, Miquel Rodríguez R, Matamala Gastón A, Ars Criach E, Torra Balcells R. A review on autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nefrologia*. 2017 May 1;37(3):235–43. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.024>
2. Econimo L, Schaeffer C, Zeni L, Cortinovis R, Alberici F, Rampoldi L, et al. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease: An Emerging Cause of Genetic CKD. *Kidney Int Rep*. 2022 Nov 1;7(11):2332–44. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.08.012>
3. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: Diagnosis, classification, and management – A KDIGO consensus report. *Kidney Int*. 2015 Oct 3;88(4):676–83. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.28>
4. Živná M, Kidd KO, Barešová V, Hůlková H, Kmoč S, Bleyer AJ. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: A review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022 Sep 1;190(3):309–24. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32008>
5. Bleyer AJ, Kidd K, Živná M, Kmoč S. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017 Mar 1;24(2):86–93. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2016.11.012>
6. Ayasreh-Fierro N, Ars-Criach E, Lopes-Martín V, Arce-Terroba Y, Ruiz-del Prado P, Ballarín-Castán J, et al. Nefropatía intersticial crónica familiar con hiperuricemia causada por el gen UMOD. *Nefrologia*. 2013;33(4):587–92. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11960>
7. Ayasreh N, Bullich G, Miquel R, Furlano M, Ruiz P, Lorente L, et al. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease: Clinical Presentation of Patients With ADTKD-UMOD and ADTKD-MUC1. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018 Sep 1;72(3):411–8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.019>
8. Lin Z, Yang J, Liu H, Cai D, An Z, Yu Y, et al. A novel uromodulin mutation in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: A pedigree-based study and literature review. *Ren Fail*. 2018 Oct 15;40(1):146–51. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1450757>
9. Venkat-Raman G, Gast C, Marinaki A, Fairbanks L. From juvenile hyperuricaemia to dysfunctional uromodulin: an ongoing metamorphosis. Vol. 31, *Pediatric Nephrology*. Springer Verlag; 2016. p. 2035–42. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3308-y>
10. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet [Internet]*. 2002;39:882–92. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.12.882>
11. Gast C, Marinaki A, Arenas-Hernandez M, Campbell S, Seaby EG, Pengelly RJ, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-UMOD is the most frequent non polycystic genetic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2018 Oct 30;19(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1107-y>
12. Guerra AFR, García CG. Should we manage asymptomatic hyperuricemia to protect the kidney? *Revista Colombiana de Nefrologia*. 2023 Feb 22;10(1). <https://doi.org/10.22265/acnef.10.1.663>
13. Goicoechea M, García-De Vinuesa S, Arroyo D, Luño J. Hiperuricemia, gota y enfermedad renal crónica. *Revista Nefrología Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología*. 2012;3(2):8–15. <https://doi.org/10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Mar.11444>
14. Goicoechea Diezandino M. Ácido Úrico y Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología al día*. 2021 [cited 2023 Mar 27];1–25. Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/200>
15. Takemasa Y, Hirano D, Kawakami Y, Tokunaga A, Umeda C, Miwa S, et al. Familial juvenile hyperuricemia in early childhood in a boy with a novel gene mutation. *CEN Case Rep*. 2021 Aug 1;10(3):426–30. <https://doi.org/10.1007/s13730-020-00566-7>
16. Raffler G, Zitt E, Sprenger-Mähr H, Nagel M, Lhotta K. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease caused by uromodulin mutations: seek and you will find. *Wiener Klinische Wochenschrift, The Central European Journal of Medicine*. 2016 Apr 1;128(7–8):291–4. <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0948-7>
17. Williams S, Reed AAC, Galvanovskis J, Antignac C, Goodship T, Karet FE, et al. Uromodulin mutations causing familial juvenile hyperuricaemic nephropathy lead to protein maturation defects and retention in the endoplasmic reticulum. *Hum Mol Genet*. 2009;18(16):2963–74. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp235>
18. Bleyer AJ, Hart TC, Willingham MC, Iskandar SS, Gorry MC, Trachtman H. Clinico-pathologic findings in medullary cystic kidney disease type 2. *Pediatric Nephrology*. 2005 Jun;20(6):824–7. <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1719-2>
19. Choi SW, Ryu OH, Choi SJ, Song IS, Bleyer AJ, Hart TC. Mutant Tamm-Horsfall glycoprotein accumulation in endoplasmic reticulum induces apoptosis reversed by colchicine and sodium 4-phenylbutyrate. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(10):3006–14. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005050461>

20. Bernascone I, Vavassori S, Di Pentima A, Santambrogio S, Lamorte G, Amoroso A, et al. Defective intracellular trafficking of uromodulin mutant isoforms. *Traffic*. 2006 Nov;7(11):1567–79. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005050461>
21. Reindl J, Gröne HJ, Wolf G, Busch M. Uromodulin-related autosomal-dominant tubulointerstitial kidney disease – pathogenetic insights based on a case. *Clin Kidney J*. 2018 Oct 15;12(2):172–9. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy094>
22. Shen F, Liu M, Pei F, Yu L, Yang X. Role of uromodulin and complement activation in the progression of kidney disease. *Oncol Lett*. 2021 Dec 1;22(6). <https://doi.org/10.3892/ol.2021.13090>
23. Mabillard H, Olinger E, Sayer JA. UMOD and you! Explaining a rare disease diagnosis. *Journal of Rare Diseases*. 2022 Dec 7;1(1). <https://doi.org/10.3892/ol.2021.13090>
24. Bollée G, Dahan K, Flamant M, Moriniere V, Pawtowski A, Heidet L, et al. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Oct 1;6(10):2429–38. <https://doi.org/10.2215/CJN.01220211>
25. Olinger E, Hofmann P, Kidd K, Dufour I, Belge H, Schaeffer C, et al. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to mutations in UMOD and MUC1. *Kidney Int*. 2020 Sep 1;98(3):717–31. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.038>
26. Lopes LB, Abreu CC, Souza CF, Guimaraes LER, Silva AA, Aguiar-Alves F, et al. Identification of a novel umod mutation (C.163g4a) in a brazilian family with autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2018;51(3). <https://doi.org/10.1590/1414-431X20176560>
27. Fairbanks LD, Cameron JS, Venkat-Raman G, Rigden SPA, Rees L, Van't Hoff W, et al. Early treatment with allopurinol in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN) ameliorates the long-term progression of renal disease. *QJM*. 2002;9:597–607. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.9.597>

Un trapianto renale in una paziente altamente sensibilizzata trattata con imlifidase

Nefrologo in corsia

Lorenzo D'Elia¹, Luciano Cencioni¹, Francesca Ciabattini², Luca D'Argenzio², Paola Vittoria Santirosi²

1 UOS Nefrologia e dialisi Ospedale "Santa Maria della Stella" Usl Umbria 2 Orvieto (TR)

2 UOC Nefrologia e dialisi Ospedale "San Giovanni Battista" Usl Umbria 2 Foligno (PG)



Lorenzo D'Elia

Corrispondenza a:

Lorenzo D'Elia

UOS Nefrologia e dialisi Ospedale "Santa Maria della Stella"

Località Ciconia 1

05018 Orvieto (TR)

Email: lorenzo.delia@uslumbria2.it

Tel.: 0763-307301

ABSTRACT

Attraverso un caso clinico descriveremo le difficoltà dell'accesso al trapianto dei pazienti che presentano un elevato grado di immunizzazione. Focalizzeremo, quindi, l'attenzione sulle nuove terapie desensibilizzanti e i loro effetti con il conseguente miglioramento dell'outcome clinico. Verranno, inoltre, discusse le strategie desensibilizzanti utilizzate e le principali prospettive terapeutiche future.

PAROLE CHIAVE: imlifidase, trapianto renale, pazienti iperimmuni

Introduzione

Il numero di pazienti affetti da malattia renale allo stadio terminale è in forte aumento in tutto il mondo, sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo [1]. Tra questi molti risultano idonei al trapianto di rene, opzione che rispetto alla dialisi si associa a una qualità di vita e una sopravvivenza significativamente migliori. La presenza di un quadro di sensibilizzazione e il conseguente sviluppo di anticorpi rivolti contro antigeni leucocitari umani (HLA) di classe I e/o II rendono difficile trovare un aplotipo compatibile in caso di trapianto. Elevati livelli di anticorpi donatore specifici (HLA DSA) sono correlati con un maggiore rischio di rigetto iperacuto che può essere ulteriormente incrementato in seguito a numerosi eventi come: emotrasfusioni, pregressi aborti o gravidanze [2–4]. Per questo motivo, nonostante un marcato aumento del numero di allotrapianti da donatore vivente (DLA), molti potenziali riceventi con donatori idonei sono relegati nelle liste di attesa per la presenza di anticorpi anti antigene leucocitario umano preformati. Per rilevare rapidamente la presenza di anticorpi nel siero del ricevente rivolti contro linfociti isolati dal sangue del donatore, sono state sviluppate procedure di crossmatch (CM) che consentono un'efficace valutazione della sopravvivenza a breve termine degli alloinnesti renali. La valutazione dello stato di pre-sensibilizzazione di un paziente in lista d'attesa per trapianto, avviene o tramite la tecnica di citotossicità complemento-mediata (CDC) o attraverso tecniche di fase solida (SPI) [5]. Indipendentemente dalla tecnica utilizzata, la percentuale di sensibilizzazione di un paziente nei confronti delle molecole HLA viene stimata attraverso il PRA (Panel Reactive Antibody), un test di fissazione del complemento attraverso cui viene testata la capacità del siero del ricevente di lisare un pannello di cellule T da un gruppo di potenziali donatori.

La tecnica CDC, elaborata da Terasaki e Mc Clelland nel 1964 [6], viene eseguita utilizzando un pannello di linfociti T a tipizzazione nota; pochi laboratori utilizzano anche i linfociti B, che permettono di identificare non solo anticorpi diretti contro molecole di classe I ma anche anticorpi specifici per molecole di classe II. Sono note diverse varianti della metodica originale che ne aumentano la sensibilità; quella più utilizzata nei laboratori italiani è la tecnica “long incubation”.

Le tecniche in fase solida (solid-phase immunoassay – SPI) prevedono che il siero in studio venga incubato in microsferi di lattice ricoperte di molecole HLA purificate o ricombinanti rappresentative di tutte le specificità HLA antigeniche note nonché, in alcuni casi, di una o più specificità alleliche di una particolare molecola HLA [7]. Dopo incubazione con un anticorpo fluorescinato anti-human-IgG (o IgM) le sfere vengono analizzate con un citofluorimetro classico (FlowPRA screening/FlowPRA Single Antigen beads) o con un citofluorimetro dedicato (Luminex® Screening e Single Antigen beads) permettendo l'identificazione di tutti gli anticorpi anti-HLA presenti nel siero in studio. Il test Luminex® si basa su microsferi e mediante PCR un oligonucleotide a sequenza specifica (SSO) consente il rilevamento simultaneo di un massimo di 100 diversi analiti da una provetta velocizzando notevolmente il processo di tipizzazione [8]. La tecnologia Luminex® è quella maggiormente utilizzata nei laboratori italiani [9] e l'analisi attraverso metodiche SPI rappresenta il “gold standard” nello studio della sensibilizzazione anti-HLA nel trapianto [10]. Il problema dell'iperimmunizzazione nei pazienti in lista di attesa è stato affrontato negli Stati Uniti già nel 2014 attraverso l'attivazione del sistema di allocazione renale (KAS) che ha determinato un notevole miglioramento dei tassi di trapianto anche nei pazienti sensibilizzati [11]. Nonostante l'attivazione di questo programma, attraverso un'analisi condotta da Schinstock e collaboratori su 1791 pazienti, è stato evidenziato come i tassi di trapianto nei soggetti che presentano iperimmunizzazione (ovvero anticorpi reattivi del pannello calcolati [cPRA] > 99,9%) non siano stati influenzati significativamente, pertanto tali pazienti presentavano maggiori probabilità di morire o essere rimossi dalle liste di attesa rispetto ai pazienti meno sensibilizzati [12].

Analizzando i dati forniti dall'Eurotransplant è possibile evidenziare, anche nel nostro continente, una tendenza simile alla casistica statunitense, infatti circa il 19% di 10.320 pazienti è considerato sensibilizzato, e di questi il 30% rientra nella categoria altamente sensibilizzata con un cPRA > 85% [13]. Le strategie di desensibilizzazione rappresentano la sfida principale per favorire sia l'incremento del numero dei potenziali riceventi che indirettamente la sopravvivenza degli organi trapiantati. Il rigetto cronico del trapianto renale (CKTR) è spesso un processo immunitario allogenico clinicamente silente, ma progressivo, che porta a lesioni cumulative del graft con deterioramento della funzione d'organo. Il rigetto cronico può essere suddiviso in linfocita T mediato (TCMR) e anticorpo mediato (ABMR) e secondo i criteri revisionati nel 2017 della classificazione di Banff, tali alterazioni possono coesistere [14–16]. Gli attuali protocolli di desensibilizzazione consistono principalmente in immunoglobuline per via endovenosa (IVIG), rituximab, plasmaferesi o immunoadsorbimento e la loro efficacia è stata evidenziata in vari studi [17, 18]. Tuttavia, la rimozione incompleta degli anticorpi specifici del donatore (DSA) o un possibile rebound di DSA post-trapianto possono aumentare il rischio di rigetto anticorpo mediato [19, 20]. Pertanto, sono necessari nuovi farmaci o protocolli terapeutici che agendo su specifici target immunologici possano migliorare la desensibilizzazione anticorpale e garantire il successo del trapianto. Come evidenziato nella figura sottostante, le proteasi di derivazione batterica come l'implifidase si inseriscono come trattamento desensibilizzante aggiuntivo con azione mirata sugli anticorpi anti HLA.

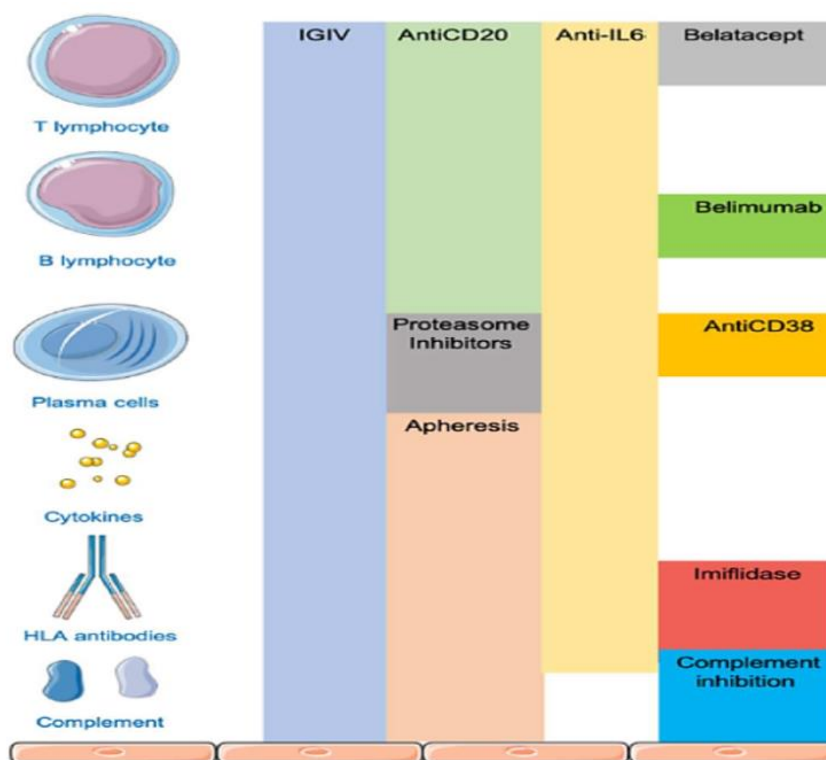


Figura1. Siti di azione dei vari agenti desensibilizzanti (tratto da Noble J [21]).

Caso clinico

Descriviamo il caso clinico di una donna caucasica di 43 anni di nazionalità rumena, seguita presso l'ospedale San Giovanni Battista di Foligno per CKD secondaria a glomerulonefrite post-infettiva e in trattamento emodialitico trisettimanale che ha ricevuto un trapianto renale previo trattamento desensibilizzante con imlifidase. All'anamnesi patologica remota: pregresso trapianto renale eseguito nel 2003, all'età di 22 anni allocato in fossa iliaca sinistra, presso il paese d'origine, complicato con un episodio di rigetto acuto trattato con boli di metilprednisolone. A partire dal 2008

si registravano diversi episodi infettivi, a giugno si documentava un'infezione delle vie urinarie (IVU) sostenuta da E. Coli complicata da setticemia e trattata con antibioticoteraapia mirata, mentre a luglio 2008 si osservava la positivizzazione del CMV-DNA e dell'EBV-DNA trattati con ganciclovir. Successivamente per un quadro di epatopatia cronica HCV relata (genotipo 1 b), si avviava trattamento con interferone e ribavirina fino alla completa guarigione documentata tramite negativizzazione dell'RNA virale. A causa del progressivo peggioramento degli indici di funzione renale, si rendeva necessario rivalutare tramite biopsia sul graft le condizioni dell'organo, che mostrava la presenza di un "infiltrato infiammatorio interstiziale associato a focale glomerulopatia cronica e moderata fibrosi interstiziale". Nel gennaio 2009 per nuovo episodio di rigetto del graft, si provvedeva ad espanto dell'organo e ripresa del trattamento emodialitico con frequenza trisettimanale. All'inizio del marzo 2009, in seguito a episodio di edema polmonare acuto non responsivo a terapia medica si provvedeva al ricovero urgente in terapia intensiva e all'avvio di cicli di CVVHDF. La degenza era complicata da un episodio di anemia trattata tramite emotrasfusioni con emazie concentrate. Nel dicembre 2011, ricovero presso l'Ospedale di Foligno per polmonite lobare destra, associata a versamento pleurico massivo omolaterale risolto tramite il posizionamento di drenaggio pleurico. In corso di degenza si riscontrava un quadro di cardiomiopatia dilatativa ipocinetica associata ad insufficienza mitralica ed ipertensione polmonare. A partire dall'inizio del 2012, per la comparsa di numerosi episodi di metrorragia sintomatica, si ricorreva a numerose emotrasfusioni. Dal medesimo anno fino al trapianto, si verificavano numerosi eventi immunizzanti come emotrasfusioni e poliabortività, inoltre per progressivo esaurimento dei siti disponibili, si osservava una crescente difficoltà nel mantenimento degli accessi vascolari. Dapprima infatti, si rendeva necessario un intervento di superficializzazione della vena basilica destra, mentre nel 2014 si provvedeva al posizionamento di protesi nel medesimo arto e nel 2016 si verificava una stenosi della succlavia destra secondaria all'utilizzo di questa vena per il posizionamento di CVC. Per la presenza di progressiva ipersensibilizzazione, secondaria agli eventi immunizzanti intercorsi negli anni, si procedeva, dal luglio del medesimo anno, a programma di desensibilizzazione tipo Jordan (rituximab + IVIG) per eventuale nuovo trapianto. Nel 2022 la paziente veniva inserita nel programma nazionale iperimmuni (PNI) per la presenza di immunizzazione del 100% in classe I e del 95% in classe II. A novembre del medesimo anno, si ricoverava presso l'Azienda Ospedaliera di Padova per essere sottoposta a trapianto di rene da donatore deceduto, previa desensibilizzazione con imlifidase. All'ingresso in reparto, veniva eseguita valutazione del titolo degli anticorpi anti-HLA pre-trapianto con riscontro di DSA rivolti contro gli antigeni di classe I A32, A29 e di classe II DRB1*11, DR 52, DRB1*07:01, DQB1*03:01, DQB1*02. Si procedeva, quindi, secondo protocollo, all'infusione di imlifidase 13 mg pre-trapianto e alla successiva rivalutazione del titolo DSA; come evidenziato nelle figure sottostanti, si riduceva drammaticamente nelle ore successive all'infusione.

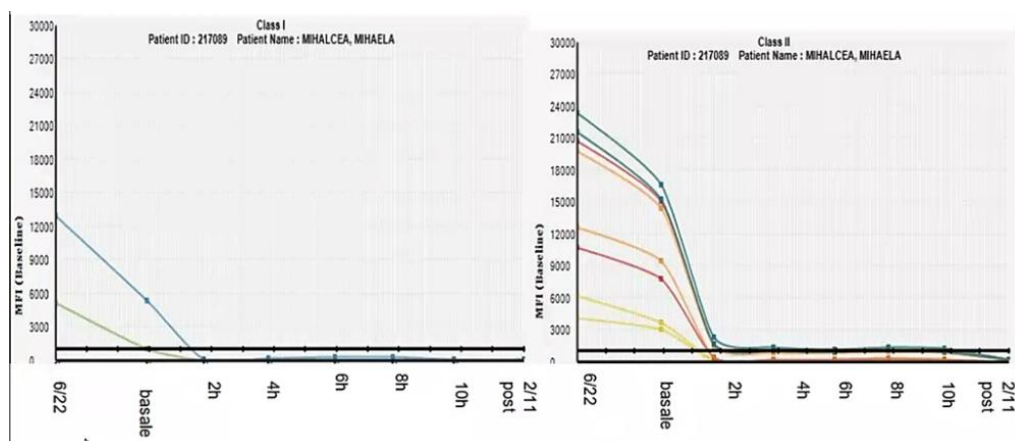


Figura 2. Andamento titolo anticorpale evidenziato tramite mean fluorescent intensity MFI in classe I e II.

Al termine degli accertamenti pre-operatori, si eseguiva intervento di trapianto renale singolo da donatore deceduto, un uomo di 68 anni di razza caucasica. Il Kidney Donor Profile Index (KDPI) era del 71%, compatibile con un funzionamento atteso del graft di almeno nove anni, mentre il Kidney Donor Risk Index (KDRI), ovvero il rischio di fallimento del trapianto sulla base delle caratteristiche del donatore, era di 1,22. Il trapianto veniva eseguito in data 02/11/2022 e il graft veniva allocato in fossa iliaca destra. Il tempo di ischemia fredda è stato di sette ore. Come da protocollo, si avviava dapprima una terapia immunosoppressiva con metilprednisolone e successivamente una tripla associazione costituita da tacrolimus, acido micofenolico e corticosteroidi. Il successivo decorso clinico post operatorio si caratterizzava per pronta ripresa della diuresi e progressiva riduzione della creatinina sierica con normalizzazione degli indici di funzione renale. Durante la degenza si eseguiva monitoraggio quotidiano del titolo di anticorpi DSA e si eseguiva infusione di siero antilinfocitario (timoglobuline di coniglio) per tre giorni consecutivi (ovvero in quarta, quinta e sesta giornata post operatoria) per un totale di 4 mg/kg, cui faceva seguito in settima giornata l'infusione di 1 g di rituximab; contestualmente si iniziava vaccinazione anti meningococcica contro i gruppi A, C, W-135 e Y. In ottava giornata, per un peggioramento della funzionalità renale e anuria associati a rialzo della temperatura corporea fino a 38,4 C°, la paziente veniva sottoposta a biopsia del graft suggestiva per rigetto anticorpo mediato come evidenziato dalla presenza di capillarite con infiltrato granulocitario associato, positività per Cd4 e C5b9 (Figure 3A e 3B).

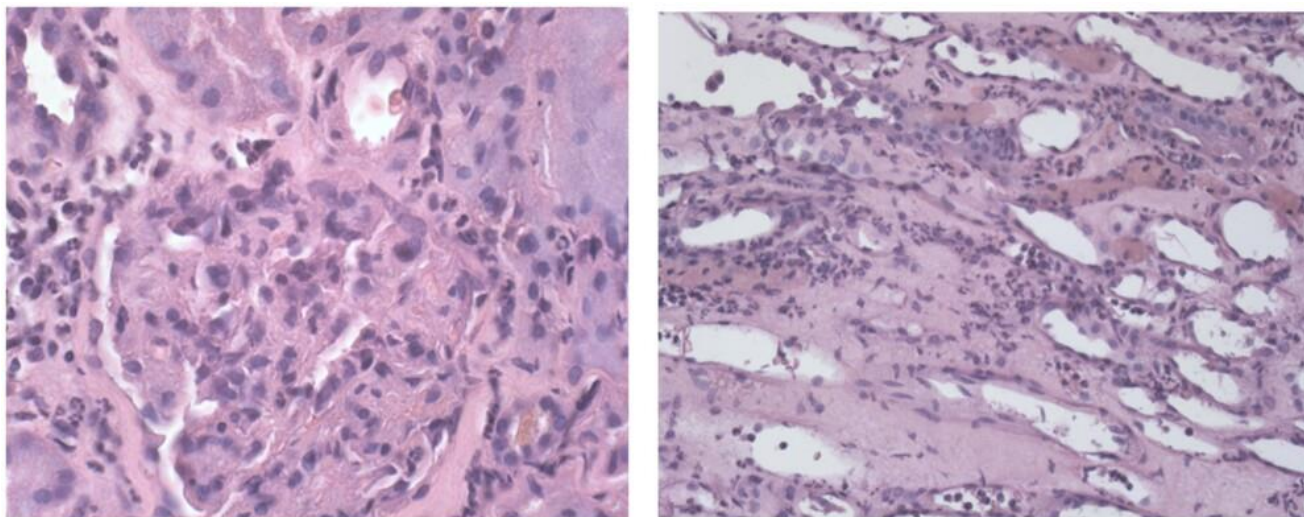


Figure 3A e 3B. Biopsia eseguita sul graft della paziente.

Si procedeva dapprima alla somministrazione di eculizumab (1200 mg) e all'infusione di tre dosi di timoglobuline (75 mg), quindi all'esecuzione di sedute di plasmaferesi associando, al termine di ciascuna seduta, l'infusione di eculizumab a dosaggio di mantenimento (600 mg). In seguito alle misure intraprese, si osservava risoluzione del quadro clinico ed un rapido miglioramento degli indici di funzione renale (creatinina 1,13 mg/dl). A completamento diagnostico si eseguiva ecografia del rene trapiantato che risultava nella norma sia in termini morfologici che di vascolarizzazione. La paziente veniva dimessa in buone condizioni cliniche e inviata presso il centro territoriale di competenza (A.O. di Perugia) per la gestione della terapia post-trapianto. In data 02/12/2022 in considerazione del miglioramento clinico e del mantenimento di una adeguata funzione del graft, si procedeva alla rimozione CVC tunnellizzato per dialisi. Attualmente la paziente appare in buone condizioni cliniche generali e prosegue regolari follow-up ambulatoriali. Agli ultimi esami ematochimici eseguiti nel giugno 2023 si evidenzia la persistenza di una lieve anemia associata a deficit marziale (Hb 10 g/dl MCV 89 fl TSAT 13%) in trattamento con epoetina zeta 8000UI 1fl a settimana, una funzione renale compatibile con un'insufficienza renale cronica lieve-moderata (Cr_s 1,3 mg/dl EGFR 45 ml/min con MDRD), un iperparatiroidismo secondario normocalcémico in fase di

correzione (PTH 187 pg/ml, Ca⁺⁺ 9,6 mg/dl, P- 2,4 mg/dl) e un lieve deficit di vitamina D (14,3 ng/ml). Indici di flogosi negativi. Al momento non si registra inoltre riattivazione virale risultando negativa la ricerca per BK, CMV EBV. Si riportano nel grafico sottostante i livelli sierici di creatinemia (espressa in µmol/l) e di tacrolemia nei cinque mesi successivi al trapianto (Figura 4).

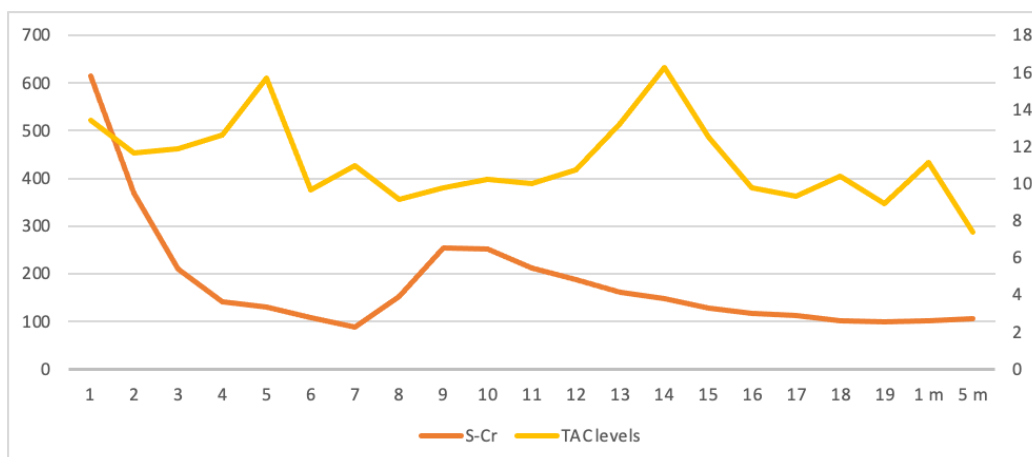


Figura 4. Andamento della creatinina e della tacrolemia nei 5 mesi successivi al trapianto.

L'attuale terapia immunosoppressiva della paziente risulta costituita da tacrolimus (1mg + 0,5 mg die), micofenolato (360 mg 1 cpr × 2) e metilprednisolone 16 mg 1/2 cpr die.

Discussione

L'implifidase è una cisteina proteasi di 35 kDa individuata inizialmente nello streptococcus pyogenes e prodotta tramite DNA ricombinante in E. Coli, che possiede la capacità di scindere tutte le sottoclassi di IgG umane in modo altamente specifico. L'inibizione delle IgG dura circa 1-2 settimane, ovvero fino a quando non diventa rilevabile una nuova sintesi di immunoglobuline [22]. L'azione dell'implifidase si realizza tramite idrolisi a livello dell'aminoacido Gly236 localizzato nella regione cerniera inferiore delle catene pesanti delle IgG umane [23] (Figura 5).

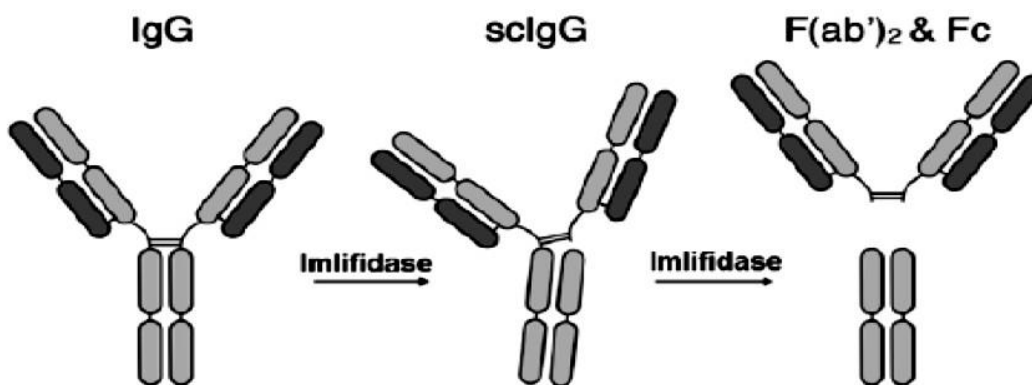


Figura 5. Meccanismo di azione dell'implifidase (tratto da: www.ema.europa.eu riferimento [24]).

La scissione in questo sito è critica, poiché la regione del frammento cristallizzabile (Fc) delle IgG interagisce con i recettori Fcγ localizzati sulle cellule immunitarie, pertanto l'idrossilazione delle molecole di IgG con rimozione dei frammenti Fc inibisce la citotossicità complemento dipendente (CDC) e la citotossicità cellulare anticorpo mediata (ADCC), processi indispensabili per l'avvio e il mantenimento del rigetto anticorpo mediato (AMR) [25]. L'importanza dell'eliminazione delle IgG e del potenziale effetto nei pazienti trapiantati sono noti già nel 2015, attraverso uno studio randomizzato condotto da Winstet e coll. [26] su venti volontari sani. È stato documentato come

l'enzima sia in grado di scindere, con la medesima efficacia, sia proteine libere che legate ai rispettivi antigeni o complessate con i recettori dei linfociti B (BCR) [27]. La rilevanza di questa caratteristica appare evidente se si considera l'importanza del complesso BCR nell'attivazione linfocitaria in seguito all'interazione antigene-anticorpo. La porzione che interagisce con il ligando è costituita da un Ab con un dominio transmembrana la cui porzione di segnalazione è costituita da un eterodimero chiamato Ig- α /Ig- β (CD79a/CD79b). Le proteine CD79 attraversano la membrana plasmatica e possiedono una coda citoplasmatica che presenta un'attivazione immunorecettoriale tirosino-mediata (ITAM). In seguito all'attivazione recettoriale, l'ITAM viene fosforilato da una chinasi (LYN) che recluta la tirosina chinasi portando alla formazione di un complesso di segnalazione associato alla membrana plasmatica, chiamato signalosoma, che assembla molecole di segnalazione, come fosfolipasi-Cy2 (PLC- γ 2), PI3K, tirosina chinasi di Bruton, VAV1 e molecole adattatrici con conseguente attivazione cellulare [28, 29]. Alcuni intermedi fondamentali che appartengono alla cascata di segnalazione generata nel processo di attivazione, sono rappresentati da BCR, PLC- γ 2 e PI3K, che attraverso la generazione di secondi messaggeri chiave attivano la chinasi I κ B e ERK1/2 (alias MAPK3 e MAPK1) regolando di fatto il destino delle cellule B determinandone quindi proliferazione, sopravvivenza, differenziazione ed eventuale apoptosi [30]. Sulla base di queste evidenze, è stato osservato come in seguito al trattamento con imlifidase, i linfociti B non siano più in grado di attivare correttamente la cascata di segnalazione mediata dall'interazione dell'anticorpo con BCR, con conseguente riduzione sia delle cellule B di memoria che della produzione di IgG [26]. L'imlifidase è quindi in grado di negativizzare un cross match in un paziente positivo ma a differenza dei metodi di desensibilizzazione esistenti, come la plasmateresi o le immunoglobuline, riesce ad eseguire tale operazione in tempi molto rapidi [31]. Un aspetto apparentemente limitativo del farmaco è rappresentato dal rebound anticorpale che si verifica generalmente in un periodo compreso tra i tre giorni e le due settimane, tuttavia questo svantaggio viene ampiamente superato dal fatto che fino all'89,5% dei pazienti trattati con imlifidase ha dimostrato la conversione del crossmatch da positivo a negativo entro 24-48 ore dal trattamento [32].

Oltre all'utilizzo per la desensibilizzazione nel ricevente di trapianto renale, il farmaco è stato impiegato con successo in un caso di trapianto polmonare [33] e uno studio in vitro, effettuato su topi, ne ha dimostrato il potenziale utilizzo nei riceventi il trapianto di midollo osseo [34].

L'azione inibitoria, esercitata dall'imlifidase, ha aperto ulteriori possibilità di utilizzo per questo farmaco anche nelle patologie immunomediatae resistenti alle comuni terapie immunosoppressive. L'utilizzo del farmaco appare possibile non solo per patologie renali, come la malattia della membrana basale anti-glomerulare, la vasculite IgA mediata, la nefrite lupica o la crioglobulinemia, ma anche in ambito ematologico come nell'emofilia congenita A (PwHA) [35–37], sebbene siano necessari ulteriori studi prima di una conferma definitiva. In considerazione del meccanismo d'azione dell'imlifidasi e della conseguente soppressione dei livelli di IgG per un periodo compreso tra due settimane e un mese, esiste la possibilità di un incremento del rischio infettivo nei pazienti in cui viene utilizzato. Come riportato dall'European Medicine Agency (EMA) è stato osservato un rischio aumentato di infezioni specie polmonari e delle vie urinarie in questi pazienti, inoltre l'utilizzo del farmaco è stato precluso ai soggetti affetti da porpora trombotica trombocitopenica o da gravi infezioni non eradicabili [24]. Oltre all'imlifidase, la ricerca si è orientata verso altri target immunitari e sono stati proposti numerosi siti alternativi su cui agire per ottenere una rapida desensibilizzazione. Si riportano nella Figura 6 gli attuali target oggetto di studio.

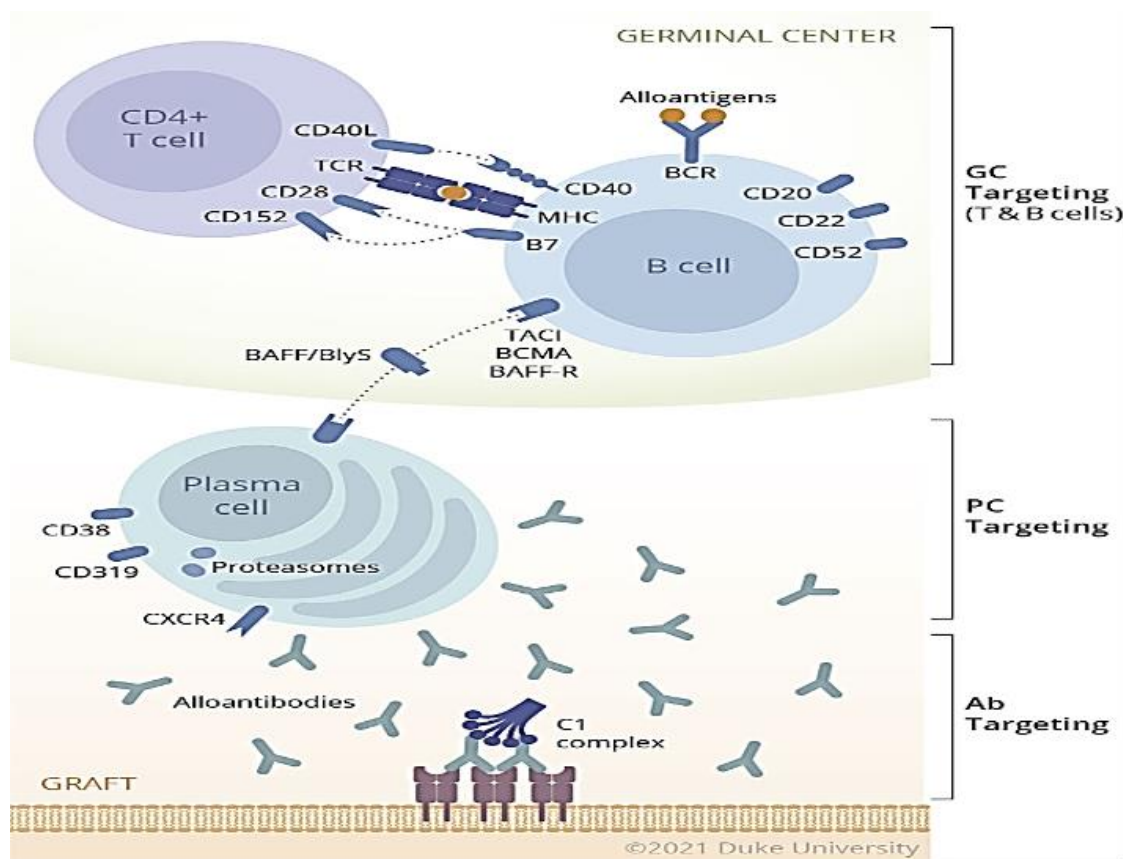


Figura 6. Possibili siti di azione per farmaci desensibilizzanti (tratto da Choi AY et al [38]).

Un sito alternativo è rappresentato dal recettore Fc neonatale (FcRn), espresso nelle cellule endoteliali, presentanti l'antigene (monociti/macrofagi), dendritiche e nei linfociti B [39, 40]. Il blocco del recettore FcRn ottenuto tramite l'anticorpo monoclonale rozanolixumab [41, 42], inizialmente sviluppato contro malattie IgG mediate come miastenia gravis e trombocitopenia immune [43], sembra avere un ruolo sia nella riduzione delle IgG circolanti totali che nel miglioramento del cross match, sebbene non sia stata evidenziata né riduzione delle IgM totali circolanti né dei DSA [44].

Diversi autori hanno proposto l'utilizzo degli inibitori del proteasoma in funzione desensibilizzante. Everley et al. [45] hanno proposto l'uso del bortezomib per il trattamento dell'AMR e dell'ACR nei riceventi di trapianto renale, mentre Mulder e collaboratori [46] hanno evidenziato il ruolo del farmaco nell'inibizione delle cellule B e nell'induzione di apoptosi in quelle già attivate. L'utilizzo del bortezomib in ottica desensibilizzante è da attribuirsi a Woodle che attraverso un trial condotto su 44 persone ha ottenuto, tramite un'associazione tra bortezomib, plasmaferesi e rituximab, una riduzione dei DSA nell'86% dei casi, una percentuale di successo del trapianto nei pazienti altamente sensibilizzati pari al 43,2% e una percentuale dell'89,5% di graft funzionali ad un follow-up mediano di 436 giorni [47]. Risultati simili sono stati ottenuti da Jeong et al. utilizzando una combinazione costituita da alte dosi di IVIG, rituximab e bortezomib [48]. L'uso di inibitori del proteasoma di seconda generazione (carfilzomib, ixazomib) ha dato buoni risultati in termini di efficacia e migliorato la tollerabilità al trattamento [38].

L'anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD19 inebilizumab appare molto promettente nella desensibilizzazione nei pazienti iperimmuni candidati al trapianto renale e attualmente è in corso un trial randomizzato di fase II per valutarne l'efficacia [49]. Anche il tocilizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato rivolto verso il recettore dell'IL6, appare un buon candidato nelle strategie di desensibilizzazione poiché agisce sul pathway infiammatorio, sulla maturazione dei linfociti T

helper e sulla differenziazione dei linfociti B [50]. Inoltre l'efficacia dell'associazione tra tocilizumab e IVIG appare confermata [51]. Anche gli agenti inibitori del fattore di attivazione delle cellule B (BAFF) potrebbero rivestire un ruolo nelle strategie desensibilizzanti. Il fattore di attivazione delle cellule B (BAFF) è un omotrimerico e membro della famiglia del fattore di necrosi tumorale (TNF) che si trova sulla superficie cellulare come proteina transmembrana oppure è rilasciato in forma solubile dopo scissione [52] il cui ruolo è fondamentale per la maturazione e proliferazione delle cellule B [53]. Il blocco di questa molecola può essere importante nella modulazione linfocitaria e nella produzione anticorpale. L'anticorpo monoclonale belimumab (Benlysta®), è stato il primo farmaco biologico che presenta una specifica azione contro BAFF proposto, in monoterapia, per la desensibilizzazione nel trapianto renale [54, 55].

Conclusioni

Possiamo affermare che il trattamento con l'implifidase appare ben tollerato e con un elevato tasso di risposta valutata in termini di negativizzazione del cross match. Nei pazienti in cui tale farmaco è stato utilizzato per ottenere una desensibilizzazione non si sono osservati risultati differenti rispetto a quanto osservato utilizzando i protocolli standard di desensibilizzazione. In questa popolazione ad alto rischio, infatti, si è osservata una relativa stabilità della funzione dell'allograpianto e un profilo di sicurezza a lungo termine senza incrementi significativi dei tassi di infezione o di malignità. Sebbene ulteriori studi possano definire l'utilizzo ottimale di questo nuovo agente, l'implifidase costituisce un'importante opzione per consentire il trapianto tra quei pazienti per i quali la dialisi a vita e la relativa morbidità possono essere l'unica alternativa. Al momento persistono dubbi circa il profilo di sicurezza del farmaco nel lungo periodo sebbene non siano evidenti particolari fenomeni di criticità. Tale limitazione deriva dal fatto che il numero dei pazienti indagati è basso e per tale motivo sono necessari ulteriori studi in tal senso. Ulteriori target terapeutici sono in fase di studio e rappresenteranno un valido strumento da affiancare alle terapie desensibilizzanti attualmente in uso. Si evidenzia, comunque, la necessità di una attenta valutazione dei candidati al trattamento con implifidase, in considerazione degli effetti sistemici del farmaco e delle possibili complicanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. 2016;388(10041):294-306. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30448-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30448-2).
2. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O. Hyperacute Rejection of Kidney Allografts, Associated with Pre-existing Humoral Antibodies against Donor Cells. *Lancet* (1966) 2(7465):662–5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)92829-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92829-7).
3. Dausset J, Nenna A, Brecy H. Leukoagglutinins. *Blood* (1954) 9:696–720. <https://doi.org/10.1182/blood.v9.7.696.696>.
4. Van Rood JJ, Eernisse JG, Van Leeuwen A. Leucocyte Antibodies in Sera from Pregnant Women. *Nature* (1958) 181(4625):1735–6. <https://doi.org/10.1038/1811735a0>.
5. Saito PK, Yamakawa RH, Pereira LC, da Silva WV Jr, Borelli SD. Complement-dependent cytotoxicity (CDC) to detect Anti-HLA antibodies: old but gold. *J Clin Lab Anal*. 2014 Jul;28(4):275-80. <https://doi.org/1002/jcla.21678>.
6. Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxin. 1964 Dec 5; 204:998-1000. <https://doi.org/10.1038/204998b0>.
7. Koefoed-Nielsen P, Møller BK. Donor-specific anti-HLA antibodies by solid phase immunoassays: advantages and technical concerns. *Int Rev Immunol*. 2019;38(3):95-105. <https://doi.org/10.1080/08830185.2018.1525367>.
8. Muro M, Llorente S, Gonzalez-Soriano MJ, et al. Pre-formed donor-specific alloantibodies (DSA) detected only by luminex technology using HLA-coated microspheres and causing acute humoral rejection and kidney graft dysfunction, *Clin Transpl*, 2006, vol. 26 (pg. 379-383).
9. Picascia A, Infante T, Napoli C. Luminex and antibody detection in kidney transplantation. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Jun;16(3):373-81. <https://doi.org/10.1007/s10157-012-0635-1>.
10. Colombo MB, Haworth SE, Poli F, et al. Luminex technology for anti-HLA antibody screening: evaluation of performance and of impact on laboratory routine, *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)*, 2007, vol. 72 (pg. 465-471) <https://doi.org/1002/cyto.b.20353>.
11. Stewart DE, Kucheryavaya AY, Klassen DK, Turgeon NA, Formica RN, Aeder MI. Changes in Deceased Donor Kidney Transplantation One Year After KAS Implementation. *Am J Transplant*. 2016; 16:1834-1847. <https://doi.org/10.1111/ajt.13770>.
12. Schinstock CA, Smith BH, Montgomery RA, Jordan SC, Bentall AJ, Mai M, Khamash HA, Stegall MD. Managing highly sensitized renal transplant candidates in the era of kidney paired donation and the new kidney allocation system: Is there still a role for desensitization? *Clin Transplant*. 2019 Dec;33(12): e13751. <https://doi.org/10.1111/ctr.13751>.
13. Statistics Report Library. Available at <http://statistics.eurotransplant.org/>. Accessed February 21, 2020.
14. Lai X, Zheng X, Mathew JM, Gallon L, Leventhal JR, Zhang ZJ. Tackling Chronic Kidney Transplant Rejection: Challenges and Promises. *Front Immunol*. 2021 May 20; 12:661643. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.661643>.
15. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, Nankivell et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant*. 2018 Feb;18(2):293-307. <https://doi.org/10.1111/ajt.14625>.
16. Tsuji T, Iwasaki S, Makita K, Imamoto T, Ishidate N, Mitsuke A, et al. Preceding T-Cell-Mediated Rejection Is Associated with the Development of Chronic Active Antibody-Mediated Rejection by de Novo Donor-Specific Antibody. *Nephron* (2020) 144 :13–7. <https://doi.org/10.1159/000512659>.
17. Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, et al. Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. 2013;95:852–858. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182802f88>.
18. Sethi S, Choi J, Toyoda M, et al. Desensitization: overcoming the immunologic barriers to transplantation. *J Immunol Res*. 2017;2017:6804678. <https://doi.org/1155/2017/6804678>.
19. Jordan SC, Bunnapradist S, Bromberg JS, et al. Donor-derived cell-free DNA identifies antibody-mediated rejection in donor specific antibody positive kidney transplant recipients. *Transplant Direct*. 2018;4: e379. <https://doi.org/1097/TXD.0000000000000821>
20. Kim IK, Choi J, Vo A, et al. Risk factors for the development of antibody-mediated rejection in highly sensitized pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2017;21. <https://doi.org/1111/petr.13042>.

21. Noble J, Jouve T, Malvezzi P, Rostaing L. Desensitization in Crossmatch-positive Kidney Transplant Candidates. 2023 Feb 1;107(2):351-360. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004279>.
22. Rostaing L, Noble J, Malvezzi P, Jouve T. Imlifidase therapy: exploring its clinical uses. *Expert Opin Pharmacother*. 2023 Feb;24(2):259-265. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2150965>.
23. Brezski RJ, Vafa O, Petrone D, Tam SH, Powers G, Ryan MH, Luongo JL, Oberholtzer A, Knight DM, Jordan RE. Tumor-associated and microbial proteases compromise host IgG effector functions by a single cleavage proximal to the hinge. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Oct 20;106(42):17864-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0904174106>.
24. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idefirix-epar-public-assessment-report_en.pdf.
25. Jordan SC, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):442-453. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612567>. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17):1700.
26. Winstedt L, Järnum S, Nordahl EA, Olsson A, Runström A, Bockermann R, Karlsson C, Malmström J, Palmgren GS, Malmqvist U, Björck L, Kjellman C. Complete Removal of Extracellular IgG Antibodies in a Randomized Dose-Escalation Phase I Study with the Bacterial Enzyme IdeS—A Novel Therapeutic Opportunity. *PLoS One*. 2015 Jul 15;10(7):e0132011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132011>
27. Järnum S, Bockermann R, Runström A, Winstedt L, Kjellman C. The Bacterial Enzyme IdeS Cleaves the IgG-Type of B Cell Receptor (BCR), Abolishes BCR-Mediated Cell Signaling, and Inhibits Memory B Cell Activation. *J Immunol*. 2015 Dec 15;195(12):5592-601. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501929>.
28. Reth M, Wienands J. Initiation and processing of signals from the B cell antigen receptor. *Annu Rev Immunol*. 1997; 15:453-79. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.15.1.453>.
29. Kurosaki T. Regulation of B-cell signal transduction by adaptor proteins. *Nat Rev Immunol*. 2002 May;2(5):354-63. <https://doi.org/10.1038/nri801>.
30. Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. 2002 Dec 6;298(5600):1911-2. <https://doi.org/10.1126/science.1072682>.
31. Mamode N, Bestard O, Claas F, Furian L, Griffin S, Legendre C, Pengel L, Naesens M. European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients With HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group. *Transpl Int*. 2022 Aug 10; 35:10511. <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10511>.
32. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, Lorant T, Bengtsson M, et al. Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes). 2021 Aug 1;105(8):1808-1817. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003496>.
33. Roux A, Bunel V, Belousova N, Messika J, Tanaka S et al. First use of imlifidase desensitization in a highly sensitized lung transplant candidate: a case report. *Am J Transplant*. 2023 Feb;23(2):294-297. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2022.11.025>.
34. Lin J, Boon L, Bockermann R, Robertson AK, Kjellman C, Anderson CC. Desensitization using imlifidase and EndoS enables chimerism induction in allosensitized recipient mice. *Am J Transplant*. 2020 Sep;20(9):2356-2365. <https://doi.org/10.1111/ajt.15851>.
35. Shin JI, Geetha D, Szpirt WM, Windpessl M, Kronbichler A. Anti-glomerular basement membrane disease (Goodpasture disease): From pathogenesis to plasma exchange to IdeS. *Ther Apher Dial*. 2022 Feb;26(1):24-31. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13718>.
36. Bou-Jaoudeh M, Delignat S, Daventure V, Astermark J, Lévesque H, Dimitrov JD, Deligne C, Proulle V, Lacroix-Desmazes S. The IgG-degrading enzyme, Imlifidase, restores the therapeutic activity of FVIII in inhibitor-positive hemophilia A mice. *Haematologica*. 2023 Jan 19. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281895>.
37. Kronbichler A, Bajema I, Geetha D, Säemann M. Novel aspects in the pathophysiology and diagnosis of glomerular diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec 19: annrheumdis-2022-222495. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222495>.
38. Choi AY, Manook M, Olaso D, Ezekian B, Park J, Freischlag K, Jackson A, Knechtle S, Kwun J. Emerging New Approaches in Desensitization: Targeted Therapies for HLA Sensitization. *Front Immunol*. 2021 Jun 11; 12:694763. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.694763>.
39. Latvala S, Jacobsen B, Otteneder MB, Herrmann A, Kronenberg S. Distribution of FcRn Across Species and Tissues. *J*

- Histochem Cytochem (2017) 65(6):321–33. <https://doi.org/1369/0022155417705095>.
40. Zhu X, Meng G, Dickinson BL, Li X, Mizoguchi E, Miao L, et al.. MHC Class I-related Neonatal Fc Receptor for IgG is Functionally Expressed in Monocytes, Intestinal Macrophages, and Dendritic Cells. *J Immunol (Baltimore Md 1950)* (2001) 166(5):3266–76. <https://doi.org/4049/jimmunol.166.5.3266>.
 41. Ling LE, Hillson JL, Tiessen RG, Bosje T, van Iersel MP, Nix DJ, et al.. M281, an Anti-FcRn Antibody: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety Across the Full Range of IgG Reduction in a First-in-Human Study. *Clin Pharmacol Ther* (2019) 105(4):1031–9. <https://doi.org/1002/cpt.1276>.
 42. Smith B, Kiessling A, Lledo-Garcia R, Dixon KL, Christodoulou L, Catley MC, et al.. Generation and Characterization of a High Affinity Anti-Human FcRn Antibody, Rozanolixizumab, and the Effects of Different Molecular Formats on the Reduction of Plasma IgG Concentration. *MAbs*(2018) 10(7):1111–30. <https://doi.org/1080/19420862>.
 43. Robak T, Kaźmierczak M, Jarque I, Musteata V, Trelieński J, Cooper N, et al.. Phase 2 Multiple-Dose Study of an FcRn Inhibitor, Rozanolixizumab, in Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. *Blood Adv* (2020) 4(17):4136–46. <https://doi.org/1182/bloodadvances.2020002003>.
 44. Manook M, Flores WJ, Schmitz R, Fitch Z, Yoon J, et al. Measuring the Impact of Targeting FcRn-Mediated IgG Recycling on Donor-Specific Alloantibodies in a Sensitized NHP Model. *Front Immunol*. 2021 Jun 2;12:660900. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.660900>.
 45. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, Brailey P, Arend LJ, Alloway RR, et al. Bortezomib Provides Effective Therapy for Antibody- and Cell-Mediated Acute Rejection. *Transplantation* (2008) 86:1754–61. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318190af83>
 46. Mulder A, Heidt S, Vergunst M, Roelen DL, Claas FH. Proteasome Inhibition Profoundly Affects Activated Human B Cells. *Transplantation* (2013) 95:1331–7. <https://doi.org/1097/TP.0b013e3182911739>.
 47. Woodle ES, Shields AR, Ejaz NS, Sadaka B, Ginita A, Walsh RC, et al.. Prospective Iterative Trial of Proteasome Inhibitor-Based Desensitization. *Am J Transplant* (2015) 15:101–18. <https://doi.org/10.1111/ajt.13050>.
 48. Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, Kim MG, Im HJ, Jeon HJ, In JW, Han M, Koo TY, Chung J, Song EY, Ahn C, Yang J. Desensitization Using Bortezomib and High-dose Immunoglobulin Increases Rate of Deceased Donor Kidney Transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(5):e2635. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000002635>.
 49. Frampton JE. Inebilizumab: First Approval. *Drugs*. 2020 Aug;80(12):1259–1264. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01370-4>.
 50. Chavele KM, Merry E, Ehrenstein MR. Cutting Edge: Circulating Plasmablasts Induce the Differentiation of Human T Follicular Helper Cells Via IL-6 Production. *J Immunol* (2015) 194:2482–5. <https://doi.org/4049/jimmunol.1401190>.
 51. Vo AA, Choi J, Kim I, Louie S, Cisneros K, Kahwaji J, et al. A Phase I/II Trial of the Interleukin-6 Receptor-Specific Humanized Monoclonal (Tocilizumab) + Intravenous Immunoglobulin in Difficult to Desensitize Patients. *Transplantation* (2015) 99:2356–63. <https://doi.org/1097/TP.0000000000000741>.
 52. Schneider P, Mackay F, Steiner V, Hofmann K, Bodmer JL, Holler N, et al.. BAFF, a Novel Ligand of the Tumor Necrosis Factor Family, Stimulates B Cell Growth. *J Exp Med* (1999) 189:1747–56. <https://doi.org/1084/jem.189.11.1747>.
 53. Mackay F, Browning JL. BAFF: A Fundamental Survival Factor for B Cells. *Nature Reviews. Immunology* (2002) 2:465–75. <https://doi.org/1038/nri844>.
 54. Dubey AK, Handu SS, Dubey S, Sharma P, Sharma KK, Ahmed QM. Belimumab: First Targeted Biological Treatment for Systemic Lupus Erythematosus. *J Pharmacol Pharmacotherapeutics* (2011) 2:317–9. <https://doi.org/4103/0976-500X.85930>.
 55. Desensitization With Belimumab in Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplant. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01025193>.

Encefalopatia indotta da mezzo di contrasto dopo angioplastica percutanea carotidea in un paziente con insufficienza renale cronica terminale in dialisi peritoneale

Nefrologo in corsia

Maria Mattiotti^{1,2,3}, Sabrina Milan Manani^{1,2}, Maddalena Gnappi^{1,2,4}, Grazia Maria Virzi^{1,2}, Matteo Marcello^{1,2}, Davide Marturano^{1,2}, Ilaria Tantillo^{1,2}, Anna Giuliani^{1,2}, Gaetano La Manna³, Claudio Ronco^{1,2,4} and Monica Zanella^{1,2}

1 Department of Nephrology, Dialysis and Transplant, St Bortolo Hospital, Vicenza, Italy

2 IRRIV – International Renal Research Institute, Vicenza, Italy

3 Nephrology, Dialysis and Transplant Unit, IRCCS Policlinico Sant'Orsola, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy.

4 DIMED, University of Padova, Padova, Italy



Maria Mattiotti

Corrispondenza a:

Dr Maria Mattiotti

Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation. San Bortolo Hospital;

International Renal Research Institute Vicenza

Via Rodolfi, 37 – 36100 Vicenza. Italy

Phone: 00390444753650

Fax: 00390444931215

E-mail: maria.mattiotti@aulss8.veneto.it

ABSTRACT

Introduzione. L'encefalopatia indotta da mezzo di contrasto (Contrast Induced Encephalopathy, CIE) fa parte dei rari eventi avversi renali e cardiovascolari maggiori che si manifestano dopo somministrazione di mezzo di contrasto organo-iodato (iodinated contrast medium, IOCM) soprattutto in pazienti con comorbidità come ipertensione, diabete, scompenso cardiaco e malattia renale cronica.

Descriviamo un caso di CIE in un paziente in dialisi peritoneale (PD) cronica.

Caso clinico. Un paziente di 78 anni, affetto da diabete, scompenso cardiaco ed End Stage Renal Disease (ESRD) in PD, veniva sottoposto ad angioplastica percutanea (PTA) di stenosi carotidea. Immediatamente dopo sviluppava confusione e afasia. La TC e la RMN cerebrale escludevano eventi ischemico-emorragici acuti, ma evidenziavano edema cerebrale diffuso. Venivano somministrati mannitolo e steroidi come anti-edemigeni ed implementata la PD. Dopo due giorni si documentava una completa regressione della sintomatologia.

Discussione. La CIE simula patologie neurologiche severe e va sospettata in caso di sintomi immediatamente dopo la somministrazione di IOCM soprattutto per via intra-arteriosa e nei pazienti ad alto rischio. La clinica include cecità corticale transitoria, afasia, deficit neurologici e confusione. Spesso è una diagnosi di esclusione. La sintomatologia solitamente si risolve entro 24-48 ore, raramente in giorni. Come terapia sintomatica nei pazienti con funzione renale residua, si possono considerare mannitolo e steroidi a scopo anti-edemigeno. Sono stati riportati in letteratura pochi casi di CIE in pazienti affetti da malattia renale cronica e in emodialisi cronica, e questo sarebbe il primo caso descritto di paziente in PD.

PAROLE CHIAVE: dialisi peritoneale, encefalopatia indotta da mezzo di contrasto, mezzo di contrasto organo-iodato

Introduzione

I mezzi di contrasto organo-iodati (Iodinated Contrast Medium, IOCM) sono largamente utilizzati per procedure diagnostiche e interventistiche. È risaputo che il loro uso si associa ad un aumentato rischio di eventi avversi maggiori cardiovascolari e renali (Major Adverse Renal and Cardiovascular Events, MARCE), soprattutto nelle persone ad alto rischio per la presenza di più comorbidità, come ipertensione arteriosa, diabete mellito, scompenso cardiaco e insufficienza renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD).

I MARCE comprendono sia eventi maggiori renali (Major Adverse Kidney Events, MAKE) – che includono il peggioramento della funzione renale, la necessità di avvio del trattamento dialitico – sia eventi cardiovascolari maggiori (MACE, Major Adverse Cardiac Event) tra cui l'infarto miocardico, l'ictus, lo scompenso cardiaco, fino al decesso [1].

Il rischio di eventi avversi si è dimostrato significativamente più basso con volumi minori di mezzo di contrasto, utilizzando mezzi di contrasto iso-osmolari, rispetto a mezzi di contrasto di tipo ipo- o iper-osmolare, e in caso di somministrazione endovenosa piuttosto che intra arteriosa: tale rischio è aumentato per i pazienti con funzione renale già compromessa e/o diabete [2–4].

Tra gli eventi avversi maggiori legati all'utilizzo di IOCM più rari, ma potenzialmente gravi, vi è l'encefalopatia indotta da mezzo di contrasto (Contrast-Induced Encefalopathy, CIE) [5, 6].

Durante un episodio di CIE i pazienti possono sviluppare un'ampia gamma di deficit neurologici: il più frequente è rappresentato dalla cecità transitoria corticale, afasia, deficit neurologici focali, confusione, simulando quindi la clinica tipica dello stroke, a cui si potrebbe aggiungere il rialzo termico. La sintomatologia nella maggior parte dei casi si risolve entro 24-48 ore, meno spesso, entro pochi giorni [6], in rari casi i danni possono essere permanenti [7].

Nel presente lavoro riportiamo un caso di CIE a seguito dell'utilizzo di IOCM intra arterioso durante una procedura di angioplastica di stenosi carotidea in un paziente affetto da diabete mellito, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco ed insufficienza renale cronica in fase uremica (End Stage Renal Disease, ESRD) in trattamento dialitico peritoneale (Peritoneal Dialysis, PD) cronico.

Limitatamente alle nostre conoscenze, si tratta del primo caso riportato in letteratura di paziente con ESRD trattato con PD cronica che abbia sviluppato questa rara complicanza.

Caso clinico

Riportiamo un caso clinico di un paziente di 78 anni, di etnia caucasica, affetto da ESRD secondaria a nefropatia diabetica con diuresi ancora conservata, in trattamento con Continuous Cycling Peritoneal Dialysis (CCPD1) da dicembre 2019 presso il nostro centro di dialisi peritoneale. Lo schema dialitico domiciliare prevedeva l'utilizzo di 9,5 L di dialisato (agente osmotico: Glucosio 1,36%) per la dialisi automatizzata notturna e 1 scambio diurno con 1,5 L (agente osmotico: Icodestrina 7,5%); l'ultrafiltrazione media giornaliera era pari circa a 1 L, e la diuresi residua media giornaliera era pari a circa 1 L. In anamnesi patologica prossima si documentava un ricovero di circa sei mesi prima per polmonite da SARS-CoV-2 successivamente complicata da peritonite sterile. Tra le principali comorbidità si identificavano l'ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco cronico secondario a cardiopatia ischemica e pregressi attacchi ischemici cerebrali transitori (TIA). Non erano documentate precedenti allergie.

Il paziente veniva ricoverato nel nostro reparto per una peritonite polimicrobica *de novo* (dagli esami colturali del liquido peritoneale venivano isolati *Escherichia Coli*, *Enterococcus Faecalis*, *Klebsiella Pneumoniae*), trattata con terapia antibiotica endovenosa (Piperacillina/Tazobactam e Linezolid) ed intraperitoneale (Ceftazidime e Vancomicina) ottenendo una buona risposta clinica e laboratoristica. Durante il ricovero lo schema dialitico prevedeva tre

scambi di Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) di cui due diurni con agente osmotico Glucosio 1,36% (2 L per scambio) e uno notturno con 1,5 L (agente osmotico: Icodestrina 7,5%). Il ricovero veniva complicato da un infarto NSTEMI (Non ST-segment Elevation Myocardial Infarction), per cui veniva eseguita una coronarografia urgente, durante la quale venivano somministrati per via intra arteriosa 125 mL di IOCM (Iodixanolo 320 mg/mL). Veniva documentata trombosi a carico di un pregresso stent sulla coronaria interventricolare anteriore, che veniva efficacemente trattata tramite una Percutaneous Transluminal Angioplasty (PTA) e il posizionamento di uno stent medicato (drug-eluting stent, DES), pertanto veniva avviata duplice terapia antiaggregante. Alcune ore dopo la procedura, il paziente manifestava un episodio di afasia per cui veniva eseguita una angio-TC (Tomografia Computerizzata) cerebrale che escludeva eventi ischemico-emorragici acuti, ma evidenziava una lesione occipitale subacuta e una stenosi critica della carotide interna sinistra, con indicazione a correzione per via percutanea.

Nelle giornate successive il paziente mostrava una graduale e spontanea regressione della sintomatologia, pertanto si procedeva all'esecuzione in elezione di PTA della nota stenosi carotidea. Al fine di ridurre il rischio di nefropatia da mezzo di contrasto (PC-AKI, Post Contrast-Acute Kidney Injury) in paziente con diuresi conservata, nelle 12 ore precedenti l'esame, veniva somministrata soluzione fisiologica 0,9% 1000 mL, anche in considerazione dei valori di pressione arteriosa sistemica ai limiti inferiori (Pressione Arteriosa media, PAm 100/65 mmHg) a seguito dell'evento cardiologico. Al fine, inoltre, di favorire l'eliminazione urinaria di IOCM è stata confermata la terapia diuretica cronica. L'accesso arterioso avveniva tramite l'arteria femorale destra, venivano somministrati di 75 mL di IOCM (Iopidamolo 300 mg/ml) intra arterioso. Veniva posizionato uno stent 10x40 mm a livello del bulbo carotideo poi dilatato con un palloncino 5x20 mm, escludendo così la nota placca aterosclerotica. L'intervento avveniva in assenza complicanze intra procedurali e si otteneva la completa ricanalizzazione della arteria carotidea.

Dopo due ore dalla procedura il paziente appariva confuso, non collaborante, e disartrico. I nervi cranici esplorati erano intatti, ad eccezione di un deficit aspecifico del VII nervo e del nervo oculomotore in paziente affetto da completa perdita del visus.

Nelle ore successive il paziente sviluppava inoltre iperpiressia (TC fino a 38,5 °C), in assenza di segni clinici o laboratoristici suggestivi per infezione in atto (le emocolture e le colture del liquido peritoneale sono risultate negative). Non vi erano segni clinici di sovraccarico idrico e la diuresi era conservata. I parametri vitali documentavano un quadro di ipotensione (PAm 90/50 mmHg). In Tabella 1 sono riportati i principali parametri biochimici del paziente che si riferiscono a un mese precedente al ricovero in fase di stazionarietà clinica e immediatamente precedenti all'evento acuto (Tabella 1).

La TC e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) encefaliche escludevano fatti ischemici o emorragici acuti, ma la TC evidenziava segni di edema cerebrale diffuso (Figura 1). L'Elettro Encefalo Gramma (EEG) mostrava segni di anomalie dell'emisfero destro correlabili a sequele di recente ischemia. Veniva quindi impostata idratazione con soluzione fisiologica 0,9% (1000 mL nelle 24 h) e somministrati Mannitolo 18% (100 mg bis in die) e Desametasone (8 mg bis in die) a scopo anti-edemigeno.

Il paziente proseguiva il trattamento di CAPD implementato con uno scambio supplementare al giorno (agente osmotico: glucosio 2,27% 2 L) a scopo depurativo. Nei due giorni successivi si documentava una remissione completa della sintomatologia. La clinica, il timing di insorgenza e di regressione, le indagini laboratoristiche e strumentali consentivano pertanto di ipotizzare una encefalopatia secondaria all'utilizzo di IOCM in paziente con numerosi fattori di rischio per tale complicanza.

Un mese prima del ricovero in fase di stazionarietà clinica		Il giorno precedente l'evento acuto
BMI (kg/m ²)	29,4	
Pressione arteriosa (mmHg)	160/70	100/65
Diuresi/24 ore (mL)	1100	700
Creatinina (mg/dL)	6,0	4,58
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	8	11
Urea (mg/dL)	84	65
Na (mmol/L)	137	138
K (mmol/L)	3,6	3,5
Calcio (mg/dL)	8,5	9,0
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	26,8	28,0
Emoglobina (g/L)	108	138
Albumina (g/dL)	3,9	3,5
BNP (ng/L)	13459	9000
Schema dialitico		Agente osmotico, Volume
CCPD1	NIPD	Glucosio 1,36%, 9,5 L
	Scambio diurno	Icodestrina 7,5%, 1,5 L
CAPD	Scambi diurni	Glucosio 1,36%, 2 L x 2
	Scambio notturno	Icodestrina 7,5%, 2 L
UF nelle 24 ore (ml)	900 mL	1100 mL
Total wKt/V _{urea}	2,1	
Total wCCr (ml/min/1,73m ²)	60	

Tabella 1. Parametri biomorali del paziente un mese prima del ricovero in fase di stazionarietà clinica e il giorno precedente l'evento acuto.

BMI: Body Mass Index; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; UF: Ultrafiltrazione; CCPD1: Continuous Cycling Peritoneal Dialysis; NIPD: Nocturnal Intermittent *Peritoneal Dialysis*; CAPD: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; Total wKt/V_{urea}: Total (renale e peritoneale) weekly Kt/V_{urea}; Total wCCr: Total (renale e peritoneale) weekly Clearance della Creatinina; BNP: Brain Natriuretic Peptide.

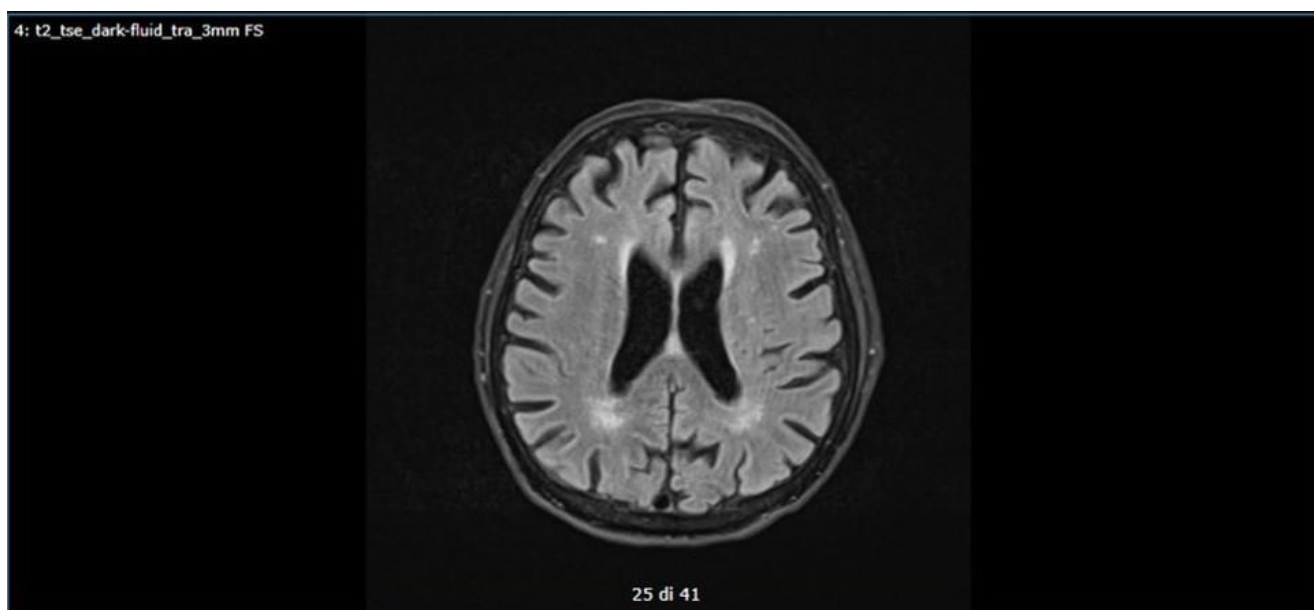


Figura 1. TC senza mezzo di contrasto: edema cerebrale diffuso.

Discussione

Nel presente lavoro abbiamo descritto un raro caso di comparsa di sintomatologia neurologica scatenata dalla somministrazione intra-arteriosa di IOCM in un paziente con più comorbidità (diabete mellito, ESRD, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, pregressi TIA) [2, 8]. È noto che la somministrazione di mezzo di contrasto si associa al rischio di sviluppare MARCE, che comprendono sia forme di nefropatia da mezzo di contrasto (PC-AKI) che altre complicanze

sistemiche come eventi cardiaci e cerebrali [1, 2]. Se per la PC-AKI vi sono numerose evidenze [9], limitatamente a quanto a noi noto, vi è poca letteratura in merito alle altre forme di MARCE e in particolare alla CIE.

La fisiopatologia della neurotossicità da mezzo di contrasto non è completamente conosciuta: l'ipotesi è che il mezzo, attraversando la barriera ematoencefalica, si accumuli ed eserciti una tossicità diretta nei confronti delle cellule nervose e l'iperosmolarità dello stesso contribuirebbe all'instaurarsi dell'edema cerebrale [10, 11].

Clinicamente, la CIE è una diagnosi di esclusione di altre patologie cerebrali acute e pertanto l'imaging cerebrale è utile per la diagnostica differenziale; l'uso di TC e di RMN consente di escludere eventi embolici, emorragici ed emodinamici. Alla RMN è possibile riscontrare aree corticali edematose che appaiono iper-intense, alla CT è possibile osservare aree di iperattenuazione corticale che simulano lesioni ischemiche subcorticali e lesioni emorragiche; tuttavia la TC potrebbe anche non mostrare alcun reperto patologico [5, 12]. L'imaging del nostro paziente escludeva fatti ischemico-emorragici acuti, mentre la presenza di edema cerebrale diffuso era compatibile con il sospetto clinico di CIE. Una presentazione clinica analoga si potrebbe riscontrare in corso di Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES), quadro neurologico spesso secondario a quadri ipertensivi, indotto da farmaci, preeclampsia e CKD. Questa condizione si associa tipicamente a ipodensità patologiche nelle aree cerebrali posteriori alla TC, e zone di edema vasogenico localizzato, con ipodensità nelle sequenze T1-pesate e iperdensità nelle sequenze T2-pesate alla RMN, che nel nostro paziente non era possibile documentare.

Per quanto riguarda la terapia della PC-AKI, secondo le recenti linee guida ESUR (European Society of Urology and Radiology) [14], l'identificazione dei pazienti ad alto rischio, la prevenzione e lo stretto monitoraggio dopo la somministrazione rappresentano le azioni più efficaci per ridurre l'incidenza.

Gli IOCM vengono eliminati rapidamente attraverso il glomerulo; in caso di rallentata eliminazione essi diffondono nel compartimento extravascolare fino all'equilibrio. Pertanto una ridotta funzionalità renale determina una riduzione della clearance e un accumulo di IOCM nei tessuti. Nei pazienti normofunzione renale ($eGFR > 100$ mL/min) il 50% di IOCM è escreto nelle urine dopo circa 2 ore; nei pazienti con danno renale severo ($eGFR < 25$ mL/min) l'eliminazione urinaria del 50% di IOCM si ottiene in 16-84h; mentre nei pazienti con ESRD l'eliminazione è molto più lenta, con un contributo da parte dell'eliminazione biliare [15]. L'emodialisi (Haemodialysis, HD) e la PD risultano efficaci nel rimuovere dal corpo gli agenti di contrasto, anche se la PD in tempi più lunghi rispetto all'HD. In particolare, la CAPD rimuove tra il 36% e l'80% del IOCM somministrato in sette giorni [16]. Nella Tabella II abbiamo riportato le principali evidenze in letteratura in merito all'eliminazione del mezzo di contrasto in relazione alla funzione renale e alle diverse tecniche dialitiche.

Tuttavia non vi sono evidenze che indichino un vantaggio nell'eseguire una seduta dialitica post esposizione all'IOCM per prevenire la PC-AKI anche nei pazienti a rischio [16].

Pertanto per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto, la principale strategia è rappresentata dall'idratazione pre- e post-esposizione a mezzo di contrasto con Na bicarbonato 1,4% 3 mL/kg/h nell'ora precedente e con soluzione fisiologica al 0,9% 1 mL/kg/h per 3-4 ore prima e 4-6 ore dopo, compatibilmente con la funzione renale e cardiaca [5, 12, 17]. Anche i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) potrebbero causare una maggior esposizione al mezzo di contrasto per riduzione del flusso ematico renale [18]. Il nostro paziente era in duplice terapia antiaggregante con ticagrelor, inibitore del recettore P2Y₁₂ dell'ADP, che non presenta attività anti-infiammatoria, e con acido acetilsalicilico a bassa dose (100 mg al giorno). A tale dosaggio tale molecola esercita un'azione prevalentemente antiaggregante rispetto a quella anti-infiammatoria [19], con un impatto trascurabile sulla funzionalità renale [20].

	Mezzo (V)	Osmolarità (mOsm/kg H ₂ O)	Tecnica dialitica	Emivita (media)	Tasso di rimozione (tempo)	Modalità di escrezione	Bibliografia
eGFR>100 mL/min	lomeprolo (50 mL)	730	–	2h	87% (12h) 90% (24h)	Urine (93%) Feci (1,5%)	<i>Lorusso, 2001</i> [15]
eGFR 75-50 mL/min			–	4-8h		Urine (90%) Feci(2,4%)	
eGFR 26-50 mL/min			–	4-8h		Urine (82%) Feci (2,6%)	
eGFR<25 mL/min			–	16-84h		Urine (68%) Feci (7%) Bile	
HD			HD LF		83% (4h)	Dialisato (58%)	
	lopromide/lomeprol (64 mL)	777/791	HD LF	1h55'	64% (4h)		<i>Schindler, 2001</i> [26]
			HD HF	1h40'	74% (4h)		
	lopromide lomeprol (60 mL)		HDF online	1h35'	82% (4h)		
			HF online	2h10'	62% (4h)		
PD	lopamidolo (30 mL)	796	CAPD (2x3.86%+1,36%)	38h	36-80% (7 giorni)	Urine (27%)	<i>Donnelly, 1992</i> [27]
			APD (36-60l)	16-18h	43-72%		

Tabella 2. Caratteristiche di eliminazione dei mezzi di contrasto in base all'eGFR o alla tecnica renale sostitutiva. eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; HD: Haemodialysis; PD: Peritoneal Dialysis; LF: Low Flux; HF: High Flux; CAPD: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; APD: Automated Peritoneal Dialysis.

Viceversa, per le forme di CIE non vi sono chiare evidenze in letteratura in merito a un trattamento ottimale [21]. La somministrazione di fluidi, al fine di favorirne l'eliminazione renale, sembra essere utile nei pazienti con funzione renale residua; il ricorso a farmaci sintomatici (anticonvulsivanti, anti piretici) è indicato. La somministrazione di steroidi a scopo anti-edemigeno può essere considerata in caso di documentato edema cerebrale [22]; analogamente, il mannitolo, in quanto agente iperosmolare, viene utilizzato per ridurre l'edema cerebrale, richiamando acqua libera in eccesso a livello della barriera ematoencefalica e favorendone l'eliminazione a livello renale; il suo uso nei pazienti con ESRD è dibattuto dal momento che il rallentato metabolismo del IOCM in pazienti oligoanurici potrebbe associarsi a una retrodiffusione dello stesso. Il nostro paziente aveva una diuresi conservata e il mannitolo potrebbe aver contribuito alla sua eliminazione [7, 24].

Limitatamente a quanto per noi noto, non sono riportati in letteratura casi di pazienti in PD che abbiano sviluppato CIE. Sono stati decritti invece pochi casi di CIE in pazienti affetti da CKD e in pazienti con ESRD in HD cronica [21, 23, 25], e alcuni casi di sindromi neurologiche (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) in pazienti con CKD [13].

Per i primi è stata somministrata terapia medica, mentre quelli in HD cronica hanno eseguito anche una seduta emodialitica supplementare, che potrebbe aver favorito la rimozione più rapida di mezzo di contrasto [11, 16].

Il nostro paziente, in PD cronica con ancora funzione renale residua, ha raggiunto in pochi giorni una completa risoluzione della sintomatologia, giovandosi di idratazione, somministrazione di mannitolo e steroidi ed implementazione degli scambi di dialisi peritoneale già in corso. Non abbiamo sottoposto il paziente a un trattamento di dialisi peritoneale automatizzata, che rimuoverebbe in maggior percentuale il mezzo di contrasto utilizzando tuttavia alti volumi (36-60 L) in un periodo di tempo lungo (16-18 ore), né ad un trattamento di emodialisi per evitare una conseguente

disidratazione e un peggioramento dell'ipotensione [16]. La terapia medica oltre che funzione antiedemigena può aver favorito l'eliminazione renale del IOCM, a cui si è aggiunta la clearance peritoneale che può aver contribuito sia a una miglior depurazione che a una parziale eliminazione del mezzo di contrasto.

Conclusioni

La CIE è una complicanza rara, la cui patogenesi al momento non risulta completamente chiara, ma che va ricordata nella diagnosi differenziale nei pazienti con alterazione della funzione renale che sviluppino sintomi neurologici dopo essere stati sottoposti a procedure con mezzo di contrasto intra arterioso, in considerazione della rallentata eliminazione del mezzo di contrasto, e con altri fattori di rischio associati.

BIBLIOGRAFIA

1. Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD, et al (2014) Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:448–456. <https://doi.org/10.2215/CJN.02440213>
2. McCullough P, Ng CS, Ryan M, et al (2021) Major Adverse Renal and Cardiovascular Events following Intra-Arterial Contrast Media Administration in Hospitalized Patients with Comorbid Conditions. *Cardiorenal Med* 11:193–199. <https://doi.org/10.1159/000517884>
3. Zhao F, Lei R, Yang S-K, et al (2019) Comparative effect of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media on the incidence of contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc* 19:38. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0224-6>
4. Nyman U, Almén T, Jacobsson B, Aspelin P (2012) Are intravenous injections of contrast media really less nephrotoxic than intra-arterial injections? *Eur Radiol* 22:1366–1371. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2371-4>
5. Neilan P, Urbine D (2019) A case of contrast-induced encephalopathy. *BMJ Case Rep* 12:. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229717>
6. Allison C, Sharma V, Park J, et al (2021) Contrast-Induced Encephalopathy after Cerebral Angiogram: A Case Series and Review of Literature. *Case Rep. Neurol.* 13:405–413. <https://doi.org/10.1159/000516062>
7. Donepudi B, Trottier S (2018) A Seizure and Hemiplegia following Contrast Exposure: Understanding Contrast-Induced Encephalopathy. *Case Rep. Med.* 2018:9278526. <https://doi.org/10.1155/2018/9278526>
8. Nie B, Cheng W-J, Li Y-F, et al (2008) A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 72:958–965. <https://doi.org/10.1002/ccd.21713>
9. Persson PB, Hansell P, Liss P (2005) Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 68:14–22. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00377.x>
10. Yu J, Dangas G (2011) Commentary: New insights into the risk factors of contrast-induced encephalopathy. *J Endovasc Ther an Off J Int Soc Endovasc Spec* 18:545–546. <https://doi.org/10.1583/11-3476C.1>
11. Yan J, Ramanathan V (2013) Severe encephalopathy following cerebral arteriogram in a patient with end-stage renal disease. *Semin Dial* 26:203–207. <https://doi.org/10.1111/sdi.12061>
12. Cristaldi PMF, Polistena A, Patassini M, et al (2021) Contrast-induced encephalopathy and permanent neurological deficit: A case report and literature review. *Surg. Neurol. Int.* 12:273. https://doi.org/10.25259/SNI_44_2021
13. Bansal S, Bansal R, Goyal MK, et al (2020) Clinical, Etiological and Imaging Profile of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Prospective and Follow-Up Study. *Ann Indian Acad Neurol* 23:182–188. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_379_18
14. Thomsen HS (2007) European Society of Urogenital Radiology guidelines on contrast media application. *Curr Opin Urol* 17:70–76. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e328011c96f>
15. Lorusso V, Taroni P, Alvino S, Spinazzi A (2001) Pharmacokinetics and safety of iomeprol in healthy volunteers and in patients with renal impairment or end-stage renal disease requiring hemodialysis. *Invest Radiol* 36:309–316. <https://doi.org/10.1097/00004424-200106000-00002>
16. Deray G (2006) Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney Int Suppl* S25-9. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000371>
17. Khwaja A (2012) KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 120:c179-84. <https://doi.org/10.1159/000339789>
18. Hiremath S, Kayibanda JF, Chow BJW, et al (2018) Drug discontinuation before contrast procedures and the effect on acute kidney injury and other clinical outcomes: a systematic review protocol. *Syst Rev* 7:34. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0701-1>
19. Needs CJ, Brooks PM (1985) Clinical pharmacokinetics of the salicylates. *Clin Pharmacokinet* 10:164–177. <https://doi.org/10.2165/00003088-198510020-00004>
20. D'Agati V (1996) Does aspirin cause acute or chronic renal failure in experimental animals and in humans? *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 28:S24-9. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90565-x](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90565-x)
21. Yen C-C, Sung S-F, Hsu Y-H (2018) Clinical presentations of contrast-induced encephalopathy in end-stage renal disease. *Intern. Med. J.* 48:604–605. <https://doi.org/10.1111/imj.13776>
22. Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GWJ, et al (2020) Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. *Neurocrit Care* 32:647–666. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-00959-7>
23. Matsubara N, Izumi T, Miyachi S, et al (2017) Contrast-induced Encephalopathy Following Embolization of Intracranial Aneurysms in

- Hemodialysis Patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 57:641–648.
<https://doi.org/10.2176/nmc.0a.2017-0132>
24. Meijer FJA, Steens SCA, Tuladhar AM, et al (2022) Contrast-induced encephalopathy-neuroimaging findings and clinical relevance. *Neuroradiology* 64:1265–1268.
<https://doi.org/10.1007/s00234-022-02930-z>
25. Şimşek EÇ, Ertürk E, Uçar R, et al (2019) Transient Contrast Neurotoxicity After Percutaneous Coronary Intervention Mimicking Subarachnoid Hemorrhage in a Patient With Chronic Kidney Disease. *Clin. Med. Insights. Case Rep.* 12:1179547619867671.
<https://doi.org/10.1177/1179547619867671>
26. Schindler R, Stahl C, Venz S, et al (2001) Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc* 16:1471–1474.
<https://doi.org/10.1093/ndt/16.7.1471>
27. Donnelly PK, Burwell N, McBurney A, et al (1992) Clearance of iopamidol, a non-ionic contrast medium, by CAPD in patients with end-stage renal failure. *Br J Radiol* 65:1108–1113.
<https://doi.org/10.1259/0007-1285-65-780-1108>

Nuove strategie terapeutiche nel trattamento dell'anemia nell'MRC: gli inibitori della prolil-idrossilasi del fattore ipossia-indotto

Articoli originali

Marco Taurisano¹, Paolo Protopapa², Silvia Barbarini², Andrea Mancini¹, Cosma Cortese³, Marcello Napoli²

1 UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Di Venere", Bari
2 UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce
3 UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Policlinico di Bari



Marco Taurisano

Corrispondenza a:

Marco Taurisano
UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Di Venere", Bari.
Via Ospedale di Venere 1 - 70131 Bari (BA)
Cell. +39 3801843301
E-mail: taurisanomarco@tiscali.it

ABSTRACT

Il link che intercorre tra malattia renale cronica e anemia è ormai noto da più di 180 anni impattando negativamente sulla qualità di vita, sul rischio cardiovascolare, sulla mortalità e sulla morbilità dei pazienti con malattia renale cronica (MRC). Tradizionalmente la gestione dell'anemia in corso di MRC si è basata sull'uso di terapia marziale di rimpiazzo, vitaminica e sull'uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi (erythropoiesis-stimulating agents ESAs). Negli ultimi anni, accanto a queste consolidate terapie, si sono affacciate nuove molecole note come inibitori della prolil-idrossilasi del fattore indotto dall'ipossia (HIF-PHIs). Il meccanismo d'azione si esplica mediante un'incrementata attività trascrizionale del gene HIF con aumento della produzione di eritropoietina. I farmaci attualmente prodotti sono rappresentati dal roxadustat, daprodustat, vadadustat, molidustat, desidustat, ed enarodustat; tra questi solo il roxadustat è attualmente approvato e utilizzabile in Italia. La possibilità di assunzione per via orale, l'attività pleiotropica sul metabolismo marziale e lipidico e la non inferiorità rispetto alle eritropoietine rendono questi farmaci una valida alternativa nell'armamentario del nefrologo per il trattamento dell'anemia associata a malattia renale cronica.

PAROLE CHIAVE: MRC, anemia, eritropoietina, HIF, roxadustat

Introduzione

Il link che intercorre tra malattia renale cronica (MRC) e anemia è ormai noto da più di 180 anni [1]. La Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) definisce l'anemia come la presenza di valori di emoglobina sierica (Hb) < 13,0 g/dl per gli uomini e < 12,0 g/dl per le donne non in stato di gravidanza.

Ad oggi è ormai consolidato come al progredire della malattia renale incrementi anche la prevalenza di anemia, condizione che impatta negativamente sulla qualità di vita, sul rischio cardiovascolare, sulla mortalità e sulla morbilità di pazienti già con rischio aumentato per tutte queste condizioni [2–4].

L'anemia associata a malattia renale cronica è determinata da differenti meccanismi patogenetici. Oltre alla diminuita capacità del rene di produrre l'eritropoietina (EPO), si è visto come l'attività delle tossine uremiche sia capace di inibire i meccanismi deputati all'eritropoiesi e diminuire la sopravvivenza degli eritrociti. Accanto a questi meccanismi si aggiungono le alterazioni del metabolismo marziale, dove l'eccesso di epcidina risulta il principale attore impattando negativamente sull'assorbimento dietetico del ferro e sulla mobilizzazione dei suoi depositi corporei [5].

Tradizionalmente la gestione dell'anemia in corso di MRC si è basata sull'uso di terapia marziale di rimpiazzo e sull'uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi (erythropoiesis-stimulating agents, ESAs) [6–8]. È proprio da questi ultimi agenti che, a partire dagli anni '80, i pazienti hanno avuto il maggior beneficio tramite una riduzione dei sintomi relativi all'astenia e la liberazione dalla dipendenza di emotrasfusioni e delle correlate complicanze, tra cui sovraccarico marziale, infezioni e sensibilizzazioni che potenzialmente inficiavano le possibilità di trapianto. Secondo le principali linee guida, in pazienti con MRC, la presenza di valori di emoglobina compresi tra 9-10 g/dl necessita di correzione mediante la somministrazione di eritropoietine, fino al raggiungimento i valori compresi tra 11-12 g/dl, con una personalizzazione della terapia a seconda dei casi [2].

Se da un lato i benefici derivanti da tali terapie sono molteplici, bisogna considerare la presenza di effetti avversi. I pazienti sottoposti a terapia con ESAs presentano un aumentato rischio di ipertensione, convulsioni e coagulazione dell'accesso vascolare per emodialisi [9, 10]. Inoltre, gli ESAs non si sono dimostrati efficaci nel ridurre gli eventi avversi correlati all'anemia (mortalità, eventi cardiovascolari non fatali, ipertrofia ventricolare sinistra e progressione della malattia renale) in studi prospettici controllati e randomizzati [11–13].

Recenti studi in pazienti affetti da CKD in emodialisi e pre-dialisi dimostrano un aumento del rischio di morte, di eventi avversi cardiovascolari ed ictus [14, 15]. Infine, questi agenti sono stati associati a progressione di malattie maligne e a morte in pazienti affetti da neoplasia [16].

La terapia marziale si colloca accanto alla terapia con ESAs nel trattamento dell'anemia secondaria a CKD. Il ferro è fondamentale non solo per implementare i depositi, ma anche per rendere più efficace l'azione degli ESAs [17, 18].

La progressiva riduzione di efficacia degli ESAs parallelamente alle preoccupazioni relative ai potenziali eventi avversi di questi farmaci, hanno progressivamente portato allo sviluppo di nuovi farmaci che presentassero una migliore sicurezza generale e cardiovascolare, superando l'iporeattività degli ESAs associata all'infiammazione.

Tra i nuovi approcci terapeutici compaiono gli inibitori del *dominio proil idrossilasi del fattore inducibile da ipossia* (HIF-PHIs).

Meccanismo molecolare e farmacodinamica

I fattori indotti dall'ipossia (Hypoxia-inducible factors – HIFs) sono dei fattori di trascrizione regolati dalla quantità di ossigeno presente nell'ambiente cellulare. Il fattore HIF fu originariamente identificato nel 1991 da Semenza e collaboratori [19]. HIF è costituito da una subunità α sensibile all'ossigeno e da una subunità β , formando una struttura etero dimerica [20]. In condizioni di normoossigenazione cellulare, la subunità α di HIF viene idrossilata da una prolil-idrossilasi (PHD) con conseguente ubiquitinazione da parte della E3 ubiquitina ligasi (processo facilitato dal legame con la proteina di Von Hippel-Lindau (VHL)) e successiva degradazione proteasomica. In condizioni di ipossia, invece, l'attività di PHD è ridotta e ciò consente la sopravvivenza e la traslocazione nucleare di HIF α dopo la sua dimerizzazione con la subunità β [21] determinando l'attivazione trascrizionale genetica. Sono stati identificati tre distinti sottotipi di HIF- α : HIF-1 α , HIF-2 α e HIF-3 α . HIF-1 α è espresso in quasi tutte le cellule e la sua attività nucleare determina la trascrizione di numerosi geni coinvolti nel metabolismo energetico, glucidico e marziale, nell'angiogenesi e nell'infiammazione [22]. HIF-2 α è principalmente espresso da cellule simil-fibroblastiche presenti nell'interstizio renale e dalle cellule endoteliali, anche se studi successivi hanno dimostrato la sua espressione negli epatociti, cardiomiociti, pneumociti e cellule gliali [23, 24]. Esso è principalmente coinvolto nella regolazione della produzione di eritropoietina (EPO) e nel trasporto marziale [25]. La funzione del sottotipo HIF-3 α non è nota, ma si pensa possa essere coinvolta nella regolazione dell'espressione genica degli altri due sottotipi [23]. Mentre il rene rappresenta la principale fonte fisiologica di produzione di EPO nell'età adulta, il fegato risulta essere il sito principale di sintesi durante lo sviluppo embrionale. In ogni caso, nell'adulto, il fegato mantiene la sua capacità di sintesi in risposta ad una moderata o severa ipossia o in caso di attivazione farmacologica del fattore HIF [26]. Infatti, similmente al rene, il fegato risponde in presenza di ipossia severa incrementando il numero di epatociti EPO secernenti localizzati attorno alle vene centrali [27]. Va inoltre considerato come l'espressione di mRNA per EPO è stata riscontrata anche nelle cellule cerebrali, polmonari, cardiache, nel midollo emopoietico, nella milza e nel tratto riproduttivo [28]. Da quanto suddetto, la capacità dei farmaci che vengono qua descritti di determinare una correzione dei valori di emoglobina nel paziente con malattia renale cronica è legata all'inibizione delle prolil-idrossilasi (PHD) che, non potendo determinare l'ubiquitinazione e conseguentemente la degradazione del fattore HIF, fa sì che quest'ultimo possa traslocare nel nucleo ed avviare i processi trascrizionali descritti (Figura 1).

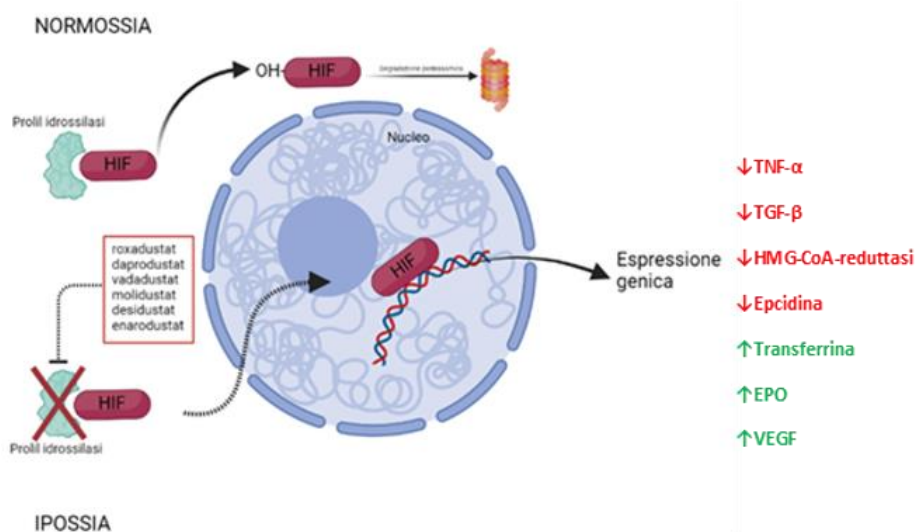


Figura 1. In questa figura è rappresentata la regolazione del fattore HIF in condizioni di normossia e ipossia, modulata dall'azione dei farmaci inibitori la prolil idrossilasi (PH) coinvolta nella degradazione proteasomica del fattore nucleare di trascrizione HIF.

In tal modo si genera un'incrementata produzione di EPO che a livello midollare determinerà lo stimolo all'eritropoiesi. Dagli studi effettuati, l'attività di tali farmaci, però, non si limita solo all'incremento dell'EPO. L'azione sul fegato garantisce anche una soppressione dell'epcidina, un'aumentata espressione di ceruloplasmina, transferrina e recettori della transferrina, con incremento dell'assorbimento e biodisponibilità del ferro [29–32], effetto sinergico con l'incremento dell'EPO nel correggere l'anemia in pazienti con MRC che, com'è noto, presentano uno stato infiammatorio cronico con carenza marziale cronica e frequente resistenza alla terapia con EPO [33].

Allo stato attuale sono disponibili diverse molecole inibitrici della prolil-idrossilasi del fattore ipossia indotto per il trattamento dell'anemia nel paziente con MRC dipendente o non dipendente da emodialisi. Tra queste si annoverano: roxadustat, daprodustat, vadadustat, molidustat, desidustat ed enarodustat. Il roxadustat ha ricevuto l'approvazione dalla EMA e dall'AIFA nel 2021, mentre l'FDA ha approvato il daprodustat nei primi giorni del febbraio 2023.

Farmacocinetica

Questi farmaci vengono assunti per via orale, il loro assorbimento è indipendente dalla presenza di cibo, ma può essere limitato dalla presenza di chelanti a scambio ionico. Dopo l'assorbimento subiscono un metabolismo di primo passaggio a livello epatico ad opera del citocromo P-450 e della uridina difosfato glucuronil transferasi. Il metabolita attivo circola nel plasma legato per il 99% a proteine plasmatiche per cui la sua biodisponibilità non è influenzata dal trattamento emodialitico.

L'eliminazione avviene con urine e feci in massima parte come metaboliti, in minima parte come farmaco non modificato [34].

Effetti collaterali

Al pari degli ESAs, anche gli HIF-PHIs possono presentare potenziali eventi avversi dipendenti da dose e farmacocinetica.

Poiché i fattori responsabili della produzione di eritropoietina sono altamente sensibili all'ipossia rispetto ad altri bersagli HIF (quali ad esempio il VEGF) [35], gli HIF-PHIs sono in grado di ottenere effetti pro-eritropoietici a dosi che non elicitano un più ampio spettro di risposte di HIF nei pazienti con CKD, compresa la stimolazione di pathway VEGF-dipendenti [36].

Gli eventi avversi gravi (SAE), riportati negli studi di fase 3, non sono stati considerati correlati al farmaco e rientrano nell'intervallo delle frequenze attese di SAE nei pazienti con CKD.

Tuttavia, le informazioni sulla prescrizione della Japanese Pharmaceutical and Medical Devices Agency includono un avviso di sicurezza relativo al rischio potenziale di tromboembolia, infarto cerebrale e miocardico, embolia polmonare e trombosi venosa profonda e degli accessi vascolari con HIF-PHIs [37]. Una maggiore incidenza di eventi tromboembolici (11,3% vs. 3,9%) è stata riportata con roxadustat rispetto a darbepoietina alfa nell'analisi di sicurezza degli studi aggregati di fase 3 nei pazienti in emodialisi [37].

I dati preliminari di 3 studi con roxadustat in pazienti dializzati non hanno riportato alcun aumento del rischio di mortalità per tutte le cause e per roxadustat rispetto a epoetina alfa, mentre il rischio insufficienza cardiaca o angina instabile, che richiede ospedalizzazione, è stato significativamente ridotto per roxadustat vs epoietin alfa [38]. Questo potrebbe essere dovuto ai potenziali effetti pleiotropici da parte di HIF-PHIs quali roxadustat e daprodustat che si sono dimostrati in grado di ridurre i livelli sierici di colesterolo totale, LDL e trigliceridi [39–41]. L'effetto ipolipemizzante

potrebbe essere spiegato dall'aumento dell'assorbimento HIF-dipendente delle lipoproteine e dalla riduzione della sintesi del colesterolo attraverso una maggiore degradazione della 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA reduttasi [42, 43].

L'iperkaliemia è un evento avverso segnalato frequentemente con roxadustat negli studi cinesi di fase 3 sia nei pazienti con CKD non dipendenti da dialisi (NDD-CKD) che in quelli in trattamento emodialitico (DD-CKD) [44–47] e in studi di fase 2 in pazienti trattati con altri HIF-PHIs [48, 49]. Un ulteriore evento avverso segnalato in pazienti in terapia con roxadustat non in dialisi è l'acidosi metabolica, sebbene i meccanismi alla base non siano chiari, riportata nel 12% dei casi [45]. Vi sono poi da prendere in considerazione potenziali eventi avversi correlati agli effetti pro-angiogenici degli HIF-PHIs. In particolare, in pazienti con retinopatia vascolare [48], non vi è stato alcun aumento nell'incidenza di emorragia retinica, edema maculare o cambiamenti nella pressione intraoculare o nell'acuità visiva negli studi clinici con roxadustat o daprodustat [49, 50].

Poiché l'attivazione dell'HIF è evidente in molti tumori (soprattutto quando, in crescita, sperimentano l'ipossia e cooptano la via dell'HIF per l'adattamento metabolico e l'angiogenesi) sono state avanzate preoccupazioni relative alle capacità di questi prodotti di promuovere la crescita tumorale o facilitare le metastasi [51]. Tuttavia, ad oggi, gli studi sugli animali non hanno mostrato alcuna evidenza che l'esposizione prolungata agli HIF-PHI sia pro-oncogenica [52, 53]. A tal proposito sono necessarie osservazioni a lungo termine nell'uomo ed attualmente non ne è raccomandato l'uso in pazienti con storia di neoplasia a causa dell'esclusione negli studi effettuati di pazienti con neoplasie maligne attive o in anamnesi più recente di 2-5 anni.

Altre preoccupazioni includono il potenziale rischio di ipertensione arteriosa polmonare (poiché l'attivazione di HIF aumenta il tono vascolare nelle arterie polmonari [54, 55], eventi tromboembolici che sono stati osservati in pazienti con policitemia di Chuvash [56–58], promozione della crescita delle cisti renali [56], eventi avversi sul metabolismo del glucosio e del fegato [59] e gli eventi avversi sulle calcificazioni vascolari e sui livelli dell'FGF23 [60, 61].

Trial e risultati

Roxadustat

Molteplici sono gli studi che hanno valutato l'efficacia ed il profilo di roxadustat sia in pazienti con malattia renale cronica non dipendenti da dialisi (NDD-CKD) che in pazienti dialisi-dipendenti o incipienti (DD-CKD, ID-CKD), ESA naive o già in trattamento con ESAs.

Nel 2019 Chen N. e collaboratori hanno pubblicato i risultati di due trial clinici condotti in Cina. In uno si valutava l'efficacia in 154 pazienti con MRC non in trattamento dialitico, randomizzati 2:1 a ricevere il farmaco o placebo. Nel gruppo trattamento si osservava un incremento di emoglobina di 1,9 g/dl a differenza del gruppo placebo in cui si osservava una riduzione di 0,4 g/dl. Inoltre, nel gruppo trattato si riducevano significativamente anche i livelli di epcidina e colesterolo [62]. Nel secondo trial invece gli autori hanno avviato terapia con roxadustat in pazienti in trattamento dialitico che da sei mesi effettuavano terapia con epoietina alfa e li hanno confrontati con un gruppo di pazienti che proseguivano terapia con EPO. In questo studio si evidenziava la non inferiorità del roxadustat rispetto all'epoietina alfa nel mantenere valori di emoglobina a target. Paragonato ad epoietina alfa, roxadustat determinava un incremento del valore di transferrina, una stabilità della sideremia ed un minor calo della saturazione della transferrina. In ultimo la riduzione del colesterolo e dell'epcidina era maggiore nel gruppo trattato con roxadustat [63].

Una pooled analysis su studi che hanno coinvolto pazienti in trattamento emodialitico in terapia con ESA randomizzati a proseguire EPO o assumere roxadustat (ROCKIES, PYRENEES, SIERRAS,

HIMALAYAS) ha mostrato come roxadustat non sia inferiore all'eritropoietina nel correggere e mantenere i valori di emoglobina con profilo di sicurezza cardiovascolare simile [64].

Una pooled analysis riguardante gli studi ALPS, ANDES, OLYMPUS, in pazienti con MRC, non in trattamento emodialitico, randomizzati a ricevere roxadustat o placebo, ha evidenziato come il primo sia più efficace del placebo nell'incrementare i valori di emoglobina, con minore frequenza di trasfusioni e con stesso profilo di sicurezza o eventi avversi [65].

Nel 2021 Barratt J. e collaboratori hanno confrontato roxadustat con darbepoietina alfa in uno studio di non inferiorità che ha coinvolto 616 pazienti con MRC non in dialisi (DOLOMITES trial) [66]. I risultati mostravano come roxadustat avesse la stessa capacità della darbepoietina nel mantenere stabile i valori di emoglobina per 104 settimane. Nel 2022 Fishbane e collaboratori in un trial su 2133 pazienti in trattamento dialitico riscontravano una capacità di roxadustat di incrementare i valori di emoglobina con stessa incidenza di eventi avversi quando paragonato ad epoietina alfa (ROCKIES study) [67].

Daprodustat

Anche per questo farmaco vari sono i trial in letteratura che hanno analizzato, in confronto con le molecole di eritropoietina più comunemente usate nella pratica clinica, la capacità di controllare nel tempo i valori di emoglobina e gli eventi avversi correlati.

Sono stati disegnati ed effettuati due trial clinici i cui risultati sono stati pubblicati nel 2021 (ASCEND-D ed ASCEND-ND trial) che si sono rivolti a pazienti in trattamento dialitico e non in trattamento dialitico (MRC G3-G5) rispettivamente.

Nel primo trial venivano randomizzati 2964 pazienti in trattamento dialitico sostitutivo a ricevere daprodustat o ESAs (epoietina alfa in pazienti in trattamento emodialitico, darbepoietina alfa in pazienti in trattamento peritoneo dialitico) per 52 settimane. I valori medi di emoglobina, la somministrazione di ferro endovenoso, gli effetti sulla pressione arteriosa e gli eventi avversi, non differivano nei due gruppi di trattamento [68].

Nel trial ASCEND-ND, che ha arruolato quasi 4000 partecipanti, sono stati randomizzati pazienti con MRC non in trattamento emodialitico e in terapia con eritropoietine, a ricevere daprodustat o darbepoietina alfa. I risultati derivanti dall'indagine garantivano il mantenimento dei valori di emoglobina in entrambi i gruppi con stessi eventi avversi [69].

Nel 2022 è stata pubblicata una metanalisi coinvolgente 8 dei principali trial clinici indaganti daprodustat e 8245 pazienti. I risultati mostrano che, in comparazione con ESAs, daprodustat mantiene la stessa efficacia nell'incrementare i valori di emoglobina, riduce in misura maggiore i livelli di epidina e gli eventi cardiovascolari maggiori [70].

Vadadustat

I due trial clinici principali che hanno valutato vadadustat come farmaco in grado di mantenere adeguati valori di emoglobina sono stati PRO2TECT e INNO2VATE, rivolti rispettivamente a pazienti con malattia renale cronica in trattamento conservativo ed emodialitico.

Il PRO2TECT ha comparato vadadustat con darbepoietina alfa in pazienti con MRC non in dialisi in due gruppi diversi: quelli con valori di emoglobina inferiori a 10 g/dl, non in terapia con EPO, e quelli con valori di emoglobina compresi tra 8 g/dl e 11 g/dl, in terapia con EPO.

In questi due gruppi i rispettivi 1751 e 1725 pazienti sono stati randomizzati a ricevere vadadustat o darbepoietina alfa. Dopo 52 settimane di follow-up i risultati ottenuti mostravano come vadadustat, comparato a darbepoietina alfa, raggiungeva il pre-specificato criterio di non inferiorità per

l'efficacia sull'incremento dell'emoglobina, ma non su quello della sicurezza cardiovascolare, mostrando cioè un numero maggiore di eventi cardiovascolari nel gruppo di trattati con vadadustat [71].

Il trial INNO2VATE è stato eseguito su 3923 pazienti con MRC dipendenti da dialisi, randomizzati a ricevere vadadustat o darbepoetina alfa. In entrambi i gruppi sono stati valutati oltre all'efficacia di controllare i valori di emoglobina, anche gli eventi avversi cardiovascolari. Gli autori concludevano che il vadadustat non risultava essere inferiore alla darbepoietina alfa nel correggere e mantenere la concentrazione emoglobinica, con stesso profilo di sicurezza cardiovascolare [72].

Nel 2022 sono stati pubblicati i risultati di una metanalisi che ha incluso 4 trial randomizzati riguardanti la comparazione tra vadadustat e placebo e 6 trial randomizzati di confronto con eritropoietine per un totale di 8438 partecipanti. In questo lavoro si evidenziava come vadadustat rispetto ai gruppi placebo determinava un incremento dell'emoglobina, comparato con placebo e darbepoietina alfa determinava una riduzione dell'epcidina e della ferritina con aumentata capacità ferro legante. L'uso del vadadustat era invece correlato ad un maggior tasso di effetti avversi lievi-moderati come diarrea e nausea, ma non incrementava il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e mortalità per tutte le cause [73].

Molidustat

Questo farmaco è stato testato come gli altri appartenenti alla classe in pazienti con MRC avanzata sia in trattamento dialitico che conservativo, sia in pazienti già in trattamento con eritropoietine, che naïve.

Il trial DIALOGUE comprendeva delle sottosezioni in cui molidustat veniva confrontato con placebo (in pazienti naïve per ESAs), oppure dopo sospensione della precedente terapia con epoietina alfa o darbepoietina alfa (DIALOGUE 1, 2, 4 rispettivamente) [74].

Il MIYABI program ha comparato l'efficacia del molidustat rispetto alla darbepoietina alfa in pazienti in trattamento emodialitico e già in terapia con EPO con un follow-up di 52 settimane [75].

In questi trial si dimostrava la non inferiorità di molidustat rispetto alla terapia standard eritropoietinica, la capacità di correggere l'anemia in pazienti naïve, con profili di tossicità non dissimili.

Desidustat

I due trial principali di investigazione sono stati il DRAEM-D [76] in pazienti con MRC in trattamento emodialitico ed il DREAM-ND [77], in pazienti MRC non in dialisi. Nel primo, sia pazienti in trattamento con EPO che naïve con livelli di emoglobina tra 8 ed 11 g/dl venivano randomizzati a ricevere desidustat o epoietina alfa. Nel secondo invece, pazienti con MRC in trattamento conservativo, con valori di emoglobina tra 7 e 10 g/dl, venivano randomizzati a ricevere desidustat o darbepoietina alfa.

In entrambi i trial si osservava una non inferiorità del desidustat rispetto alla terapia con EPO nel mantenere costanti i valori di emoglobina durante il follow-up, con un maggior tasso di responder nei gruppi desidustat. Nel secondo trial, inoltre si osservavano valori significativamente più bassi di epcidina e LDL nei pazienti trattati con desidustat.

Enarodustat

I trial SYMPHONY-ND [30] e SYMPHONY-HD [78] hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità di enarodustat in due corti di popolazioni giapponesi rispettivamente in MRC conservativa ed in trattamento emodialitico.

Il SYMPHONY-ND ha randomizzato una popolazione di pazienti naïve per ESAs 1:1 ad assumere enarodustat o darbepoietina alfa con follow-up di 24 settimane. Il SYMPHONY-HD condotto su pazienti in emodialisi periodica ha randomizzato 1:1 a ricevere enarodustat o darbepoietina alfa, con follow-up di 24 settimane. In entrambi gli studi si dimostrava la non inferiorità di enarodustat a correggere e mantenere i livelli di emoglobina quando confrontato a darbepoietina alfa, con un profilo di tossicità non differente, con l'aggiunta capacità di migliorare l'assetto marziale [79, 80].

Roxadustat: attuali linee guida in Italia

Attualmente, in Italia, l'unica molecola disponibile è il roxadustat. In commercio sono presenti compresse da 20, 50, 70, 100 e 150 mg. La somministrazione deve essere fatta tre volte a settimana, in giorni non consecutivi, indipendentemente dall'assunzione di cibo. Per i pazienti che non assumono eritropoietine, la dose iniziale è di 70 mg 3 volte a settimana per pazienti con peso inferiore ai 100 kg, 100 mg per pazienti con peso maggiore di 100 kg. La dose può essere incrementata fino a 400 mg 3 volte a settimana (in pazienti in trattamento emodialitico) o 300 mg 3 volte a settimana (in pazienti non in dialisi), con controllo dell'emocromo ogni 2 settimane fino al raggiungimento dei valori target e successivamente ogni 4 settimane.

Nei pazienti in trattamento con eritropoietine è disponibile una tabella (Tabella 1) di conversione che permette di evitare un periodo di wash out per la terapia eritropoietinica, facendo assumere la prima compressa di roxadustat al posto della successiva dose di eritropoietina. Per i pazienti in trattamento emodialitico non è necessario un aggiustamento della dose del farmaco [81].

In attesa di nuove evidenze, come avviene per la ormai consolidata terapia con eritropoietine, per valori di emoglobina al di sotto di 9 g/dl si dovrebbe avviare terapia con HIF-PHIs, con raggiungimento di valori di mantenimento tra 11-12 g/dl.

È da considerare inoltre che, in caso di compromissione epatica è consigliato di dimezzare la dose in caso di compromissione moderata (Child Pugh-B) e di evitare la somministrazione in caso di compromissione severa (Child Pugh-C).

Dose di darbepoietina alfa endovenosa o sottocutanea (microgrammi/settimana)	Dose di epoietina endovenosa o sottocutanea (UI/settimana)	Dose di metossipoietylenglicole-epoietina beta endovenosa o sottocutanea (microgrammi/mese)	Dose di roxadustat (milligrammi tre volte a settimana)
Meno di 25	Meno di 5000	Meno di 80	70
Da 25 a meno di 40	Da 5000 fino ad 8000	Da 80 fino a 120 inclusi	100
Da 40 fino ad 80 inclusi	Da più di 8000 fino a 16000 incluse	Da più di 120 fino a 200 inclusi	150
Più di 80	Più di 16000	Più di 200	200

In questa tabella sono riportati i dosaggi e lo schema terapeutico nel passaggio da ESA a roxadustat

Tabella 1. Dosi iniziali di roxadustat da assumere tre volte alla settimana nei pazienti che passano da un ESA a roxadustat.

Dagli studi effettuati si è visto come alcuni chelanti del fosforo quali acetato di calcio e sevelamer carbonato riducono la biodisponibilità della molecola, per tanto roxadustat deve essere assunto almeno un'ora dopo l'assunzione di tali chelanti. Per il lantanio carbonato invece non si sono osservate interazioni significative. Inoltre, roxadustat può determinare un incremento delle concentrazioni sieriche delle statine per cui, in caso di co-somministrazione è necessario valutare la possibilità di ridurre il dosaggio della stessa.

Conclusioni

Questa nuova classe di farmaci, utili al trattamento dell'anemia correlata a malattia renale cronica, dai numerosi studi eseguiti si è dimostrata non inferiore rispetto alla terapia standard con eritropoietine nel correggere e mantenere i valori di emoglobina in pazienti con malattia renale cronica, e potrebbe garantire, nel prossimo futuro, un'alternativa terapeutica. Un punto di forza di queste nuove molecole è rappresentato dagli effetti pleiotropici sul metabolismo lipidico e marziale. Com'è noto i pazienti con malattia renale cronica, a causa di uno stato infiammatorio cronico possono presentare alterazioni del normale metabolismo marziale con difficoltà al trattamento dell'anemia con l'eritropoietina. I farmaci HIF-PHIs grazie alla modulazione genica, determinando una soppressione dell'epcidina, un'aumentata espressione di ceruloplasmina, transferrina e recettori della transferrina, facilitano l'assorbimento e la biodisponibilità del ferro. Tale meccanismo potrebbe rendere tali molecole una valida opzione terapeutica alle anemie difficili da trattare a causa della flogosi [82, 83].

Altro vantaggio nell'utilizzo di queste nuove molecole risulta legato alla possibilità di una produzione più "fisiologica" dell'EPO endogena se confrontata ad una possibile disponibilità "sovrafisiologica" di eritropoietina ricombinante esogena necessaria per correggere l'anemia. Questo determinerebbe un minore feed-back negativo endocrino sugli organi eritropoietici con minori effetti collaterali, in particolar modo cardio-vascolari, rispetto alla classica terapia con eritropoietina che, in alcuni casi, per fenomeni di resistenza, necessita incrementi del dosaggio, esponendo il paziente a un maggior rischio di eventi avversi con valori di emoglobina a target [84, 85].

Presentando un buon profilo di sicurezza e limitati effetti avversi, con l'utilizzo su larga scala si potrà in futuro confermare queste iniziali evidenze, ma senza dubbio, questi farmaci andranno ad arricchire l'armamentario farmacologico del nefrologo.

BIBLIOGRAFIA

1. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease, Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. *Med Chir Rev*. 1836 Jul 1;25(49):23-35. PMID: 29918407; PMCID: PMC5093576
2. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2006 May;47(5 Suppl 3):S11-145. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.03.010>
3. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS ONE*. 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084943>
4. Inker LA, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Cirillo M, Collins JF, et al. Relationship of estimated GFR and albuminuria to concurrent laboratory abnormalities: an individual participant data meta-analysis in a global consortium. *Am J Kidney Dis*. 2019. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.08.013>
5. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct 23. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111078>
6. Coyne DW, Goldsmith D, Macdougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2011. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.09.002>
7. Wong MMY, Tu C, Li Y, Perlman RL, Pecoits-Filho R, Lopes AA, et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease stages 3–5 ND patients in the chronic kidney disease outcomes and practice patterns study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J*. 2019. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz091>
8. KDIGO: summary of recommendation statements. *Kidney Int Suppl* 2011. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.41>
9. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int*. 1989. <https://doi.org/10.1038/ki.1989.18>
10. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*. 1986 Nov 22;2(8517):1175-8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)92192-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)92192-6)
11. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med*. 1987 Jan 8;316(2):73-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM198701083160203>
12. Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Jun; 30(6):1037-1048. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018101007>
13. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R. TREAT Investigators: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907845>
14. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, Patel UD, Singh AK. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int*. 2008 Sep. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.295>
15. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, de Zeeuw D, Ivanovich P, Levey AS, Parfrey P, Remuzzi G, Singh AK, Toto R, Huang F, Rossert J, McMurray JJ, Pfeffer MA. Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators: Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005109>
16. Bennett CL, Becker PS, Kraut EH, Samaras AT, West DP. Intersecting guidelines: Administering erythropoiesis-stimulating agents to chronic kidney disease patients with cancer. *Semin Dial*. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00524.x>
17. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, Rizkala AR; DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Mar;18(3):975-84. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006091034>
18. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, Rizkala AR; DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Mar;18(3):975-84. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006091034>
19. Semenza GL, Neifelt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Jul 1;88(13):5680-4. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.13.5680>
20. Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein

- stability and biological functions. *Exp Mol Med*. 2004 Feb 29;36(1):1-12. <https://doi.org/10.1038/emm.2004.1>
21. Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions. *Exp Mol Med*. 2004 Feb 29;36(1):1-12. <https://doi.org/10.1038/emm.2004.1>
 22. Semenza, G. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cel*. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
 23. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 Aug;291(2):F271-81. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2006>
 24. Haase, V. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev*. 2012; 27 (1), 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.12.003>
 25. Hara, S., Hamada, J., Kobayashi, C., Kondo, Y., and Imura, N. Expression and characterization of hypoxia-inducible factor (HIF)-3alpha in human kidney: Suppression of HIF-mediated gene expression by HIF-3alpha. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2012; 287 (4), 808–813. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5659>
 26. Kapitsinou PP, Liu Q, Unger TL, Rha J, Davidoff O, Keith B, Epstein JA, Moores SL, Erickson-Miller CL, Haase VH. Hepatic HIF-2 regulates erythropoietic responses to hypoxia in renal anemia. *Blood*. 2010 Oct 21;116(16):3039-48. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270322>
 27. Obara N, Suzuki N, Kim K, Nagasawa T, Imagawa S, Yamamoto M. Repression via the GATA box is essential for tissue-specific erythropoietin gene expression. *Blood*. 2008 May 15;111(10):5223-32. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-115857>
 28. Fried W, Kilbridge T, Krantz S, McDonald TP, Lange RD. Studies on extrarenal erythropoietin. *J Lab Clin Med* 1969; 73:244–8. PMID: 5764021
 29. Ogawa, C., Tsuchiya, K., Tomosugi, N., and Maeda, K. A hypoxia inducible factor stabilizer improves hematopoiesis and iron metabolism early after administration to treat anemia in hemodialysis patients. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21197153>
 30. Rolfs A, Kvietikova I, Gassmann M, Wenger RH. Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1. *J Biol Chem*. 1997 Aug 8;272(32):20055-62. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.32.20055>
 31. Bianchi L, Tacchini L, Cairo G. HIF-1-mediated activation of transferrin receptor gene transcription by iron chelation. *Nucleic Acids Res*. 1999 Nov 1;27(21):4223-7. <https://doi.org/10.1093/nar/27.21.4223>
 32. Tacchini L, Bianchi L, Bernelli-Zazzera A, Cairo G. Transferrin receptor induction by hypoxia. HIF-1-mediated transcriptional activation and cell-specific post-transcriptional regulation. *J Biol Chem*. 1999 Aug 20;274(34):24142-6. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.34.24142>
 33. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Olszewski R, Rysz J. The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 22; 21(3):725. <https://doi.org/10.3390/ijms21030725>
 34. Czock D, Keller F. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Roxadustat. *Clin Pharmacokinet*. 2022 Mar; 61(3):347-362. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01095-x>
 35. Sandner P, Gess B, Wolf K, Kurtz A. Divergent regulation of vascular endothelial growth factor and of erythropoietin gene expression in vivo. *Pflugers Arch*. 1996 Apr;431(6):905-12. <https://doi.org/10.1007/s004240050084>
 36. Seeley TW, Sternlicht MD, Klaus SJ, Neff TB, Liu DY. Induction of erythropoiesis by hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors without promotion of tumor initiation, progression, or metastasis in a VEGF-sensitive model of spontaneous breast cancer. *Hypoxia (Auckl)*. 2017 Mar 10;5:1-9. <https://doi.org/10.2147/HP.S130526>
 37. PMDA Japanese Pharmaceutical and Medical Devices Agency report on roxadustat. <https://www.pmda.go.jp/files/000234811.pdf>
 38. Provenzano R, Szczech L, Leong R, Saikali KG, Zhong M, Lee TT, Little DJ, Houser MT, Frison L, Houghton J, Neff TB. Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Non-Dialysis-Dependent CKD: Pooled Results of Three Randomized Clinical Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug;16(8):1190-1200. <https://doi.org/10.2215/CJN.16191020>
 39. Tsubakihara Y, Akizawa T, Nangaku M, Onoue T, Yonekawa T, Matsushita H, Endo Y, Cobitz A. A 24-Week Anemia Correction Study of Daprodustat in Japanese Dialysis Patients. *Ther Apher Dial*. 2020 Apr;24(2):108-114. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12962>
 40. Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C, Liang X, Jiang G, Liu Z, Li X, Zuo L, Luo L, Wang J, Zhao MH, Liu Z, Cai GY, Hao L, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu KP. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 12;381(11):1011-1022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901713>
 41. Akizawa T, Tsubakihara Y, Nangaku M, Endo Y, Nakajima H, Kohno T, Imai Y, Kawase N, Hara K, Lepore J, Cobitz A. Effects of Daprodustat, a Novel Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor on Anemia Management in Japanese Hemodialysis Subjects. *Am J Nephrol*. 2017;45(2):127-135. <https://doi.org/10.1159/000454818>
 42. Hwang S, Nguyen AD, Jo Y, Engelking LJ, Brugarolas J, DeBose-Boyd RA. Hypoxia-inducible factor 1 α activates insulin-induced gene 2 (Insig-2) transcription for degradation of

- 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase in the liver. *J Biol Chem.* 2017 Jun 2;292(22):9382-9393. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.788562>
43. Shen GM, Zhao YZ, Chen MT, Zhang FL, Liu XL, Wang Y, Liu CZ, Yu J, Zhang JW. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) promotes LDL and VLDL uptake through inducing VLDLR under hypoxia. *Biochem J.* 2012 Jan 15;441(2):675-83. <https://doi.org/10.1042/BJ20111377>
 44. Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C, Liang X, Jiang G, Liu Z, Li X, Zuo L, Luo L, Wang J, Zhao MH, Liu Z, Cai GY, Hao L, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu KP. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med.* 2019 Sep 12;381(11):1011-1022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901713>
 45. Chen N, Hao C, Peng X, Lin H, Yin A, Hao L, Tao Y, Liang X, Liu Z, Xing C, Chen J, Luo L, Zuo L, Liao Y, Liu BC, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu KP. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med.* 2019 Sep 12;381(11):1001-1010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813599>
 46. Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, Maroni BJ, Haase VH. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016 Nov;90(5):1115-1122. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.019>
 47. Meadowcroft AM, Cizman B, Holdstock L, Biswas N, Johnson BM, Jones D, Nossuli AK, Lepore JJ, Aarup M, Cobitz AR. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants on hemodialysis. *Clin Kidney J.* 2019 Feb;12(1):139-148. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy014>
 48. Lin M, Chen Y, Jin J, Hu Y, Zhou KK, Zhu M, Le YZ, Ge J, Johnson RS, Ma JX. Ischaemia-induced retinal neovascularisation and diabetic retinopathy in mice with conditional knockout of hypoxia-inducible factor-1 in retinal Müller cells. *Diabetologia.* 2011 Jun;54(6):1554-66. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2081-0>
 49. Akizawa T, Nangaku M, Yonekawa T, Okuda N, Kawamatsu S, Onoue T, Endo Y, Hara K, Cobitz AR. Efficacy and Safety of Daprodustat Compared with Darbepoetin Alfa in Japanese Hemodialysis Patients with Anemia: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Aug 7;15(8):1155-1165. <https://doi.org/10.2215/CJN.16011219>
 50. Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, Majikawa Y, Reusch M. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jul;31(7):1628-1639. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019060623>
 51. Chappell JC, Payne LB, Rathmell WK. Hypoxia, angiogenesis, and metabolism in the hereditary kidney cancers. *J Clin Invest.* 2019 Feb 1;129(2):442-451. <https://doi.org/10.1172/JCI120855>
 52. Beck J, Henschel C, Chou J, Lin A, Del Balzo U. Evaluation of the Carcinogenic Potential of Roxadustat (FG-4592), a Small Molecule Inhibitor of Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase in CD-1 Mice and Sprague Dawley Rats. *Int J Toxicol.* 2017 Nov/Dec;36(6):427-439. <https://doi.org/10.1177/1091581817737232>
 53. Adams DF, Watkins MS, Durette L, Laliberté J, Goulet F, Debien E, Frazier KS, Mellal N, Chen L, Shi W, Thomas R, Hu E. Carcinogenicity Assessment of Daprodustat (GSK1278863), a Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Prolyl Hydroxylase Inhibitor. *Toxicol Pathol.* 2020 Feb;48(2):362-378. <https://doi.org/10.1177/0192623319880445>
 54. Kapitsinou PP, Rajendran G, Astleford L, Michael M, Schonfeld MP, Fields T, Shay S, French JL, West J, Haase VH. The Endothelial Prolyl-4-Hydroxylase Domain 2/Hypoxia-Inducible Factor 2 Axis Regulates Pulmonary Artery Pressure in Mice. *Mol Cell Biol.* 2016 May 2;36(10):1584-94. <https://doi.org/10.1128/MCB.01055-15>
 55. Shimoda LA, Yun X, Sikka G. Revisiting the role of hypoxia-inducible factors in pulmonary hypertension. *Curr Opin Physiol.* 2019 Feb;7:33-40. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2018.12.003>
 56. Kaneko M, Minematsu T, Yoshida M, Nishijima Y, Noguchi H, Ohta Y, Nakagami G, Mori T, Sanada H. Compression-induced HIF-1 enhances thrombosis and PAI-1 expression in mouse skin. *Wound Repair Regen.* 2015 Sep;23(5):657-63. <https://doi.org/10.1111/wrr.12312>
 57. Gordeuk VR, Prchal JT. Vascular complications in Chuvash polycythemia. *Semin Thromb Hemost.* 2006 Apr;32(3):289-94. <https://doi.org/10.1055/s-2006-939441>
 58. Kraus A, Peters DJM, Klanke B, Weidemann A, Willam C, Schley G, Kunzelmann K, Eckardt KU, Buchholz B. HIF-1 α promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2018 Nov;94(5):887-899. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.06.008>
 59. Sanghani NS, Haase VH. Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019 Jul;26(4):253-266. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.04.004>
 60. Mokas S, Larivière R, Lamalice L, Gobeil S, Cornfield DN, Agharazii M, Richard DE. Hypoxia-inducible factor-1 plays a role in phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification. *Kidney Int.* 2016 Sep;90(3):598-609. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.05.020>

61. Flamme I, Ellinghaus P, Urrego D, Krüger T. FGF23 expression in rodents is directly induced via erythropoietin after inhibition of hypoxia inducible factor proline hydroxylase. *PLoS One*. 2017 Oct 26;12(10):e0186979. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186979>
62. Chen N, Hao C, Peng X, Lin H, Yin A, Hao L, Tao Y, Liang X, Liu Z, Xing C, Chen J, Luo L, Zuo L, Liao Y, Liu BC, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu KP. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 12;381(11):1001-1010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813599>
63. Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C, Liang X, Jiang G, Liu Z, Li X, Zuo L, Luo L, Wang J, Zhao MH, Liu Z, Cai GY, Hao L, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu KP. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 12; 381(11):1011-1022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901713>
64. Barratt J, Sulowicz W, Schömig M, Esposito C, Reusch M, Young J, Csiky B. Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat in Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. *Adv Ther*. 2021 Oct;38(10):5345-5360. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01903-7>
65. Provenzano R, Szczech L, Leong R, Saikali KG, Zhong M, Lee TT, Little DJ, Houser MT, Frison L, Houghton J, Neff TB. Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Non-Dialysis-Dependent CKD: Pooled Results of Three Randomized Clinical Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug;16(8):1190-1200. <https://doi.org/10.2215/CJN.16191020>
66. Barratt J, Andric B, Tataradze A, Schömig M, Reusch M, Valluri U, Mariat C. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Aug 27;36(9):1616-1628. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab191>
67. Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, Escudero ET, Rastogi A, Van BP, Frison L, Houser M, Pola M, Little DJ, Guzman N, Pergola PE. Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 ROCKIES Study. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Apr;33(4):850-866. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020111638>
68. Singh AK, Carroll K, Perkovic V, Solomon S, Jha V, Johansen KL, Lopes RD, Macdougall IC, Obrador GT, Waikar SS, Wanner C, Wheeler DC, Więcek A, Blackorby A, Cizman B, Cobitz AR, Davies R, Dole J, Kler L, Meadowcroft AM, Zhu X, McMurray JJV; ASCEND-D Study Group. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*. 2021 Dec 16; 385(25):2325-2335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113379>
69. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, Solomon S, Jha V, Johansen KL, Lopes RD, Macdougall IC, Obrador GT, Waikar SS, Wanner C, Wheeler DC, Więcek A, Blackorby A, Cizman B, Cobitz AR, Davies R, DiMino TL, Kler L, Meadowcroft AM, Taft L, Perkovic V; ASCEND-ND Study Group. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*. 2021 Dec 16; 385(25):2313-2324. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113380>
70. Fatima K, Ahmed W, Fatimi AS, Mahmud O, Mahar MU, Ali A, Aamir SR, Nasim MT, Islam MB, Maniya MT, Azim D, Marsia S, Almas T. Evaluating the safety and efficacy of daprodustat for anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 Dec; 78(12):1867-1875. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03395-y>
71. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, Agarwal R, Arnold S, Bako G, Block GA, Burke S, Castillo FP, Jardine AG, Khawaja Z, Koury MJ, Lewis EF, Lin T, Luo W, Maroni BJ, Matsushita K, McCullough PA, Parfrey PS, Roy-Chaudhury P, Sarnak MJ, Sharma A, Spinowitz B, Tseng C, Tumlin J, Vargo DL, Walters KA, Winkelmayr WC, Wittes J, Eckardt KU; PRO2TECT Study Group. Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD. *N Engl J Med*. 2021 Apr 29; 384(17):1589-1600. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035938>
72. Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, Awad A, Block GA, Bacci MR, Farag YMK, Fishbane S, Hubert H, Jardine A, Khawaja Z, Koury MJ, Maroni BJ, Matsushita K, McCullough PA, Lewis EF, Luo W, Parfrey PS, Pergola P, Sarnak MJ, Spinowitz B, Tumlin J, Vargo DL, Walters KA, Winkelmayr WC, Wittes J, Zwiech R, Chertow GM. Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med*. 2021 Apr 29; 384(17):1601-1612. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025956>
73. Xiong L, Zhang H, Guo Y, Song Y, Tao Y. Efficacy and Safety of Vadadustat for Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 18; 12:795214. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.795214>
74. Macdougall IC, Akizawa T, Berns JS, Bernhardt T, Krueger T. Effects of Molidustat in the Treatment of Anemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jan 7; 14(1):28-39. <https://doi.org/10.2215/CJN.02510218>
75. Akizawa T, Yamada T, Nobori K, Matsuda Y, Hayashi Y, Hayasaki T, Yamamoto H. Molidustat for Japanese Patients With Renal Anemia Receiving Dialysis. *Kidney Int Rep*. 2021 Jul 23; 6(10):2604-2616. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.07.015>

76. Gang S, Khetan P, Varade D, Chinta VR, Mavani S, Gupta U, Reddy SVK, Rajanna S, Jeloka T, Ruhela V, Kansagra K, Kanani P, Bhatt J, Zala K; Study Investigator Group. Desidustat in Anemia due to Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Phase 3 Study (DREAM-D). *Am J Nephrol.* 2022; 53(5):343-351. <https://doi.org/10.1159/000523949>
77. Agrawal D, Varade D, Shah H, Nazar A, Krishnan J, Shukla V, Ramakrishna C, Bandara Galahitiyawa MC, Mavani SB, Rajanna S, Jikki P, De Silva S, Ruhela V, Koradia P, Kansagra K, Kanani P, Sharma N, Zala K, Parmar D; Study Investigator Group. Desidustat in Anemia due to Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Phase 3 Study (DREAM-ND). *Am J Nephrol.* 2022; 53(5):352-360. <https://doi.org/10.1159/000523961>
78. Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, Koretomo R, Maeda K, Miyazawa Y, Hirakata H. A Phase 3 Study of Enarodustat in Anemic Patients with CKD not Requiring Dialysis: The SYMPHONY ND Study. *Kidney Int Rep.* 2021 May 12; 6(7):1840-1849. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.04.037>
79. Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, Koretomo R, Maeda K, Miyazawa Y, Hirakata H. A Phase 3 Study of Enarodustat (JTZ-951) in Japanese Hemodialysis Patients for Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease: SYMPHONY HD Study. *Kidney Dis (Basel).* 2021 Jul 5; 7(6):494-502. <https://doi.org/10.1159/000517053>
80. Fujikawa R, Nagao Y, Fujioka M, Akizawa T. Treatment of anemia associated with chronic kidney disease with the HIF prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat: A review of the evidence. *Ther Apher Dial.* 2022 Aug; 26(4):679-693. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13820>
81. Provenzano R, Tumlin J, Zabaneh R, Chou J, Hemmerich S, Neff TB, Yu KP. Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease: A Placebo-Controlled Study of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles in Hemodialysis Patients. *J Clin Pharmacol.* 2020 Nov; 60(11):1432-1440. <https://doi.org/10.1002/jcph.1648>
82. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, Kshirsagar AV, Levin A, Locatelli F, Małyszko J, Swinkels DW, Tarrng DC, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayr WC, Drüeke TB; Conference Participants. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2021 Jun;99(6):1280-1295
83. aichoudhury R, Spinowitz BS. Treatment of anemia in difficult-to-manage patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl (2011).* 2021 Apr;11(1):26-34. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2020.12.006>
84. Haase VH. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl (2011).* 2021 Apr;11(1):8-25. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2020.12.002>
85. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne).* 2021 Mar 26;8:642296. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296>

I primi anni della Nefrologia dell'Ospedale Molinette di Torino raccontati da chi li ha vissuti e costruiti

Le nostre storie: vite di nefrologi

Piero Stratta, Sandro Alloatti, Giuseppe Segoloni, Michele Rotunno, Giorgio Triolo, Margherita Dogliani, Giovanni Mangiarotti, Caterina Canavese, Giovanni B. Fogazzi

Corrispondenza a:

Giovanni B. Fogazzi
SC di Nefrologia, Dialisi, e Trapianto di Rene
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
e-mail: giovanni.fogazzi@policlinico.mi.it

ABSTRACT

Il presente articolo, scritto da diversi autori, descrive la nascita e l'iniziale sviluppo della nefrologia dell'Ospedale Molinette di Torino, fornendo numerose informazioni sulla figura di Antonio Vercellone, grande clinico fortemente motivato e innovatore, e su quella di Giuseppe Piccoli, braccio destro e poi successore di Vercellone. L'articolo inoltre descrive l'impegno professionale e umano che veniva richiesto ai giovani medici che, agli inizi degli anni Sessanta e Settanta del secolo scorso, avevano scelto di occuparsi dei pazienti con malattie renali: dalle lunghe giornate di lavoro senza orari all'angoscia provocata dalla carenza di reni artificiali, alla cura di pazienti molto fragili e sfortunati, e molto altro ancora.

PAROLE CHIAVE: Storia dell'Ospedale Molinette, Storia della nefrologia di Torino, Storia della nefrologia italiana

Introduzione

di Giovanni B. Fogazzi

Ricordo bene la telefonata che un giorno di gennaio del 2021 feci al professor Piero Stratta durante la quale gli proposi di scrivere, assieme ai suoi colleghi di un tempo, un articolo per il nostro Giornale sulla nascita e lo sviluppo della Nefrologia dell'Ospedale Molinette di Torino. Stratta trovò l'idea interessante e mi disse che ne avrebbe parlato con i colleghi e le colleghe per avere il loro parere. Dopo pochi giorni mi chiamò per dirmi che "Sì, l'idea è piaciuta" ma che tutti avrebbero voluto aspettare per la stesura e la pubblicazione dell'articolo il 2023, anno del centenario della nascita del professor Antonio Vercellone (1923-2000), fondatore e padre della Nefrologia delle Molinette e non solo. "Ok, d'accordo, ci risentiamo" fu la mia risposta, anche se dentro di me pensai che due anni erano lunghi e c'era il rischio che il progetto si perdesse per strada. E invece no, nel settembre 2022 Stratta e io riprendemmo i contatti e il progetto partì e andò avanti con forte spirito di collaborazione – *per il quale ringrazio le autrici e gli autori* – fino alla stesura definitiva dell'articolo "a più voci" che qui pubblichiamo e che presenta le diverse storie seguendo l'ordine cronologico di ingresso nel reparto delle Molinette dei diversi autori. Gli aspetti principali della storia della Nefrologia delle Molinette di Torino sono già stati descritti e pubblicati in una intervista a Antonio Vercellone contenuta in una monografia dedicata ai primi 50 anni della nefrologia italiana [Fogazzi GB. Antonio Vercellone (1923-2000): un coraggioso pioniere della nefrologia italiana" in: GB Fogazzi e FP Schena. *Persone e Fatti della Nefrologia Italiana (1957-2007)*. Milano, Wichtig, 2007: 56-71]. Tuttavia, il presente articolo aggiunge numerose e importanti informazioni sullo stesso Vercellone, grande clinico fortemente motivato e innovatore, e su Giuseppe Piccoli, braccio destro e poi successore di Vercellone, che per anni si è impegnato in prima persona nella formazione dei giovani medici. Ma non solo, l'articolo descrive molto bene e con forte partecipazione emotiva anche *l'impegno professionale e umano* che veniva richiesto ai giovani medici che, nei primi anni Sessanta e Settanta del secolo scorso, avevano *scelto* di occuparsi dei pazienti con malattie renali in un Centro che è stato tra i più importanti per la nascita e lo sviluppo della Nefrologia italiana. Dalle lunghe giornate di lavoro senza orari (in emodialisi si cominciava alle 5 e si finiva dopo le 23) all'angoscia provocata dalla carenza di reni artificiali (per cui si doveva *scegliere* chi dializzare e chi no) alla cura di pazienti molto fragili e molto sfortunati (il pastore di una sperduta valle del Canavese che non sempre trovava i mezzi di trasporto per recarsi a Torino per la dialisi e che un giorno fu trovato morto sulla porta della sua grangia) e molto altro ancora. Voglio concludere questa mia introduzione riportando l'ultima frase dell'intervista a Vercellone sopra citata e che considero un messaggio di grande importanza per i lettori del nostro Giornale e, in particolare, per i giovani nefrologi di oggi:

"Per il nefrologo attuale vale ancora il proporsi di rispondere al meglio ai due imperativi fondamentali che hanno sempre guidato il lavoro del medico: cercare di conoscere di più e cercare di aiutare di più..."

Sandro Alloatti

Con entusiasmo ho accettato l'invito a scrivere i miei ricordi sulla mia attività presso la Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale Molinette dell'Università di Torino. Quegli anni sono stati tra i più belli della mia vita!

Perché sono diventato nefrologo

Urine color marsala e vomito a proiettile nel lavello della cucina di casa. Così è iniziata, quando avevo nove anni, quella glomerulonefrite che avrebbe così tanto condizionato la mia vita. Superata la fase

acuta, rimase una lieve proteinuria con ematuria microscopica. La cronicizzazione della forma fu confermata da più medici, sino a che nel 1963, a vent'anni, approdai all'osservazione del professor Antonio Vercellone (Figura 1) che mise in dubbio la diagnosi e mi ricoverò per accertamenti nella Clinica Medica dell'Università di Torino, dove si era formato un gruppo nefrologico. A quel tempo studiavo medicina da un anno: fu così che potei vivere "dall'altra parte della barricata" l'esperienza di una ospedalizzazione, immaginando di essere, in futuro, un collega proprio di quei medici che mi stavano assistendo.

Il professor Giuseppe Piccoli si interessò particolarmente al mio caso e mi impressionò per la sua capacità di approfondimento e per la sua carica umana. Le indagini ipotizzarono un incompleto svuotamento del bacinetto renale destro verosimilmente per una compressione sul giunto pielo-ureterale, forse da parte di un vaso. Fu difficile trovare nell'area torinese un urologo che accettasse questa teoria e acconsentisse ad operarmi. Nel 1963, il professor Giorgio Nicolich di Genova mi riscontrò effettivamente l'anomalia e mi operò. Durante l'intervento eseguì anche una biopsia renale la quale, evidenziando una ipercellularità, sembrò confermare invece la diagnosi di glomerulonefrite cronica. Terribile fu la delusione di Vercellone e mia, ma non mi diedi per vinto. Sottoposi il vetrino a diversi anatomopatologi che, al contrario, interpretarono l'ipercellularità come conseguenza dell'eccessivo spessore del preparato istologico. A questo punto, decisi di credere a quest'ultima interpretazione e interruppi le restrizioni nell'attività fisica che per tanti anni mi erano state imposte senza senso. Con entusiasmo iniziai letteralmente una nuova vita.

Il mio inizio alle Molinette

Nel 1965, all'inizio del quarto anno di Medicina, fu per me quasi obbligata la scelta di chiedere a Vercellone di frequentare come allievo il suo reparto. Il gruppo era composto da Giuseppe Piccoli, Franco Linari, Dario Varese, Roberto Ragni e Pier Luigi Cavalli. Quasi contemporaneamente entrarono nel gruppo altri due allievi del mio stesso anno di corso, Giuseppe Segoloni e Giuliano Giachino, formando un trio di giovani molto unito, quelli che dallo stesso Vercellone vennero poi chiamati "i tre moschettieri" (Figura 2). Si raccontano ancora oggi le loro imprese, talora burlesche, immortalate dallo storico del gruppo, Michele Rotunno.

Il clima in cui operavamo era eccezionalmente stimolante per il ruolo aggregatore e carismatico di Vercellone e per la fase di vorticoso sviluppo che la nefrologia internazionale stava attraversando, sia sul versante della patogenesi delle nefropatie (soprattutto in immunopatologia), sia su quello dialitico.

L'attività clinica nefrologica

Ognuno di noi tre giovani si interessava di una parte dei pazienti sotto la guida dei medici del gruppo. Per noi studenti che avevamo conosciuto sino ad allora la Medicina solo attraverso i libri di studio era un cambiamento radicale perché potevamo incontrare direttamente il malato. Ricordo di aver avvertito una sorta di *sacralità* nell'approccio al paziente e di aver visto in Vercellone un importante punto di riferimento. Le sue visite in corsia rappresentavano ogni volta un evento a sé stante; tutta l'*équipe* e la caposala (la severissima Suor Elisa) erano presenti attorno al letto del degente. Il professore era molto esigente e pretendeva dal responsabile di camera la conoscenza a memoria di ogni dato, anamnestico, clinico, di laboratorio. Proverbiale erano i suoi "perché?" di fronte ad alcune nostre affermazioni, specialmente nel campo delle diagnosi differenziali. Attraverso una sequenza di risposte e nuove domande, si procedeva a un approfondimento della conoscenza del malato. Il professore spesso voleva sentire il parere motivato dei medici presenti in base alle loro specifiche conoscenze e competenze. Non raramente durante la discussione si sedeva sul bordo del letto del paziente, provocando una chiara seppure appena percettibile disapprovazione da parte della caposala. Una volta il professore ci spiegò il perché di questa abitudine: era per lui una

manifestazione di vicinanza al malato e di disponibilità di tempo nei suoi confronti. Io stesso ho ereditato tale abitudine quando diventai primario ad Aosta.

Del tutto curiosa era la confusione che il professore faceva tra di noi, specie tra Giachino e Segoloni, sbagliando quasi sempre. Segoloni decise una volta di ribellarsi e di fronte all'ennesimo "Caro Giachino", mentre sentiva la mano del professore appoggiarsi sulla sua spalla, disse: "Caro professor Brusca" (cardiologo)... Da allora l'errore non si ripeté più...

La dialisi

Nell'ottobre 1965 – quando entrai in reparto – la dialisi era prevalentemente limitata al trattamento dell'insufficienza renale acuta (IRA) mediante emodialisi o dialisi peritoneale. L'emodialisi non veniva eseguita nella nostra sede, ma in una saletta della Clinica Chirurgica. Era qui operativo il rene artificiale Dogliotti-Battezzati-Taddei, derivato dal prototipo di Willem Kolff. Il volume del circuito extracorporeo era ingente e richiedeva il preventivo riempimento con sangue di donatore. Il materiale delle tubature e le varie connessioni determinavano talora reazioni allergiche febbrili. Ricordo di aver visto una chiusura d'emergenza del trattamento perché un termostato, fuori controllo, aveva alterato il contenuto ematico che dovette essere scartato.

Nel trattamento dell'IRA, quando era possibile, utilizzavamo nel nostro reparto la dialisi peritoneale. Dopo una fase di esecuzione manuale, siamo passati a una dialisi peritoneale automatica secondo la tecnica di Fred Boen di Amsterdam [1] che appresi durante un mio *stage* universitario nel 1966. Osservai l'apparecchiatura automatica, ne studiai i principi di funzionamento e, ritornato a Torino, proposi a Vercellone di ricostruirla. Con i fondi che mi furono procurati acquistai i componenti e li montai in parte a casa mia, in parte in ospedale. L'apparecchiatura, oggetto della mia tesi di laurea, entrò in funzione l'anno successivo [2, 3] e fu utile per trattare con dialisi peritoneale automatica per alcuni mesi una paziente con insufficienza renale cronica in attesa di un programma definitivo di dialisi extracorporea. Questa apparecchiatura venne poi sviluppata dalla Sorin di Saluggia in una versione semiautomatica (Figura 3).

L'emodialisi nel nostro reparto

Erano anni di vorticoso evoluzione delle conoscenze e delle esperienze. Importanti aspetti della metodologia erano ancora sotto appassionato studio e competizione, come l'accesso vascolare, l'efficienza dialitica, l'equilibrio idro-salino, la composizione del bagno dialitico, la sterilizzazione dei circuiti.

Nel 1966 il reparto di Nefrologia poté autonomizzarsi nel trattamento emodialitico grazie alla dotazione di un rene artificiale Travenol. Si trattava di un recipiente cilindrico in acciaio inox contenente il liquido dializzante, al centro del quale era montato un canestro in cui era alloggiato un *coil*, cioè una rete di supporto rettangolare avviluppata su sé stessa come una bobina sulla quale era distesa una tubatura in *cuprophane*. L'emodialisi diventò per noi una routine nel paziente acuto e ci furono le prime esperienze nel paziente cronico.

Un'alternativa al rene artificiale Travenol era il rene di Kiil costituito da 3 piastre scanalate in *plexiglas*. Questo tipo di rene ha aperto le porte all'impiego dell'emodialisi nel paziente cronico per il ridotto contenuto di sangue e l'assenza di una pompa ematica, essendo la pressione arteriosa del paziente sufficiente a far circolare il sangue.

Autonomia nella creazione degli accessi vascolari

Cruciale per eseguire l'emodialisi era un accesso vascolare che in quegli anni prevedeva la puntura di un grosso vaso a livello inguinale oppure l'incannulamento dell'arteria radiale e di una vena adiacente per inserire lo *shunt* di Scribner, oppure ancora l'allestimento di una fistola artero-venosa

secondo la tecnica di Cimino e Brescia. In queste attività chirurgiche Segoloni ed io abbiamo avuto come maestro il professor Roberto Ferrero, chirurgo vascolare. Una notte in cui eravamo entrambi presenti perché di guardia, fu necessario avviare un'emodialisi d'urgenza. Ferrero non era disponibile per cui telefonai a Vercellone per avere l'autorizzazione ad agire noi stessi come "stato di necessità". Il professore, seppur perplesso, acconsentì e procedemmo con successo, nonostante l'ascensore fosse bloccato e fossimo obbligati a trasportare per tre piani di scale il carrello con i ferri chirurgici. Dopo quell'esperienza Segoloni e io continuammo a operare insieme, con buoni risultati. Nel giro di pochi anni Segoloni diventò molto più abile di me e rappresentò, in Piemonte e non solo, un punto di riferimento per gli accessi vascolari più problematici.

La nascita del reparto di dialisi cronica all'ospedale Molinette

Nel maggio del 1967 questo reparto diventò operativo occupando l'estremità ovest del corridoio del terzo piano della Clinica Medica dell'Università. Iniziò così per noi una fase eccezionalmente stimolante e coinvolgente perché avevamo la possibilità di "salvare" da morte pressoché certa diversi pazienti. Si trattava però di scegliere quali malati trattare e con quale approccio, con dialisi peritoneale o emodialisi. Un fattore limitante era costituito dal basso numero di apparecchiature a disposizione. Ci furono donazioni e alcuni pazienti procurarono loro stessi *monitor* e un rene di Kiil. Emblematico fu il caso di un padre che quando seppe che esisteva la possibilità di salvare suo figlio ma che non c'erano apparecchiature disponibili, prese la sua macchina e si recò alla Dasco di Mirandola dove acquistò un *monitor* e un Kiil e ce li portò in poche ore. Un paziente, dal canto suo, che faceva il contadino in Val Pellice, vendette le sue pecore per procurarsi il denaro necessario per l'acquisto del rene artificiale. La dialisi peritoneale fungeva da tampone temporaneo; il funzionamento del centro di giorno e di notte, sei giorni settimanali su sette, ampliò la capacità di trattamento. In alcuni casi ricorremmo alla ricerca di un posto dialisi in altre regioni. In quel periodo, io contribuì a procurare un rene artificiale perché avevo saputo che in Liguria un paziente uremico, messo in dialisi domiciliare qualche tempo prima, era deceduto. Con la mia auto raggiunsi la famiglia del paziente, caricai l'attrezzatura e la portai alle Molinette.

Un grave pericolo sventato (01.11.1968)

L'attività di questo primo centro dialisi fu molto intensa. Grazie alla prudenza di Piccoli un gravissimo incidente fu sventato all'ultimo momento. Il bagno di dialisi veniva preparato manualmente versando in una grossa vasca di vetroresina acqua demineralizzata e una serie di sali preparati dalla farmacia ospedaliera. Tutte le postazioni dialitiche erano servite da questa vasca. Per contenere al massimo l'errore umano Piccoli aveva disposto che, senza eccezioni, ogni seduta di dialisi fosse preceduta da un'analisi allo spettrofotometro del bagno. Poco prima dell'avvio di una seduta arrivò trafelato Michele Rotunno (al lavoro, malgrado il giorno festivo) che esclamò: "Bloccate tutto, c'è un errore, un livello di potassio elevatissimo, 77 mEq/L". I sacchetti etichettati "cloruro di sodio" erano stati erroneamente riempiti con cloruro di potassio! Se quel bagno fosse stato inviato ai pazienti avrebbe provocato una strage.

La rete dei centri dialisi nel Piemonte

Un altro grande merito di Vercellone fu quello di favorire la creazione di una rete di centri dialisi nella nostra regione. Per questo fece in modo che i medici e i paramedici dei centri dialisi del territorio fossero aiutati dal nostro gruppo a far decollare l'attività dialitica. A livello della Scuola di specialità in Nefrologia, periodiche riunioni di aggiornamento permettevano di confrontare e discutere precisi argomenti teorici e pratici, in modo da mantenere uniformemente alto il livello qualitativo dell'assistenza in tutto il territorio regionale. A me vennero affidati i centri dialisi di Ceva e Borgomanero. L'impegno in questo ultimo centro mi diede la possibilità per la prima volta di essere strutturato, perché il professor Regis Triolo (padre di Giorgio Triolo) mi nominò "assistente

trasfusionale interino” nel periodo febbraio-aprile 1970. Fino ad allora avevo dovuto sostenermi finanziariamente con borse di studio e con l’attività di medico prelevatore presso ambulatori. Questa attività manuale, scarsamente qualificata, mi diede la possibilità tuttavia di acquisire una particolare capacità nel reperire e pungere i vasi. Per essere strutturato, dovetti tuttavia attendere ancora più di un anno per diventare, nell’ottobre 1971, assistente di Nefrologia e Dialisi presso l’Ospedale Maggiore di Torino.

La dialisi domiciliare e la dialisi autogestita

Da sempre sono un convinto sostenitore dell’utilità della partecipazione del paziente alla dialisi per gli effetti favorevoli sul piano psicologico, sociale e dei costi. Nell’ottobre 1970 Segoloni e io fummo presenti alla prima emodialisi domiciliare del Piemonte nell’ambito di un programma fortemente voluto da Vercellone e Piccoli. Da allora il programma si espanse continuamente con ottimi risultati e con esperienze ogni volta differenti, ma sempre molto ricche sul piano umano. Anna Mirone, assistente sociale, diede un importante contributo e rappresentò un punto di raccordo tra i pazienti e il personale medico e paramedico. Nel luglio 1971 venni incaricato di avviare il primo centro di dialisi extraospedaliera autogestita senza la presenza costante del medico presso la sede del Sovrano Militare Ordine di Malta di Torino. Fu un’esperienza molto importante perché ebbe effetti favorevoli sui malati e rappresentò un modello organizzativo che fu replicato in altre circostanze.

Il professor Vercellone mi affida un compito particolare

Era il settembre 1967 quando Vercellone, in piedi in corridoio, mi chiama per presentarmi una studentessa svizzera (molto carina) che, nell’ambito di un programma di interscambio europeo di studenti di medicina, si era presentata a lui per frequentare il nostro reparto. Si chiamava Barbara Münzenmayer. Congedandosi il professore mi disse: “Alloatti, le affido questa studentessa, ne abbia cura”. Barbara fu entusiasta dell’esperienza torinese e dopo qualche anno ci sposammo.

Termine della mia esperienza alle Molinette

Dopo una stimolante esperienza negli anni 1972-1973 presso l’ospedale cantonale di San Gallo, in Svizzera, nell’ottobre 1974 mi distaccai dalle Molinette per seguire Piccoli alla Nuova Astanteria Martini (futuro ospedale Giovanni Bosco), dove si stava avviando una Divisione di Nefrologia e Dialisi. Poi, nel 1981 divenni primario della Nefrologia dell’ospedale di Aosta.

Giuseppe Segoloni

Una mattina del giugno 1965 ero in coda allo sportello dell’Università per pagare le tasse del quarto anno quando un mio compagno di corso, Sandro Alloatti, mi chiese dove facevo l’internato. Gli risposi che ero interno a Fisiologia e stavo per partire alla volta del Col d’Olen nel complesso del Monte Rosa dove, in vista delle Olimpiadi di Città del Messico, si studiava, nei topi, il metabolismo dei lipidi ad alta quota.

Dopo avermi dato un’occhiata a metà tra la curiosità ed il compatimento mi disse: “Perché non vieni alle Molinette dal professor Vercellone... stanno mettendo a punto una macchina per far vivere chi è senza reni, non ci crede nessuno... ma è un sacco interessante...”.

La proposta mi parve subito stimolante, ma la prospettiva di studiare i topi alla Capanna Margherita mi sembrava troppo allettante. A settembre, tuttavia, le parole di Sandro continuavano a ronzarmi in testa e mi dissi: “Perché no”.

Il mio primo impatto con il reparto al terzo piano della Clinica Medica dove si concentravano allora “i malati di rene” (la Nefrologia non esisteva) fu discretamente traumatizzante.

Mi accolse il dottor Roberto Ragni (destinato a diventarlo uno dei miei più cari amici) che, come mi avevano preannunciato, mi elencò tutte le sventure alle quali sarei andato incontro frequentando il reparto (inderogabile rispetto degli orari, frequenza continuativa, prospettive future di guadagno... nessuna... etc. etc.). La prima paziente che mi fu affidata era una giovane donna con insufficienza renale acuta terminale a seguito di una pratica abortiva da apiolo (una sostanza presente nell'olio essenziale del prezzemolo), come purtroppo non era raro in quegli anni. Storia tristissima che mi impressionò molto. I medici intorno a me correvano passando dal laboratorio, dove eseguivano emocromi, azotemie, esami delle urine (termini per me un po' magici), alla corsia, dove ogni paziente era visto collegialmente e diveniva una lezione reale di clinica (e anche, ahimè, di interrogazione), e poi si affaccendavano intorno ad una strana macchina che sembrava un grande panino trasparente a strati con il sangue che gli passava attraverso (Figura 4).

“È un rene di Kiil” mi aveva spiegato il professor Giuseppe Piccoli, uno che sapeva sempre tutto ed aveva il dono di saperlo trasferire con chiarezza e pazienza. A me, che avevo capito “rene di Kill” pareva un nome poco augurante. In una stanzetta del sottopiano, Sandro Alloatti passava parte della giornata a fare con gli arnesi da traforo buchi precisi su un piano di legno nei quali inseriva grandi flaconi di vetro pieni di liquido, ciascuno connesso con un apparato da flebo che poi convergeva in un tubo unico.

“È una macchina per dialisi peritoneale, ne ho vista una ad Amsterdam dove mi ha mandato il professor Vercellone... sto quasi per ultimarla. Devo solo risolvere il problema del filtro”. La completò in quell'anno e fu oggetto di un poster al congresso dell'EDTA del 1968.

A me sembravano tutti un po' strani e anche qualcosa di più, ma erano gentili, molto simpatici e alla mano, pieni di entusiasmo, sempre pronti a darti ascolto e a rispondere alle domande. Insomma, ne fui completamente conquistato.

Così nel 1966 oltre a Ragni, conobbi il dottor Pier Luigi Cavalli sempre amabile ed ironico, il professor Franco Linari, molto gentile che si occupava di calcolosi, il professor Dario Varese riservato e specialista del laboratorio, il già citato professor Piccoli di cui divenni ben presto un *fan* entusiasta ed il professor Antonio Vercellone, al di là della mia portata. Nel frattempo, lo studente Giuliano Giachino si era aggiunto a Sandro ed al sottoscritto, e Michele Rotunno, anche lui ancora studente a Chimica, era stato assunto per la direzione del Laboratorio. Michele, oltre ad essere un amico fidato al quale ricorrevamo per i più svariati problemi, diventò, successivamente, anche lo “storiografo” della Nefrologia.

Nel 1967 ebbe luogo la prima emodialisi cronica, effettuata su un paziente con grave scompenso cardiocircolatorio che andò incontro ad *exitus* dopo la decima seduta. Nel periodo 1967/68 seguirono altri sette pazienti, che furono tutti ben riabilitati. L'ultimo di questa prima serie fu un paziente abbastanza ricco da potersi comprare tutta l'attrezzatura per la dialisi, che allora credo costasse come una Ferrari oggi, e che aveva un'età di dieci anni superiore al limite massimo – stabilito dall'EDTA nel 1964 – per l'indicazione alla dialisi. Aveva iniziato la dialisi a Verona ma aveva, prudenzialmente, atteso che i nefrologi Torinesi dimostrassero di aver superato la fase di collaudo prima di affidarsi alle loro cure. Un altro paziente era un simpatico signore delle Valli Valdesi (M.G.) che aveva venduto parte delle sue greggi per acquistare l'attrezzatura. Vercellone e la sua *équipe* convennero che nei giorni in cui quelle apparecchiature non erano utilizzate dai loro proprietari potessero essere utilizzate per altri pazienti.

Sandro, che continuava il tormentato assemblaggio della sua macchina, e Giuliano erano quelli ammessi alla stanza della dialisi. Il sottoscritto, credo ancora oggetto di valutazione per i suoi capelli lunghi ed una certa indisciplinatezza, si occupava di laboratorio (tempi di grandi bevute di pipì con le pipette di allora), delle anamnesi, delle misurazioni della pressione in corsia e di altre

manovalanze, tra cui l'incarico di andar a comprare da una fioraia in Piazza San Carlo i pacchi di *cellophane* per assemblare i famigerati Kiil (Figura 5).

Avevo comunque trovato una nicchia a me congeniale nella confezione degli accessi vascolari, i benedetti/maledetti *shunt* arterovenosi (Figura 6), il cui avvento aveva reso possibile la realizzazione dell'emodialisi cronica. Questa pur piccola ma fondamentale chirurgia era stata demandata al professor Roberto Ferrero, che poi diventò uno dei principali protagonisti del trapianto renale di Torino. Era un grande chirurgo e un grande signore ma aveva un carattere che a prima vista pareva un po' scostante e severo, tale da incutere una certa soggezione a tutti. Come conseguenza quando si trattava di individuare il medico che fungesse da secondo per l'intervento si assisteva ad un generale fuggi-fuggi ed il sottoscritto venne prescelto (indipendentemente dalla sua volontà) come vittima sacrificale.

Per qualche strana alchimia ed imprevedibili affinità elettive il grande chirurgo e l'ultimo degli aspiranti nefrologi entrarono in sintonia e io divenni ben presto "l'assistente preferito" e Ferrero mi insegnò, silenziosamente, tutte le accortezze. Poi quando una notte lo chiamai per uno *shunt* d'urgenza mi disse: "Io questa volta continuo a dormire, veditela tu, sei in grado di cavartela" e mise giù il telefono. Con un po' di batticuore, chiamai Sandro ed insieme in quattro ore (anziché quaranta minuti) portammo a termine l'intervento così da avviare l'emodialisi alle prime luci del mattino. Il mio apprendistato divenne con il tempo ufficiale e continuò negli anni, cosicché dopo oltre cento fistole fatte insieme Ferrero mi disse: "Ora pensaci tu, se hai bisogno io ci sono." Rimase sempre un Maestro prezioso, con il quale scrissi il primo testo italiano sull'argomento [4] e con il quale avrei poi affrontato l'avventura del trapianto renale.

Tra 1967 e il 1971 il fascino della nascente nefrologia ammagliò un drappello di studenti che sarebbero ben presto divenuti protagonisti fondamentali nello sviluppo del reparto: Piero Stratta, Margherita Dogliani, Gianni Mangiarotti, Caterina Canavese e Giorgio Triolo. Ciascuno di loro progressivamente responsabilizzato a gestire settori diversi della nascente (1972) Divisione di Nefrologia e Dialisi diretta da Vercellone.

Sono stati anni bellissimi ma anche difficili. Alle 5 del mattino, a turno, uno di noi volontari (cioè senza stipendio) iniziava il lavaggio dei Kiil che erano stati riempiti alla sera prima di formalina per sterilizzare il *cellophane* della fioraia; alle 8 "attaccavamo" i pazienti; alle 14 era frequente che qualche *cellophane* si lacerasse (il tubo di efflusso del bagno di dialisi si colorava di rosso); dalle 16 la maggioranza dei pazienti aveva crampi terribili agli arti inferiori (a causa del bagno iposodico) per i quali avevamo come unica soluzione il massaggio con talco dei muscoli contratti; alle 20 si "staccavano" i pazienti; alle 21 lavaggio e assemblaggio dei Kiil con nuovo *cellophane* (Figura 7); alle 21 uno di noi a turno si occupava del loro riempimento con formalina; alle 23.30 si andava a casa.

Quasi ogni notte il reperibile veniva chiamato per la disostruzione (*declotting*) dei "maledetti" *shunt* che si coagulavano anche più volte nella stessa notte (e così per dieci anni).

Alle 7 del mattino, in un grosso vascone pieno di acqua deionizzata un infermiere scioglieva i sacchetti di sali che arrivavano dalla farmacia. Michele Rotunno controllava ogni mattina la composizione del bagno con un fotometro a fiamma. Grazie a lui, il giorno che in Farmacia scambiarono i sacchetti di cloruro di sodio con quelli di cloruro di potassio riuscimmo ad evitare, per pochi minuti, una tragedia in sala dialisi. Sono stati anni di dialisi "all'Indiana Jones": entusiasmi e fallimenti, frustrazioni ed emozioni, improvvisazioni ed errori che hanno segnato in modo indelebile coloro che li hanno vissuti. Non c'erano manuali che ti insegnassero, la letteratura era inconsistente perché misteriosa era la fisiopatologia dell'uremico sopravvissuto. Si navigava a vista aspettando il prossimo congresso dell'EDTA.

L'entità dei successi delle prime emodialisi ("li fanno vivere senza i reni") fecero ricredere anche gli scettici (molti) e grazie ad una donazione del quotidiano La Stampa vennero attivati sei nuovi posti dialisi. Successi entusiasmanti e drammi profondi. Fino a pochi anni prima, sopraggiunto lo stato uremico ("Purtroppo signora... per suo figlio non c'è più nulla che possiamo fare") era un momento doloroso ma "fisiologico". Agli inizi degli anni Settanta dover morire perché non si poteva accedere a qualcosa che ti avrebbe permesso di vivere era una tragedia crudele. Fu così che nel 1971 Vercellone, Piccoli e la dottoressa Anna Mirone funzionaria regionale, sulla scia dell'esperienza londinese di Stanley Shaldon, attivarono l'emodialisi domiciliare. In quegli anni, il fatto che un droghiere, senza nulla togliere a questa preziosa professione, avesse, a casa sua, accesso alla sua circolazione sanguigna o a quella di un congiunto e ne gestisse per ore la circolazione extracorporea nella sua stanza da letto, sembrava più che fantascienza una procedura venata di follia ed illegalità. Vercellone chiese al professor Gallo, docente di Diritto a Torino, di difenderlo se fosse stato denunciato per questo esperimento. Fu subito un grande successo a cui fece seguito l'apertura di un centro extraospedaliero di *training* alla dialisi domiciliare e poi, nel 1973, l'inaugurazione del primo *self-service* (allora si chiamava così) per emodialisi in Italia, utilizzando i locali di una ex banca, dotato di dieci posti letto.

Furono anni di progresso travolgente: le sedute emodialitiche accorciarono la durata (la cosiddetta "dialisi breve") e la fistola arterovenosa sostituì progressivamente il terribile *shunt*, che purtroppo aveva devastato in modo irreparabile la rete vascolare di molti pazienti. Ad un congresso dell'EDTA, avevo sentito che i colleghi francesi si costruivano delle vene artificiali utilizzando le safene asportate per varici ma il mio Maestro Ferrero non voleva saperne di darmi i suoi scarti operatori e quindi molti pazienti erano a rischio di non poter continuare l'emodialisi in quanto le cannule ancora non c'erano. Poi, nel 1975, con uno stratagemma riuscii a fargli cambiare idea. Così, alla sera insieme a Mangiarotti, Pacitti e Triolo, con un lavoro artigianale di taglia e cucì, in una stanza radiologica malamente illuminata, ci preparavamo delle protesi *ante litteram* che poi conservavamo in formalina fino al momento dell'uso (meglio non pensare cosa accadrebbe oggi davanti ad un giudice...). Poiché Vercellone nutriva una certa diffidenza nel mio eccessivo spirito di iniziativa, tendeva ad affidarmi sempre compiti nuovi per temermi impegnato. Così, mi trovai ad avviare, insieme con Pacitti, l'entusiasmante programma dell'emofiltrazione, grazie anche al formidabile sostegno della ditta Sifra, e successivamente il programma della dialisi peritoneale cronica ambulatoriale (CAPD), con la gestione del primo registro nazionale.

Nel 1968, nonostante avessi passato l'estate felicemente nell'ospedale di Khartoum, grazie a Giuseppe Piccoli riuscii miracolosamente a laurearmi con una tesi sul trapianto renale. Ricevetti così l'incarico di occuparmi dei pazienti piemontesi trapiantati all'estero, fatto che mi permise di avere contatti personali ed informali con molti centri Europei (Ginevra, *Dulwich Hospital* di Londra, Zurigo, Lione, Bruxelles, Barcellona). Così, quando Vercellone mi propose di occuparmi dell'organizzazione del trapianto renale a Torino, che grazie alla sua opera instancabile vedeva finalmente la luce dopo oltre 20 anni di rimandi e controversie, lo considerai un segno del destino. Coadiuvato da un *équipe* entusiasta (i dottori Triolo, Malfi e Squicciarro e le dottoresse Giacchino, Messina, Rossetti e Tognarelli), nel volgere di due anni mettemmo a punto la lista di attesa, stilammo protocolli immunodepressivi che si avvantaggiavano dei progressi rivoluzionari di quegli anni (basse dosi di steroide) e, il 5 novembre del 1981, si realizzò il primo trapianto renale a Torino (Figura 8).

Ne usufruì la signora D. A. una regina Rom che dializzavamo dagli anni Settanta e che, pur avendo ampiamente mezzi e possibilità per essere trapiantata all'estero, aveva voluto aspettare il trapianto a Torino (quando neanche noi ci credevamo) per non lasciare i "suoi medici". Il trapianto, pur dopo una anuria angosciata di 25 giorni, si risolse positivamente e funzionò per oltre dieci anni.

Ma qui comincia un'altra storia.

Michele Rotunno

Nel 1965, conseguito il diploma da perito chimico mi iscrissi alla facoltà di Chimica.

L'anno successivo, recatomi in segreteria per l'iscrizione al secondo anno, incontrai un compagno di scuola con cui mi ero diplomato, che mi raccontò che gli era stata da poco offerta la possibilità di lavorare *part time* in un laboratorio molto prestigioso della Clinica Medica e che, nella stessa Clinica, vi era una specialità emergente, alla ricerca di un tecnico per il loro piccolo laboratorio. Lo stipendio era molto modesto, ma la libertà di frequentare i corsi universitari senza gravare economicamente sulle spalle dei miei genitori mi sembrava una opzione appetibile. Il giorno successivo mi presentai, molto intimidito, chiedendo di poter incontrare il professor Antonio Vercellone, che mi ricevette con molta benevolenza. Gli chiesi conferma dell'informazione avuta, confessandogli però, a malincuore, la mia completa ignoranza in biologia e medicina, sicuro di non avere competenze per quell'incarico. Con mio grande stupore mi rassicurò, dicendomi che avrei imparato sul campo e che era sufficiente buona volontà e l'affiancamento di poche settimane al tecnico che avrei dovuto sostituire, che aveva lavorato lì per cinque anni, entrato da studente esattamente come me, e che ora lasciava per affrontare gli ultimi esami mancanti al conseguimento della sua laurea in biologia.

Vercellone mi lusingò anche dicendomi che, una volta imparato il lavoro, sarei entrato a pieno titolo e con pari dignità nel gruppo dei medici del suo reparto e che sarei stato autonomo nella conduzione del laboratorio, rispondendone solo a lui.

Il laboratorio che mi venne mostrato era uno stanzino di meno di quattro metri per quattro attiguo alla corsia, con un lavandino ed arredi di recupero, molto datati e spartani. L'armamentario consisteva, sul tavolino centrale, di vari contenitori pieni di pipette di vetro e di due ureometri dell'Aira per il dosaggio dell'azoto ureico ipobromitico (Figura 9). Su un armadietto erano appoggiate due vecchie centrifughe ed un colorimetro *Bausch & Lomb*. Un trespolo stazionava sul davanzale della finestra con uno strano armamentario in vetro, pieno di mercurio, un *Van Slyke* per la misurazione della riserva alcalina. In un angolo, su una piccola scrivania, un microscopio monoculare *Griffith* di colore nero (Figura 10), che raccoglieva la luce tramite uno specchietto ad angolazione regolabile, e che non era ancora di mia competenza. Dedicato prevalentemente alla lettura dei sedimenti urinari, era riservato al dottor Dario Varese ed occasionalmente ad altri assistenti. In un altro angolo, come fiore all'occhiello, troneggiava uno dei primi fotometri a fiamma *Baird Atomic*, per il dosaggio del sodio e del potassio.

Più avanti mi raccontarono che il predecessore di quel prezioso strumento, dislocato in origine in un locale della Clinica Chirurgica, era stato affidato all'allora neolaureato dottor Giuseppe Piccoli che, nel sostituire la bombola con cui la fiamma era alimentata, non aveva chiuso correttamente il manometro, procurando una fuga di gas responsabile di un'esplosione che aveva devastato il laboratorio, fortunatamente senza vittime o feriti. Il professor Achille Mario Dogliotti, direttore della Clinica Chirurgica, magnanimamente perdonò il contrito allievo, rassicurandolo, già soddisfatto che non si fosse infortunato, e consentendogli il proseguimento della sua promettente carriera.

Dal 20 ottobre 1966 iniziai a lavorare nel laboratorio, che era anche l'unico luogo di pausa e socializzazione del personale medico. Questa situazione mi consentì di creare con molti di loro, e con altri che si aggregarono nel tempo, stretti legami di amicizia. Il lavoro in laboratorio, all'inizio, non era molto impegnativo, ma presto mi lasciai coinvolgere dall'entusiasmo per l'avvio della dialisi ai pazienti cronici. In quell'epoca di pionierismo e poche risorse anche le mie competenze manuali, acquisite da perito chimico, risultavano utili e gradite nell'allestimento della nascente sala dialisi.

L'iniziale mezza giornata di lavoro richiesta, limitata ai giorni feriali, incominciò ad allungarsi. Ai giorni feriali iniziarono ad aggiungersi i sabati ed i giorni festivi infrasettimanali. Con l'avvio della dialisi ai pazienti cronici, così ben descritta dal professor Pier Luigi Cavalli nel suo racconto "I

bricoleurs della dialisi” [5], che si protraeva, con i primi reni di Kiil, per dodici ore a seduta, l’orario di supporto laboratoristico si anticipò al mattino e si posticipò alla sera.

Quest’affezione per la vita del laboratorio e del reparto era tale che, tra la fine degli anni Sessanta e l’inizio degli anni Settanta, mi aveva portato a svolgere, dopo la mia attività in laboratorio, anche quella assistenziale, partecipando talora alla chiusura delle dialisi (Figura 11) e persino a fungere, occasionalmente, da assistente chirurgo in camera operatoria, per l’allestimento degli accessi vascolari per la dialisi.

Oggi tali attività verrebbero giustamente precluse e, se colto a praticarle, creerebbero seri problemi legali a me e ai dirigenti della struttura, ma allora, in epoca pionieristica, ogni sforzo di collaborazione sembrava naturale, senza porsi troppe regole. In questo clima mi sentivo a tutti gli effetti protagonista nella squadra, al pari dei medici più anziani. La paga, modesta e in nero, era sempre la stessa e gli straordinari non esistevano.

Il primo novembre del 1968 fu una data molto importante per me e per la storia della nefrologia torinese, per un episodio allora non divulgato e, per molti anni, noto solo ad una limitata cerchia di vecchi addetti ai lavori.

Dopo un diverbio con Piccoli avvenuto poche giorni prima, originato da divergenze etico-gestionali sull’invio al laboratorio di campioni esterni al reparto, dichiarai di voler ridurre la mia attività solo all’orario contrattualmente pattuito, con esclusione delle numerose ore addizionali sino ad allora gratuitamente fornite. In quella data (festività di Tutti i Santi), avrei quindi dovuto astenermi dal recarmi al lavoro, prevalentemente indirizzato in quel periodo al controllo dei parametri ritentivi ed elettrolitici dei pazienti uremici e dei controlli sui relativi bagni di dialisi. In quell’epoca i sacchetti ed i flaconcini dei sali necessari alla preparazione del bagno di dialisi provenivano dalla Farmacia Interna dell’ospedale. Per un errore dell’operaio addetto alla pesata del cloruro di sodio, i sacchetti, etichettati NaCl, furono riempiti di sale proveniente da un bidone molto simile, contenente KCl. In quella mattinata festiva, la soluzione di dialisi fu preparata come al solito dal personale infermieristico della sala dialisi, prima ed unica struttura di quell’epoca in Piemonte attrezzata per la depurazione del sangue dei pazienti uremici. Cinque pazienti si apprestavano ad essere collegati, senza sospetto alcuno dell’imminente catastrofe. Il conducimetro collegato alla soluzione di dialisi, per effetto dello scambio tra ioni, K^+ e Na^+ , di peso equivalente abbastanza vicino, forniva un segnale ancora all’interno dei limiti d’allarme impostati sullo strumento.

La concentrazione elettrolitica del bagno che stava per essere distribuito attraverso la membrana di *cellophane* semipermeabile del dializzatore, per diffondere con il sangue dei pazienti uremici, prevista in circa 130-140 mEq/L di sodio e circa 1,5 mEq/L di potassio, risultava invece di circa 70 mEq/L di sodio e di 77 mEq/L di potassio. Questo fatto avrebbe procurato la morte dei pazienti quasi immediata per arresto cardiaco, nel giro di pochi minuti dall’avvio della dialisi.

Quella mattina ero combattuto tra il desiderio di rispettare quanto dichiarato durante il diverbio con Piccoli e gli scrupoli che mi avevano portato sino ad allora a non mancare mai in laboratorio all’avvio delle sedute dialitiche. Alla fine, prevalse la scelta di recarmi ugualmente al lavoro. Giunsi inatteso in reparto, con un leggero ritardo rispetto al solito, trovando gli operatori dialitici che, fiduciosi del dato del conducimetro, stavano apprestandosi all’avvio della dialisi.

Come prima operazione abituale, provvidi al dosaggio degli elettroliti nel bagno di dialisi appena preparato, riscontrando, con stupore, l’anomalia. Dopo un rapido ed affannoso ricontrollo diedi l’allarme e la seduta dialitica fu sospesa appena in tempo ed il sangue dei pazienti rapidamente reinfuso. L’incidente fu comunicato in modo discreto alla Direzione Sanitaria ed ai responsabili della Farmacia, e i sacchetti furono immediatamente ritirati e sostituiti.

Piccoli, quel giorno assente per la partecipazione insieme a Cavalli ad un incontro che doveva tenersi a Lione, fu raggiunto telefonicamente in albergo da una telefonata che lo mise al corrente del fatto e del rischio corso dai pazienti e del pericolo scampato anche dai medici del reparto e dai responsabili della Farmacia di incorrere in seri problemi penali. All'accaduto non venne data pubblicità, ma contribuì non poco a farmi vincere la mia insicurezza, almeno professionalmente, e a farmi sentire, pur nella mia veste atipica, ancor più protagonista in quel gruppo di lavoro.

Con l'avvio della dialisi, anche il laboratorio aveva dovuto potenziarsi con l'assunzione di nuovo personale tecnico. Il locale era diventato di dimensioni insufficienti e venne trasferito al piano terreno della Clinica, in un magazzino appena più spazioso che venne svuotato e dove ci trasferimmo per alcuni anni.

Ipocritamente, il partecipare da pioniere a quella nascente nuova branca della medicina mi faceva sentire giustificato a trascurare le lezioni universitarie ed i relativi esami (solo due sino ad allora sostenuti) finendo fuori corso già al primo biennio. Mi riscrissi ancora un anno fuori corso, poi abbandonai la facoltà di Chimica, per iscrivermi a quella di Biologia, ma anche in quella facoltà, in cui rinnovai l'iscrizione fuori corso per ben altri tredici anni, gli esami che riuscii a sostenere, pur con buoni voti, furono ben pochi. Sino all'inevitabile abbandono.

Nel frattempo, quando, nel 1970, lasciarono la Nefrologia della Clinica Medica sia Varese che Cavalli, fu necessario trovare qualcuno che si prendesse carico sistematicamente dell'esame dei sedimenti urinari al loro posto. Stante il disinteresse generale dei medici nefrologi rimasti ad assumersi l'incarico, venni infine convinto, riluttante e molto a malincuore, ad accettare l'ingrato compito.

L'esperienza di lettura dei sedimenti urinari continuò, praticamente in esclusiva, sino al mio trasferimento nel 1999, consentendomi l'acquisizione di una ricca raccolta di immagini fotografiche che ha consentito, nel 1983, la pubblicazione della monografia "La lettura del Sedimento Urinario – Testo Atlante" [6]. Questa fu seguita dall'edizione americana che risultò essere la prima monografia italiana di argomento nefrologico tradotta e pubblicata in inglese [7] (Figura 12).

Fu solo nel 1973 che il laboratorio fece un salto qualitativo, quando Vercellone riuscì ad ottenere dai *Lions Clubs* una cospicua donazione che consentì la dotazione di strumenti più sofisticati che lo sviluppo della tecnologia industriale aveva reso disponibili per la sanità. Con quella donazione fu possibile allestire in due locali di fortuna, reperiti al secondo piano della Clinica, due altri piccoli laboratori, uno ad impronta immunopatologica, affidato ad un giovane promettente nuovo arrivato, il dottor Giovanni Camussi, ed uno per lo studio della coagulazione, affidato alla dottoressa Caterina Canavese, anche lei giunta da poco e che si era appassionata alla materia.

La nuova strumentazione acquisita dal laboratorio nefrologico era però troppo sacrificata per lo spazio disponibile. Vercellone nel frattempo, anche grazie ai successi della dialisi per l'uremia cronica, era riuscito a farsi destinare un intero nuovo reparto in un piano in cantiere, di sopraelevazione della Clinica Medica, in condivisione con il reparto di Cardiologia.

Ottenuta in visione la planimetria del progetto di sopraelevazione, potemmo suggerire, per la parte destinata al nostro reparto, la suddivisione degli spazi da destinare alla nuova sala dialisi, alla corsia ed agli spazi comuni, aggiungendo anche quelli per un laboratorio di reparto.

Riuscii a farmi destinare, in anticipo sulla corsia, una capiente area che avrebbe offerto spazio all'allestimento finalmente di un laboratorio moderno e di tutto rispetto.

Il trasferimento di una sala dialisi e del laboratorio avvenne, in maniera un po' forzata, mentre il cantiere della corsia era ancora in corso. Per raggiungere il laboratorio, all'inizio attrezzato con banchi di fortuna ove appoggiare la strumentazione, occorreva attraversare il cantiere, coi muri ancora da intonacare e il pavimento ricoperto da assi (a quel tempo era possibile). L'entusiasmo per

quell'operazione, nonostante le varie difficoltà da superare, era altissimo, alimentando ulteriormente la mia passione e dedizione al lavoro, facendomi sentire ancor più quel laboratorio come la "mia" creatura (Figura 13).

Terminata la costruzione del quarto piano, con il completamento del trasferimento del reparto, l'avvio e l'espansione del trapianto renale, anche il laboratorio, con l'acquisizione di arredi moderni e nuova strumentazione, via via nel tempo implementata, assunse la sua massima dimensione, contribuendo in maniera determinante alla ricca produzione di pubblicazioni scientifiche del gruppo, sino al 1999, anno in cui lasciai la Nefrologia, trasferendomi ai Laboratori Centrali.

Piero Stratta

Gli esordi

Ho conosciuto la Nefrologia il 23 maggio del 1967. Sono passati oltre cinquant'anni, ma ricordo benissimo quel momento, anche se non potevo di certo immaginare come questo incontro avrebbe condizionato tutta la mia vita professionale e non solo. Era un giorno festivo, ma questo, come avrei constatato negli anni a venire, non rivestiva nessuna differenza per i medici che si occupavano di patologie del rene. Salii le scale della Clinica Medica dell'Università diretta dal professor Giulio Cesare Dogliotti, alle Molinette di Torino, fino al terzo piano, dove lavorava, nel settore delle malattie renali, il dottor Pierluigi Cavalli. A lui, medico curante della mia famiglia, mi ero rivolto verso la fine del terzo anno del corso di Medicina, per frequentare un reparto ospedaliero. Lo incontrai in una sala che conteneva un vascone enorme che, come mi spiegarono successivamente, era deputato alla preparazione del bagno di dialisi per il trattamento depurativo dei pazienti con insufficienza renale. In quell'occasione mi presentò al professor Giuseppe Piccoli che, dopo avermi chiesto notizie sui voti dei miei esami, decise di accogliermi nella comunità nefrologica in qualità di allievo. Mi affidò al dottor Roberto Ragni, responsabile del reparto uomini, costituito da sei letti, suddivisi in due camere evidenziate come "Cardio Renali". Quel mattino conobbi il professor Franco Linari, esperto di calcolosi renale e responsabile dei sei letti donne, e il professor Dario Varese, che in un piccolo laboratorio era piegato sopra un microscopio con il quale stava esaminando un sedimento urinario. In pratica tutto l'organico, completato dagli studenti del quinto anno – Sandro Alloatti, Giuseppe Segoloni e Giuliano Giachino – e da Michele Rotunno tecnico responsabile del Laboratorio Nefrologico, era presente in reparto quel mattino di un giorno festivo. Il professor Antonio Vercellone, aiuto della Clinica Medica e responsabile del gruppo di "nefrologi", lo avrei intravisto qualche giorno dopo durante una visita collegiale in reparto, ma mi venne presentato ufficialmente solo quando la mia presenza diventò costante e la mia attività fu inserita nel lavoro del gruppo.

Di quel mattino fui colpito in modo particolare dal burbero atteggiamento di Roberto Ragni e che pareva mi scoraggiasse a frequentare. Infatti, mi disse: "Al di là di tutto quello che ti hanno detto i colleghi, ragazzo, ricordati che se tu pensi di venire qui per fare carriera dimenticatelo. Se pensi di frequentare per avere poi una posizione ed un guadagno sicuro, non è questo il tuo posto. Qui si promette solo lavoro, lavoro e poi ancora lavoro, senza prospettiva alcuna". In effetti, a parte Vercellone tutti i frequentatori erano volontari e gli introiti per i medici più anziani erano rappresentati da una piccola attività mutualistica o da un ambulatorio libero professionale, e per gli allievi da una attività da "prelevatore" in un ambulatorio mutualistico o da turni di guardia nella stessa Clinica. Però il clima che si viveva era particolarmente stimolante: si trattava di un gruppo di giovani entusiasti che collaboravano strettamente con dedizione assoluta ai problemi del paziente, in un periodo storico irripetibile per questa branca della medicina: la nascita della dialisi per l'uremia cronica; il perfezionamento della sua tecnologia e delle conoscenze cliniche; lo sviluppo della chirurgia per gli accessi vascolari, non solo per il trattamento acuto ma anche cronico; la complessità

delle insufficienze renali acute che arrivavano in reparto con problemi diversi (tossici, immunologici, post-chirurgici, ostetrico-ginecologici, etc.); i continui progressi nel campo dell'istopatologia renale e dei meccanismi di danno delle nefropatie immunologiche. Questo tumultuoso progresso conoscitivo era molto coinvolgente e forniva ad ognuno un bagaglio di esperienze che ci avrebbe seguito per tutta la vita professionale. La visita in corsia era per noi studenti una vera e propria lezione: quotidianamente con Piccoli che ci stimolava e ci interrogava sempre, e periodicamente con Vercellone. Questi ultimi momenti configuravano un evento, ma anche un momento temuto per la conoscenza stretta che il professore richiedeva al medico della camera su tutti i dati dei pazienti, che dovevano essere riportati con sicurezza, senza sfogliare la cartella. Spesso tutto il gruppo vi partecipava, compresa la caposala, la temibile Suor Elisa, che controllava non solo tutti gli infermieri, ma anche noi allievi medici, in particolare nella preparazione di tutte le infusioni per ogni nostro paziente, compito che ci toccava dopo il giro- visite del mattino (e che sarebbe completamente inconcepibile al giorno d'oggi). Nei mesi successivi mi occupai soprattutto della nefrologia clinica, inizialmente nel reparto uomini con Roberto Ragni, in seguito nella sezione donne con Franco Linari, con cui avrei preparato negli anni seguenti uno dei miei primi lavori scientifici, sulla terapia delle insufficienze renali acute da "gestosi" [8]. Negli anni successivi l'interesse per la patologia renale associata alla gravidanza sarebbe diventato uno degli argomenti principali della mia esperienza clinica e di ricerca, soprattutto dopo che Vercellone mi assegnò ufficialmente le consulenze nefrologiche presso l'Ospedale Ostetrico Ginecologico di Torino. Questo percorso mi portò anche a far parte del Gruppo di Studio Rene e Gravidanza della Società Italiana di Nefrologia.

In quel periodo, noi allievi avevano rapporti diretti soprattutto con Piccoli: fu lui, infatti, ad assegnarmi la tesi di laurea. Ricordo che mi indicò in una stanzetta un cumulo di cartelle su cui avrei dovuto lavorare: raccogliere i dati, tabularli ed elaborarli, naturalmente senza nessun ausilio informatico. Si trattava di pazienti con glomerulonefrite trattati con indometacina e seguiti in ambulatorio per il *follow-up*. Ricordo ancora ora lo sgomento che mi prese di fronte a quella mole di lavoro che pensavo mai avrei terminato. In quegli ultimi anni la mia presenza in Facoltà era molto contenuta: tra attività clinica e copertura dei turni di dialisi, era limitata alle lezioni più significative e agli esami. Riuscii comunque a completare la mia tesi "L'indometacina nel trattamento delle glomeruliti proteinuriche. Esperienza di tre anni" nei tempi previsti, ed essa rappresentò la base di alcune pubblicazioni scientifiche [9] e l'argomento di collaborazione con la scuola nefrologica dell'Università di Lovanio diretta da Paul Michielsen, con cui ebbi numerosi contatti di lavoro. Dopo la laurea, i miei rapporti con Vercellone divennero più frequenti e diretti. Nel frattempo, prima della nascita e della definitiva istituzione del Primariato Ospedaliero di Nefrologia e Dialisi alle Molinette (1972) si aggiunsero al gruppo altri studenti: Giorgio Triolo (1968), Margherita Dogliani (1969), Giovanni Mangiarotti e Alberto Jeantet (1970), Francesco Quarello e Caterina Canavese (1971) (Figura 14).

L'insufficienza renale cronica e la dialisi

In quei primi anni venni a conoscere quella che era la realtà più drammatica di quella fase storica della nascente nefrologia: la possibilità di garantire la dialisi, che si stava affermando come terapia salvavita per l'uremia cronica, solamente a pochissimi pazienti, per la carenza di reni artificiali e di adeguate strutture organizzative. Alle Molinette inizialmente avevamo pochi reni artificiali tipo Kiil sui quali ruotavano quattro pazienti (con un ritmo dialitico di due sedute per settimana, ciascuna di 12 ore), che poi aumentarono progressivamente insieme al numero dei reni artificiali. Della dialisi si occupavano direttamente Sandro Alloatti, Giuseppe Segoloni e Giuliano Giachino, da cui appresi i primi rudimenti necessari per i turni pomeridiani di guardia che anche noi studenti dovevamo coprire. Inoltre, Sandro Alloatti mi addestrò alla dialisi peritoneale e ai principi della sua macchina semiautomatica e Giuseppe Segoloni a quelli dell'emodialisi. Fu sempre Segoloni ad avviarmi alla

chirurgia per l'allestimento degli *shunt* artero-venosi, che tutti noi dovevamo essere in grado di confezionare, e successivamente, anche a quella delle fistole arterovenose di base quali la radiale, la tabacchiera anatomica, ma anche l'omeroale. Di questi aspetti ricordo in particolare due momenti che mi trasmettevano molta ansia. Il primo, quando ero di guardia da solo in sala dialisi nelle ore pomeridiane, insieme a infermiere che ne sapevano ben più di me, e al sollievo che provavo quando Piccoli tornava in reparto per il contro-giro; il secondo, quando venivo chiamato, spesso di notte, per la disostruzione (*declotting*) di uno *shunt*. Questo evento era veramente drammatico per il paziente, che vedeva nello *shunt* la sua possibilità di sopravvivenza, e molto angosciante per noi giovani medici per la preoccupazione con cui affrontavamo queste manovre, spesso ripetute e talora infruttuose.

Di quel periodo i ricordi si sovrappongono numerosi, ma vorrei raccontare un episodio emblematico di quei tempi. Un tardo pomeriggio arrivò in reparto con un quadro di uremia conclamata una paziente (M.G.) che era stata la balia di Sandro Alloatti. Le condizioni erano disperate in quanto non c'era nessuna possibilità di emodialisi, non solo immediata, ma neppure a breve/medio termine. Vercellone chiese a me e ad un altro studente se ce la sentivamo di fermarci nella notte per condurre un trattamento manuale con dialisi peritoneale, in quanto tutti gli altri medici, già oberati di lavoro nei giorni e nelle notti precedenti, non erano in condizioni di affrontare una nuova notte in piedi. Naturalmente, coinvolti da questa grande responsabilità, rimanemmo tutta la notte a dializzare la paziente, che sopravvisse e venne poi mantenuta in vita con la dialisi peritoneale fino a quando non si trovò un posto per l'emodialisi periodica. Questa era la realtà di quegli anni, caratterizzata dalla ricerca affannosa e spesso frustrante di risorse per creare nuovi posti dialisi o di possibilità di trattamento anche al di fuori di Torino e della Regione Piemonte. Ricordo, ad esempio, che al mattino facevamo il giro di vari reparti di Medicina delle Molinette insieme a Piccoli, per valutare le condizioni di tutti i pazienti con insufficienza renale terminale. Si controllavano i dati e si restringeva ancora di più la dieta ipoproteica, si invitavano i pazienti a pesare su di un bilancino tutti cibi, si studiavano formule per aumentare l'apporto calorico quotidiano nel tentativo di dilazionare il più possibile i tempi di una eventuale necessità dialitica. Ma si elencavano anche i pazienti in cui era ormai impellente l'avvio della dialisi: succedeva talora di dover scegliere collegialmente, sotto la guida di Vercellone, chi – in base a età, condizioni cliniche e familiari – avrebbe potuto usufruire per primo di un posto dialisi. In queste scelte ci supportava Anna Mirone, che si era aggiunta al nostro gruppo come assistente sociale, la quale affrontava questi problemi con impegno, rigore e dedizione assoluta al paziente.

Nel 1971 venne attivato presso i locali dell'Ordine di Malta di Torino un Centro di Addestramento per la Dialisi Domiciliare e, nel 1973, il Centro di Emodialisi Extraospedaliera ad Assistenza Limitata, in Corso Vittorio Emanuele. L'ottica era sempre quella di incrementare i posti dialisi e favorire le possibilità di trattamento al di fuori dell'Ospedale dei pazienti in condizioni cliniche meno gravi. Si trattava di soluzioni che non è esagerato definire eroiche, anche per le mille difficoltà legislative, burocratiche ed organizzative che si incontravano. Poi, con la progressiva apertura di numerosi Centri Dialisi ospedalieri in Piemonte ci si avviò verso il pieno trattamento degli uremici cronici.

L'insufficienza renale acuta

Alla drammaticità dei quadri di insufficienza renale acuta che allora confluivano tutti nei nostri letti ho già accennato, ma due aspetti clinici mi colpivano in modo particolare. Il primo era quello delle pazienti con insufficienza renale acuta da interruzione della gravidanza autoindotta (in tempi precedenti la Legge 194 del 1978). Si trattava di donne disperate, in gravi condizioni cliniche, che avevano fatto ricorso a metodiche tossiche (ad esempio, infuso di prezzemolo ad alte dosi bevute come decotto) o traumatiche a livello uterino. Nel primo caso, con il trattamento dialitico si ottenevano la sopravvivenza e il recupero funzionale del rene praticamente sempre, mentre nel

secondo, le frequenti complicanze settiche rendevano il percorso clinico più complesso e incerto. L'altro aspetto era quello della intossicazione da funghi: erano ancora gli anni di una forte immigrazione a Torino dal Sud e spesso la scarsa competenza nel riconoscimento dei funghi edibili dalla terribile *Amanita phalloides* era responsabile di gravi forme tossiche. Ricordo in particolare un mese di settembre in cui arrivarono contemporaneamente in reparto ben sei pazienti con insufficienza epato-renale causata dall'ingestione del suddetto fungo. Fummo tutti reclutati per allestire gli *shunt* artero-venosi ed avviare il più tempestivamente possibile il trattamento depurativo: anche in quei casi risultati erano soddisfacenti e la sopravvivenza in genere molto buona.

La biopsia renale, l'istopatologia e l'immunopatologia renale

In quegli anni si stava sempre più diffondendo nella diagnostica delle glomerulonefriti l'uso della biopsia renale percutanea. In Clinica Medica si ricordava che, dopo una prima biopsia renale effettuata nel 1954, una seconda esitò in frammenti di parenchima epatico, peraltro cirrotico, per cui il direttore dell'istituto sospese a lungo la pratica giudicandola troppo rischiosa. Sul finire degli anni Sessanta il "biopsiatore" era il professor Renato Marten Perolino, un urologo scostante e burbero, che solo dopo molto tempo che lo seguivo nella manovra, si aprì a qualche spiegazione. A poco a poco appresi le modalità operative ed infine, mi pare alla fine del 1971, effettuai sotto la sua guida il mio primo prelievo biotico di rene, in un paziente con insufficienza renale acuta in corso di mieloma. In quegli anni la procedura era complessa: non esisteva guida ecografica, l'ago di metallo di Vim-Silverman modificato da Franklin (Figura 15) era di diverse dimensioni, da utilizzare a seconda della struttura fisica del paziente e da sterilizzare dopo ogni procedura. Le misure per la localizzazione del polo inferiore del rene da biopsiare erano rilevate sulla lastra (urografia o stratigrafia delle logge renali) e poi riportate sul dorso del paziente (Figure 16, 17).

Nel 1974, Vercellone mi inviò a Bologna al 1° Corso Residenziale sulla Biopsia Renale, tenuto da Vittorio Bonomini. Lì ebbi modo di conoscere i colleghi della Scuola Nefrologica bolognese, oltre a molti altri nefrologi provenienti da tutta l'Italia. Fu un corso che mi consentì di affinare la metodica e di diventare per molti decenni il "biopsiatore ufficiale" della Nefrologia delle Molinette, dove addestrai anche diversi nefrologi del Piemonte, e di produrre numerose pubblicazioni scientifiche [10]. Anche la patologia renale mi appassionava, soprattutto per i meccanismi immunopatologici, che in quegli anni si andavano progressivamente definendo. Nel 1973 si aggiunse al nostro gruppo Giovanni Camussi che si occupava di quegli aspetti, sia dal punto di vista della ricerca clinica, che da quello della nefrologia sperimentale. Vercellone gli assegnò un laboratorio per sviluppare le sue ricerche al secondo piano della Clinica Medica, dove avviò anche lo studio dell'immunofluorescenza glomerulare. Camussi fu coinvolto per un certo periodo anche nelle guardie in dialisi assieme a me: andavamo entrambi all'apertura della sala dialisi alle cinque del mattino, quando dominava la necessità di avviare la seduta dialitica tempestivamente per non ritardare il turno successivo, i pazienti erano preoccupati per la loro fistola, e le infermiere spesso agitate. Anche in quei frangenti molto particolari Camussi non dimenticava il suo amore per l'immunologia e tentava di avviare con me dibattiti su quei meccanismi. Ricordo ancora il periodo in cui stava dedicando la sua attenzione al *Platelet Activating Factor* ed ai suoi meccanismi immunopatologici, che cercava di spiegarmi insieme agli esperimenti che stava conducendo. Io, teso per l'avvio della dialisi ed ancora assonnato, non sempre gli davo retta, ma debbo riconoscere che anche da quei momenti nascevano stimoli conoscitivi che si sarebbero tradotti poi in programmi di studio. Sempre in quel periodo intensificai, per lo studio morfologico delle biopsie renali, i contatti con l'Anatomia Patologica che si valeva inizialmente dell'attività di Franco Mollo, e poi sempre più di quella di Guido Monga e di Gianna Mazzucco. Analizzavamo insieme ogni biopsia con infinite discussioni clinico-patologiche in un campo dove si stavano moltiplicando le ricerche e si stavano meglio definendo gli inquadramenti nosografici delle glomerulopatie. Erano momenti interessanti che si consolidarono in una stretta

collaborazione di molti decenni, che proseguì con Guido Monga anche quando mi trasferii all'Università del Piemonte Orientale, estendendosi anche alla "nefropatologia del trapianto renale". Questo interesse rappresentò per me un campo di studio che continuò nel Gruppo di Immunopatologia Renale della Società Italiana di Nefrologia, dove incontrai molti colleghi di diversi Centri con cui collaborai per anni in molteplici ricerche.

Il trapianto renale

Il 5 novembre 1981 iniziava per la Nefrologia alle Molinette una nuova epoca storica; in quella data infatti venne effettuato il primo trapianto di rene in Piemonte. Fu un altro momento elettrizzante per tutti noi, rappresentando un ulteriore settore di confronto, di studio e di ricerca, ma soprattutto di nuove conoscenze cliniche sotto la guida principalmente di Giuseppe Segoloni. Tutti ne fummo toccati, ognuno nel proprio ambito di competenza. Nonostante io non ne fossi direttamente coinvolto, quell'esperienza clinica fu per me fondamentale per l'avvio di un'altra storia, che iniziò a Novara quando nel 2003 andai a dirigere la Nefrologia alla quale era annesso il secondo Centro di Trapianto di Rene del Piemonte.

Giorgio Triolo

Nel centenario della nascita di Antonio Vercellone ripercorro con nostalgia alcune fasi della vita e rivedo una lunga parte del mio cammino professionale, quella che ho avuto la fortuna e il privilegio di vivere nella Nefrologia delle Molinette.

L'inizio

Il 6 dicembre 1968 rappresenta per me una data significativa. Ma allora, e per lungo tempo, lo ignoravo. Appena iniziate le lezioni del quarto anno avevo deciso, seguendo il consiglio di mio padre medico, allievo del professor Giulio Cesare Dogliotti, Direttore della Clinica Medica, di cominciare a frequentare un reparto clinico.

Dogliotti mi aveva prospettato tre aree interessanti, la Cardiologia, l'Endocrinologia e la Nefrologia. Negli anni precedenti la fisiologia dell'apparato urinario mi aveva appassionato e così, senza nessuna esitazione, avevo scelto la Nefrologia. Il primo contatto, nella temporanea assenza del professor Antonio Vercellone, era stato con il suo braccio destro, il professor Giuseppe Piccoli. In realtà, per molto tempo ancora, il rapporto con quello che negli anni successivi sarebbe diventato il mio Direttore e il mio Maestro è stato sporadico e sempre mediato dai colleghi che già facevano parte del suo gruppo e con i quali aveva vissuto i momenti eroici di cui hanno esaurientemente parlato Sandro Alloatti e Beppe Segoloni.

I nefrologi

Cominciai poco per volta a conoscere quel gruppo pieno di entusiasmo, impegnato sia nelle attività cliniche che nella ricerca, composto da molte figure che nel periodo successivo avrei messo a fuoco.

Le attività della corsia nefrologica, dove ero inizialmente stato introdotto, erano svolte da Roberto Ragni, affiancato da Gianmaria Vacha, e da Franco Linari con Piero Stratta. In dialisi "i tre moschettieri" erano Sandro Alloatti, Giuliano Giachino e Beppe Segoloni, forti dell'appoggio di Pier Luigi Cavalli, che si era formato sulla tecnica dialitica a Padova e a Verona. Il laboratorio nefrologico, dove lo studio del sedimento urinario rappresentava uno dei punti cruciali della diagnostica, era retto da Dario Varese, affiancato dal mio coetaneo Michele Rotunno, che negli anni successivi avrebbe occupato un ruolo sempre più determinante. Ogni attività era appassionante e coinvolgente: le dialisi nei pazienti acuti, l'organizzazione delle dialisi nei pazienti cronici, gli accessi vascolari, la degenza.

Un'altra figura indimenticabile è Anna Mirone, da poco scomparsa, attiva per oltre quattro decenni con ruoli diversi: assistente sociale, determinante nella dialisi domiciliare e, soprattutto, in quella ad assistenza limitata; funzionario della Sanità Regionale, responsabile per gli uremici cronici con sei Assessori provenienti da diverse formazioni politiche; e infine volontaria, senza fare sconti a nessuno, a se stessa per prima, sempre dalla parte dei pazienti.

Appena laureato, neppure tre anni dopo il mio ingresso, l'organico del reparto, nato nel 1972, si ampliò di una unità, e riuscii ad avere un incarico, poco tempo dopo i miei colleghi più grandi che avevano dovuto aspettare anni. Il mio compito, oltre alla corsia nefrologica, era di seguire i pazienti con insufficienza renale acuta, che in quella fase erano trattati per lo più nelle terapie intensive (Rianimazione, Neurochirurgia, Cardiocirurgia), generalmente con la dialisi peritoneale. Tra questi mi è rimasto impresso il ricordo di Carlo Casalegno, vecchio amico di Vercellone, già partigiano, vicedirettore di "La Stampa", e ferito a morte in un attentato delle Brigate Rosse nel 1977. Ricordo anche il primo catetere peritoneale che posizionai da solo, con successo e molta apprensione, una domenica pomeriggio in urgenza, al padre di un collega chirurgo, davanti a lui e al suo direttore. Il padre visse poi più a lungo del figlio.

Da pochissimo tempo avevo cominciato a entrare nei turni di guardia: in quegli anni le dialisi erano bisettimanali, ciascuna della durata di 12 ore. Significativi nella mia formazione sono stati soprattutto i turni festivi in cui in due seguivamo la dialisi, la corsia, le consulenze in tutto l'ospedale (le Molinette aveva quasi 2000 letti), con presenza continua, coprendo per anni, essendo il più giovane assunto, sia la notte di sabato che di domenica. E prima di entrare nell'era delle dialisi trisettimanali, all'alba del lunedì, qualche ora prima del previsto i pazienti erano già per la maggior parte in dialisi di urgenza, per sovraccarico idro-elettrolitico. Ricordo un originale espediente escogitato da un paziente per procurarsi acqua a volontà, superando le restrizioni imposte. In corsia si faceva artificialmente salire la temperatura corporea e utilizzava la borsa di ghiaccio che gli veniva fornita per abbassargliela bevendone il contenuto poco per volta, come mi ha confessato anni dopo.

Proprio in questo periodo, mentre ero di guardia una domenica pomeriggio arrivò in Pronto Soccorso uno sciatore rimasto travolto da una valanga fuori pista, tutto contuso, ma senza fratture o sindrome da schiacciamento. Trasferito in corsia, fu vegliato con apprensione, fino a quando non si svegliò vivo e vegeto. Il nome del paziente era Giuseppe Segoloni. Ma ancora peggio, sempre di domenica pomeriggio, fu trasferito da noi, dopo una brutta caduta in moto, il collega Francesco Quarello, ipoteso e politraumatizzato. Solo dopo la trasfusione di 2 litri di sangue cominciò a riprendersi, iniziando un iter di mesi fatto di interventi ortopedici riparatori.

Per quasi un anno ho poi condiviso i sabati e le domeniche di guardia con una giovane collega che era in trattamento emodialitico a cause di una nefropatia lupica. Era una persona non comune, parlava diverse lingue correttamente, suonava la chitarra, scriveva poesie e, nonostante la malattia ingravescente, si era prima laureata in Medicina e poi specializzata in Nefrologia. Con nostalgia e tristezza ricordo Maria Paola per il suo forte carattere e il suo impegno professionale profuso senza limiti finché le sue condizioni cliniche non sono peggiorate inesorabilmente.

E non posso dimenticare i turni di guardia con Ciro Tetta, giovane entusiasta e forse troppo esuberante per poter limitare al nostro gruppo le sue energie, che ha poi speso nella ricerca con Giovanni Camussi e, dopo qualche anno, nelle industrie di dialisi, sostenendo sempre i nostri programmi grazie a una collaborazione durata per decenni con reciproca stima e soddisfazione.

La svolta

I miei rapporti con i colleghi si sono progressivamente consolidati sia come gruppo di lavoro sia a livello personale, in termini di stima e amicizia reciproca – ero entrato a pieno titolo nella squadra

(Figura 18)! – e contemporaneamente anche la relazione con Vercellone era diventata più amichevole e costante. In occasione della presentazione a un congresso tenutosi a Vittel, in Francia, dell'esperienza del nostro centro sulle dialisi brevi (la durata era passata da 12 a 4 ore), Vercellone mi propose di accompagnarlo e io accettai senza esitazione. Fu un'occasione per approfondire la nostra conoscenza reciproca e da quel viaggio la mia vita professionale cambiò.

Infatti, fui indirizzato a occuparmi della dialisi nei pazienti con diabete, condizione che a quel tempo rappresentava una controindicazione importante. Al momento della presentazione della nostra esperienza, pioniera in Italia, ad un convegno sul trattamento della nefropatia diabetica nel 1975, a Vouliagmeni non lontano da Atene, la casistica complessiva di diabetici in trattamento sostitutivo superava di poco le 100 unità [11]. Fu un nostro paziente diabetico, dializzato da qualche mese, il primo (a sua e a nostra insaputa) a essere trapiantato di rene e pancreas a Lione, dove era stato inviato per la immissione in lista. Anni dopo, a pancreas ancora funzionante, ricordava contento che quella scelta, dopo anni di multiple iniezioni giornaliere di insulina, era stata per lui l'evento più importante, anche se poco dopo aveva dovuto ritornare in dialisi. Erano gli anni dell'impiego dei primi infusori sottocutanei di insulina, sperimentati insieme a Quirico Carta (primario ospedaliero alle Molinette della prima Diabetologia del Piemonte) anche nei diabetici in dialisi, in realtà causando più problemi che vantaggi. L'infusione era programmabile e modulabile, ma nei modelli in sperimentazione a quel tempo non c'era un *feedback* automatico. La prima drammatica interruzione di infusione, verificatasi per esaurimento della batteria, produsse iperglicemia e iperpotassiemia, per fortuna non fatali ma molto stressanti per chi aveva la responsabilità del caso, oltre che per il paziente.

Vercellone ci aveva spinti a sperimentare le possibilità di riutilizzo su larga scala dei dializzatori ad uso singolo, già praticato da Stanley Shaldon in Inghilterra agli inizi degli anni Sessanta. E così, quando a metà degli anni Settanta, in conseguenza delle difficoltà economiche derivate dalla crisi petrolifera, si passò dalla ricerca all'applicazione clinica di routine, potemmo superare indenni le restrizioni di forniture (pur in mezzo a molte polemiche), dedicando sempre particolare attenzione alla qualità delle procedure operative [12].

In quello stesso periodo mi capitò un fatto curioso. Dovevo presentare negli Stati Uniti un lavoro multicentrico sull'esperienza di dialisi peritoneale nei diabetici, anche a nome di colleghi di altre città (tra i quali il caro amico Alberto Cantaluppi che in quegli anni lavorava a Milano, al Croff). L'autobus per Malpensa venne rallentato da un'abbondante nevicata e mentre entravamo nell'area aeroportuale con più di due ore di ritardo assistemmo al decollo del nostro aereo. Quasi tutti gli altri passeggeri rientrarono a casa, e a me venne proposto un volo per il Texas che però sarebbe arrivato a destinazione solo qualche ora dopo la prevista presentazione della nostra ricerca. Con dispiacere rinunciai. Con mia grande sorpresa, dopo qualche settimana ricevetti una lettera di complimenti per la ricerca, e soprattutto per la qualità della mia presentazione, da parte del presidente del congresso che inoltre mi invitava a sottoporre il lavoro per la pubblicazione. In effetti pubblicammo l'articolo [13], ma l'insegnamento che trassi da quell'esperienza, e che mi sarebbe servito per gli anni a venire, era che non bisogna mai prendersi troppo sul serio!

L'età dell'oro

Un altro campo di azione è stato l'ambulatorio di pre-trapianto, che in quegli anni significava soprattutto preparare i pazienti alla immissione in lista di attesa a Milano e in altri centri esteri vicini. I contatti con l'organizzazione dei trapianti *Nord Italia Transplant* hanno comportato la collaborazione con gli immunologi Claudia Pizzi, Francesca Poli e Mario Scalamogna, sviluppando una conoscenza e una stima reciproca che sarebbe andata avanti per decenni, anche dopo la nascita del nostro Centro Trapianti.

Questo impegno è continuato anche negli anni successivi quando finalmente anche Torino ha reso esecutivo tutto il programma. Tale lavoro ha rappresentato una tappa importante nella fase di costruzione della rete piemontese, che seppur formalizzata solo dopo qualche decennio, ha costituito un elemento fondamentale per il collegamento, l'aggiornamento professionale e la garanzia di uniformità nell'assistenza nefrologica della nostra regione, un modello per tutto il territorio nazionale. Quel periodo, con beneficio di inventario, corrisponde all'avvio della mia seconda vita nefrologica.

Verso la fine degli anni Settanta cominciammo l'attività di preparazione del programma trapianto in stretta collaborazione con chirurghi vascolari, urologi, anestesisti sotto il coordinamento dell'immuno-genetista Emilio Curtoni, con ripetute frequentazioni ai centri di Lione e Bruxelles, dove molti dei nostri pazienti erano stati trapiantati. E finalmente, il 5 novembre del 1981 fu possibile effettuare il primo trapianto a una nostra paziente in dialisi da anni (Figura 8). Questa fase, per noi pionieristica, è stata sicuramente la più coinvolgente per tutto il nostro gruppo.

Per alcuni giorni Beppe Segoloni ed io ci alternammo 24 ore su 24 nella nostra terapia subintensiva e prima della fine dell'anno questa entusiasmante esperienza si sarebbe ripetuta altre 5 volte. Il programma si incrementò rapidamente con una partecipazione e una crescita corale di tutti i servizi coinvolti (radiologia, laboratorio, nutrizione clinica) e di tutto l'ospedale, così come della nostra vita professionale. Quanti ricordi, quante emozioni! La più forte, a cui non ho fatto l'abitudine per anni, era l'immagine delle prime gocce di urina che sgorgavano dall'uretere non ancora collegato alla vescica del ricevente, subito dopo il declampaggio delle anastomosi vascolari.

Nella Terapia Subintensiva Post-trapianto eravamo un gruppo unitissimo di medici, infermieri, tecnici e ausiliari. Seguendo il modello esemplare di Beppe Segoloni, vivemmo un periodo indimenticabile uno a fianco dell'altro senza limiti di tempo e di fatica fisica e mentale. Ho davanti a me, tra le altre, l'immagine di Dino Malfi (che qualche anno dopo diede un contributo operativo fondamentale all'avvio del centro trapianti di Novara), di Giuseppe Squicciarro, di Marina Messina (che continuò la sua attività con grande passione e riconosciuto apprezzamento fino al pensionamento), di Maddalena Gallizio, prima coordinatrice del gruppo infermieristico, e di Valerio Pastorutti, suo successore.

Degli innumerevoli episodi degni di menzione ricordo un sanguinamento a nappo in un paziente espantato dopo un brutto rigetto e che solo dopo due trasfusioni dirette di sangue fresco riuscimmo ad arrestare. I due donatori isogruppo erano i due nefrologi che stavano assistendo il paziente: Beppe Segoloni e il sottoscritto.

In quel periodo, contrariamente alla pratica corrente in programmi più consolidati, utilizzavamo entrambi i reni di un donatore, in due interventi consecutivi e con conseguenti tempi di ischemia fredda più lunghi per il secondo. Era quindi molto importante poter prevenire il danno renale acuto, a maggior ragione avendo a disposizione come farmaco immunosoppressore solo la ciclosporina. All'*Hôpital de la Pitié Salpêtrière* di Parigi avevo apprezzato l'esperienza del professor Luciani e del suo gruppo che con un riempimento idrosalino del ricevente, massiccio e monitorato con la misura continuativa della pressione arteriosa polmonare, riduceva significativamente l'incidenza di necrosi tubulare post-trapianto. Questo protocollo, con la collaborazione operativa dei rianimatori, diventò routine anche da noi con ottimi risultati [14].

La terza vita

Dopo 23 anni, nel 1991, le nostre strade si separarono e mi allontanai, almeno fisicamente, dalla casa madre diventando primario (lavorando con Mario Salomone, poi primario a Chieri dal 2007 al 2022, e a Maria Cristina Torazza) e aprendo il Centro Nefrologia e Dialisi all'Ospedale Valletta, sede piemontese dell'Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico I.N.R.C.A. di Ancona, poi passato

sotto l'amministrazione dell'ASL 1 di Torino. Dal 1999 ho diretto il Centro dell'Ospedale CTO/Maria Adelaide (con Daniela Bergamo, Chiara Cugno, Daniele Damiani, Susanna Hollò, Filippo Mariano e, dal 2005, Stefano Maffei, primario ad Asti dal 2016), fino al pensionamento, per raggiunti limiti di età, nell'agosto del 2012.

Da allora, in quella che considero la quarta vita da nefrologo, sto continuando a esercitare, anche in istituzioni caritatevoli, confessionali e non solo, a Torino e con una breve esperienza in Tanzania, all'ospedale di Ikonda (Missioni della Consolata).

Adesso si sta avvicinando la quinta vita ma, speriamo, senza fretta!

Margherita Dogliani

I miei inizi in Nefrologia

Mio padre aveva una officina in cui si lavorava il ferro.

Un giovane medico neolaureato (Sandro Alloatti) andava in officina a presentargli un progetto per un apparecchio di dialisi peritoneale semiautomatica. Dopo alcuni incontri, mio padre gli raccontò che aveva una figlia iscritta al quarto anno di medicina che desiderava iniziare a frequentare qualche reparto ospedaliero.

Il giovane Alloatti esaltò la bellezza del reparto in cui lavorava, "prima di tutto il paziente, poi gente giovane, terapie all'avanguardia, condivisione di progetti e iniziative" e gli disse che mi sarei dovuta presentare il giorno X alle ore Y, nel reparto delle Molinette situato al 3° piano della Clinica Medica che allora era diretta dal professor Giulio Cesare Dogliotti.

Alla fine della scala c'era ad aspettarmi una infermiera che mi avisò che Alloatti non c'era (avrei saputo dopo che, frequentando la Clinica Medica come volontario, per guadagnarsi qualche spicciolo andava, su chiamata, a fare il medico "prelevatore" in un ambulatorio della periferia di Torino). Avrei però potuto presenziare ad un piccolo intervento chirurgico che stava eseguendo Giuseppe Segoloni, anche lui giovane medico neolaureato. L'infermiera mi introdusse nell'unica camera "singola" del reparto (la numero 25), non certo una sala operatoria, dove Segoloni stava allestendo uno *shunt* artero-venoso sul braccio di un signore che era stato impallinato durante una seduta di caccia (gli avevano sparato accidentalmente ad una gamba). Erano lontani da qualunque centro abitato, con molta fatica dopo aver perso tantissimo sangue erano finalmente arrivati all'automobile ed avevano raggiunto l'ospedale di Asti. Dopo alcuni giorni l'avevano trasferito alle Molinette perché era sopraggiunto un "blocco renale" ed ora doveva fare la dialisi per la quale bisognava avere a disposizione un'arteria (Segoloni stava appunto infilando un tubicino di "plastica" nella arteria radiale) ed una vena nella quale sarebbe stato infilato un altro tubicino. L'arteria e la vena sarebbero state connesse all'esterno del polso in modo permanente e sarebbero state disconnesse solo per eseguire il trattamento dialitico (Figura 6). Alla fine dell'intervento, mi mandarono in sala dialisi per vedere che cosa fosse questa metodica – in Piemonte, a quel tempo, la dialisi c'era solo a Torino, alle Molinette. Poi, a fine mattina arrivò Alloatti, che mi fece andare in corsia per affidarmi ad un medico del reparto "per fare il giro" ... ma in reparto il giro era già finito.

Il giorno dopo mi chiesero se sapevo misurare la pressione e mi affidarono al professor Franco Linari che "aveva le camere donne" e in quel momento era senza lo studente-allievo e aveva quindi bisogno di uno studente-allievo supplente.

Dopo qualche giorno, programmarono una biopsia renale ad una giovane paziente con sindrome nefrosica. A quell'epoca, le biopsie renali le faceva l'urologo professor Renato Martin Perolino e Linari mi fece andare con lui per vedere in che cosa consistesse questa procedura, che era piuttosto

complessa. Era stata eseguita una “stratigrafia renale” per individuare le ombre renali ed essere sicuri che i reni ci fossero tutt’e due e che fossero di dimensioni normali. La paziente era grassottella e mal sopportava la posizione prona con il cuscino sotto la pancia. L’urologo infisse l’ago ed estrasse un frustolo di “parenchima renale dubbio”. Discussione fra Linari e Perolino, che decisero di mandare a valutare l’idoneità del frustolo prelevato, mentre la paziente restava prona sul letto della saletta operatoria. Erano le prime volte che si esaminava il tessuto renale non solo con il microscopio ottico ma anche con quello elettronico e bisognava essere certi che nel frustolo ci fossero dei glomeruli. “Anche uno solo basta – dicevano – perché al microscopio elettronico si vede la fusione dei pedicelli e la diagnosi è fatta”. Mandarono me a portare il prezioso materiale perché non c’erano né un’infermiera né un portantino affidabili: l’Anatomia Patologica era lontana, in un altro padiglione, bisognava attraversare il giardino, e di sicuro avrebbero perso tempo a cercare lo studio del professor Francesco Mollo. “Mi raccomando di corsa”, mi dissero. Arrivai trafelata e mi fermai a vedere: il frustolo conteneva alcuni glomeruli, i mitici corpuscoli del Malpighi.

Da allora mi sentii allieva della Nefrologia anche se, a rigor di logica, la “Nefrologia” non esisteva ancora: le camere di degenza, infatti, avevano la denominazione “cardio-renali”.

Il sommo capo era il professor Antonio Vercellone, aiuto di Giulio Cesare Dogliotti.

I ricoverati erano prevalentemente uremici nei quali bisognava cercare di mantenere bassa l’azotemia, controllare l’equilibrio acido-base (allora si eseguiva la riserva alcalina) ed il potassio, in attesa che l’assistente sociale (Anna Mirone, una valorosa signorina mandata dall’Ordine di Malta) riuscisse a trovare un ospedale in cui potessero essere sottoposti a dialisi. Anna riuscì a trovare dei posti persino a Ostra, nelle Marche, che non so per quale motivo poteva accogliere pazienti “stranieri”.

Per resistere, per non far salire troppo la azotemia, bisognava ingegnarsi nella dieta. Ad un certo punto inventammo una bomba calorica ipoproteica a base di rosso d’uovo, zucchero, miele di corbezzolo (perché amaro), farina di tapioca e rum che Vercellone giudicò eccellente, e quando Jules Traeger (nefrologo trapiantatore di Lione) venne in visita al reparto, gliela fece assaggiare. Forse era per il contenuto in rum che Traeger giudicò la nostra pappa “buona”.

La carenza di “posti rene” ci indusse a programmare la dialisi domiciliare, anche se, oltre ad ostacoli tecnici, vi erano molte remore legali per l’affidamento di tecniche mediche a “non sanitari” quali in effetti erano i pazienti ed i loro famigliari.

Il problema etico della carenza di posti dialisi mi angosciava. Il mio professore di filosofia al Liceo, Giovanni Guastavigna aveva sviluppato molto il pensiero Kantiano e qui si trattava di adeguarlo ai tempi ed ai progressi della medicina. Negli Stati Uniti prevaleva il criterio del *first arrived, first served*, ma da noi era impossibile applicare un criterio del genere.

Vercellone faceva acquistare ai pazienti che avevano disponibilità economiche un “rene artificiale” e poi spiegava all’acquirente che l’apparecchiatura sarebbe stata usata anche per altri pazienti. Ma c’era il problema di chi avesse le indicazioni per la dialisi, perché comunque era un trattamento che non tutti potevano eseguire o tollerare. Furono momenti difficili, di crescita non solo medica, ma anche e soprattutto personale.

Ricordo un primo maggio in cui aspettavamo un giovane pastore di cui non riesco a ricordare il nome, ma il suo viso ed il suo parlare mi accompagnano tuttora. Arrivava da una sperduta vallata del Canavese, e qualche volta non veniva alla dialisi perché non trovava nessuno che lo portasse a Torino. Con la primavera si era trasferito in una grangia sulla montagna, in mezzo a prati tutti bianchi di narcisi e ci aveva promesso che ce ne avrebbe portato un mazzo. Quel giorno il giovane pastore non arrivava, forse perché pensava che essendo il primo maggio, si facesse festa. Preoccupati, lo

mandammo a cercare dai carabinieri del paese vicino, che lo trovarono morto sulla porta di casa, forse per iperpotassiemia. In casa, sul tavolo, c'era il mazzo di narcisi che ci aveva promesso...

Mi laureai nel 1972 proprio con una tesi sulla dialisi domiciliare che mi fu assegnata dal professor Giuseppe Piccoli e l'anno seguente fui assunta.

Nel 1973, insieme al collega Giuliano Giachino e al professore Pierfranco Martini fummo incaricati da Vercellone di aprire un Centro Dialisi ad Assistenza Limitata (il cosiddetto CAL) nei locali di un palazzo di Corso Vittorio Emanuele che erano stati utilizzati come Banca fino a pochi anni prima. Il magazzino si trovava nel *caveau* della vecchia banca e una volta dovetti andare alla stazione di Porta Nuova a ingaggiare dei facchini (allora c'erano ancora) per scaricare il materiale perché non avevamo ausiliari disponibili ed il camion bloccava il traffico del Corso.

Restai nel reparto di Nefrologia, prima come assistente e poi come aiuto, fino al 1995, quando andai a fare il primario in un ospedale della provincia di Torino.

Ero convinta che il Centro delle Molinette dovesse continuare ad essere un *hub* (centro di smistamento e condivisione) per tutti i Centri di Nefrologia del Piemonte, ma i tempi e le persone erano cambiati. C'erano l'aziendalizzazione e la concorrenza fra aziende sanitarie, anche se io continuavo a credere che il paziente dovesse essere curato al meglio dal Sistema Sanitario indipendentemente dal luogo di residenza.

“Il paziente al centro”: questa era stata la motivazione che mi aveva fatto fermare in Nefrologia nell'autunno del 1969, oltre a colleghi giovani, terapie all'avanguardia, condivisione di idee e di iniziative.

Giovanni Mangiarotti

Approdai alla Nefrologia delle “Molinette”, affidata al professor Antonio Vercellone (allora aiuto del Direttore della Clinica Medica professor Giulio Cesare Dogliotti) nel 1970, subito dopo la laurea, abbandonando il Laboratorio Centrale di Analisi Cliniche Baldi e Riberi, dove ero stato per oltre un anno come allievo-capo interno.

In un primo tempo ero stato tentato da Medicina Legale, materia studiata con impegno e grande interesse che mi fruttarono, dopo una rocambolesca quanto sconsiderata discussione in corso di esame (lasciato per ultimo) con l'allora scorbutico Direttore professor Renzo Gilli sul certificato medico e le sue implicazioni, un bel 30 che al momento mi aveva gasato.

A convincermi nella scelta per la Nefrologia e Dialisi fu l'entusiasmo contagioso di Sandro Alloatti, vecchio compagno di studi che frequentava già il reparto dal quarto anno di Medicina insieme a Beppe Segoloni e Giuliano Giachino.

Così il 23 luglio del 1970 entrai, come Medico Interno dell'Istituto Clinica Medica – Sezione di Nefrologia e Dialisi, a far parte del gruppo di cui condivisi subito lo spirito pionieristico e l'amara consapevolezza della carenza di posti dialisi, causa di drammatiche selezioni o, in alcuni casi, di trasferte bisettimanali dei pazienti in altri Centri Dialisi regionali o addirittura extraregionali ove vi erano ancora posti disponibili.

Frequentavano già il reparto Piero Stratta, Margherita Dogliani, Giorgio Triolo e il dottor Roberto Ragni. C'erano anche il professor Dario Varese, il dottor Pier Luigi Cavalli ed il professor Franco Linari che ci lasciarono dopo poco per altre destinazioni.

Dopo qualche mese s'aggiunsero Caterina Canavese, Pier Franco Martini, Alberto Jeantet e Francesco Quarello.

Molti altri successivamente, in qualità di studenti e specializzandi frequentarono la Nefrologia e Dialisi delle Molinette ed entrarono a far parte della nostra squadra definitivamente o in attesa di destinazione in altre sedi. Tra questi Giovanni Camussi che fece una brillante carriera universitaria e scientifica.

Inizialmente tutti ci occupavamo un po' di tutto per poi poco per volta focalizzarci su determinati temi.

Ad indirizzare le nostre attività dialitiche e nefrologiche ed a sovrintendervi era Giuseppe Piccoli, aiuto di Vercellone e sua interfaccia.

Tra il personale non medico voglio ricordare Michele Rotunno, tecnico responsabile del laboratorio nefrologico interno e Anna Mirone, assistente sociale e successivamente referente regionale per la Nefrologia, Dialisi e Trapianto.

Della mia fase di formazione, quando ero ancora spaesato e titubante, mi piace ricordare un aneddoto che anche oggi mi fa sorridere. Un pomeriggio Alloatti mi disse: "Bene, oggi rimani tu di guardia in sala dialisi, se hai bisogno mi chiami" (non esistevano ancora i cellulari!) e se ne andò affidandomi di fatto alla tetragona ed espertissima caposala Lidia Rosano. Dopo un po' Lidia mi chiamò dicendomi "Dottore, Calogero non va!". Convinto si trattasse di un paziente, presi lo sfigmomanometro e la seguii in uno stanzone dove c'era un grande apparecchio con tante spie rosse accese ed allarmi (il mitico CAL 20 della Dasco: preparatore automatico centralizzato del bagno di dialisi), collegato ad un vascone di raccolta di oltre 1.000 litri con pompe di distribuzione ai *monitor* in sala dialisi, il cosiddetto sistema centralizzato. Erano apparecchiature che io, appena arrivato, non avevo ancora messo a fuoco. Lidia, dopo essersi goduta il mio repentino smarrimento, disse "Non lo conosce?". Evitai la stupida battuta sulla punta della lingua "Piacere" e confessai "No". "Bene allora glielo presento io!".

Così io e "Calogero" diventammo amici e mi staccai da lui con malinconia quando potemmo introdurre poco a poco *monitor* singoli, fino ad allora ed ancora per molto tempo inutilizzabili per problemi strutturali e tecnici.

La "personalizzazione" del bagno di dialisi, quando ritenuta necessaria, veniva ottenuta usando "vaschini" di circa 150 litri di bagno-base "corretti" con opportune dosi di concentrato o elettroliti che, dopo l'uso, venivano sciacquati e clorati. Tutte operazioni che richiedevano massima attenzione e controllo (formula, test emolisi, tracce di cloro, etc.).

Al mio arrivo in dialisi i trattamenti erano ancora effettuati con i reni a piastre di Kiil: sedute di circa 12 ore due volte alla settimana che quindi non consentivano i doppi o tripli turni giornalieri. Fogli di *cellophane* (elemento dializzante) venivano montati sulle piastre e poi opportunamente formalinati e sciacquati durante la notte (operazione che prendeva diverse ore) (Figura 5 e Figura 7). Sempre presente il rischio di persistenza di tracce di formaldeide (mi successe una volta, fortunatamente senza gravi conseguenze).

Sempre in agguato gravi ipotensioni, crisi pirogeniche talora intense e crampi debilitanti intercorrenti. I filtri a rotolo adottati successivamente richiedevano un riempimento ematico variabile in funzione del flusso di sangue e della pressione nel circuito ed erano piuttosto fragili. Non rare le "rotture", di solito di lieve entità con comunque necessità di chiusura e ripartenza della seduta.

Una mattina venne a farci visita in dialisi il direttore della Clinica Medica Dogliotti che si soffermò al letto di una paziente: improvvisamente il filtro esplose schizzando sangue fino al soffitto. Il professore, basito, assistette al nostro rapido intervento di efficace soccorso e poi se ne andò biascicando "Bravi, bravi!". Non lo vidi mai più in dialisi!

L'accesso vascolare all'emodialisi cronica era allora ancora rappresentato dallo *shunt* artero-venoso esterno in *teflon* e *silastic* (Figura 6), antesignano del catetere venoso centrale (CVC). Le sue frequenti trombizzazioni obbligavano ad interventi tempestivi, spesso notturni, di disostruzione, più volte reiterati, da parte del reperibile del gruppo, tanto che ad un certo punto si decise per una guardia attiva notturna in reparto che copriva anche la corsia di Nefrologia, pur mantenendo sempre una reperibilità. D'altra parte, un medico doveva sempre essere presente all'apertura del mattino alle 7. In quegli anni, pur rimanendo ancora l'accesso di elezione per i casi acuti, lo *shunt* artero-venoso esterno (sul cui impianto quasi tutti eravamo diventati autonomi) fu progressivamente sostituito dallo *shunt* o dalla fistola artero-venosa interna. L'introduzione di quest'ultima ha costituito un settore di primario interesse nella nostra attività ed io mi ci dedicai con passione fin da subito, tallonando Beppe Segoloni che aveva acquisito particolare competenza. Realizzammo anche originali varianti rispetto alla classica fistola di Cimino-Brescia e alla tabacchiera anatomica distale, specie alla piega del gomito. Acquistammo anche velocità di esecuzione: in un caso (semplice) io toccai i 30 minuti e Beppe 20, da cute a cute!

In questa attività furono poi anche coinvolti stabilmente Alfonso Pacitti e saltuariamente altri colleghi della squadra dialitica e specializzandi.

Dal 1973 iniziammo gli "innesti" sui pazienti con insufficiente patrimonio vascolare autoctono *ab origine* o per il suo esaurimento *in itinere*. Inizialmente si utilizzò materiale autologo (safena prelevata al paziente stesso) o omologo (proveniente da safenectomia fornitoci dalla Chirurgia Vascolare), poi materiale eterologo (carotide bovina), e infine sintetico (politetrafluoroetilene). A proposito di quest'ultimo, ricordo la mia strenua battaglia, vinta, per ottenere dai fornitori pezzature più corte (40 cm anziché 80) per risparmiare ed evitare la risterilizzazione dei tratti residui.

Frequente era il ricorso a strategie conservative e di salvataggio: disostruzione (*declotting*) farmacologica con urochinasi o mediante catetere di Fogarty, angioplastica percutanea, posizionamento di *stent*, revisione chirurgica, anastomosi sui monconi.

L'esperienza acquisita in questo campo, le numerose pubblicazioni, le relazioni a congressi nazionali ed internazionali, la partecipazione a corsi di aggiornamento sull'argomento e la nostra disponibilità ci fecero assumere un ruolo di riferimento regionale ed extraregionale (specie in zone del Sud, dove, scherzando, dicevamo di avere "clienti fissi" o un "collegio elettorale").

Nel 1972 nacque la Divisione di Nefrologia e Dialisi con Vercellone primario ospedaliero e più tardi direttore della Struttura Complessa Ospedaliero-Universitaria di Nefrologia Dialisi e Trapianto. Nello stesso anno, Vercellone fu nominato anche Direttore della Scuola di Specializzazione in Nefrologia Medica dell'Università di Torino, anagraficamente la prima in Italia (avviata nel 1969 sotto la Direzione del professor Dogliotti), che ha avuto numerosissimi allievi, alcuni dei quali famosi.

Il 1° gennaio 1972 venni assunto come assistente (avevo uno stipendio!) e, nel 1973, conseguii la specialità in Nefrologia Medica. L'avvio del programma di Dialisi Domiciliare intrapreso nel 1970, se pur con qualche patema in assenza di norme legislative *ad hoc*, poi continuato dal 1971 presso un locale decentrato concesso dal Sovrano Militare Ordine di Malta; l'apertura nel 1973 di un Centro di Emodialisi ad Assistenza Limitata (primo in Italia) con dieci postazioni, anch'esso decentrato (a cui ho nel tempo saltuariamente contribuito); l'alternativa della dialisi peritoneale intermittente e successivamente continua come trattamento cronico; l'aggiornamento tecnologico delle attrezzature e soprattutto l'adozione di membrane dializzanti più efficienti che consentivano una soddisfacente depurazione in 4-5 ore con conseguente possibilità di doppi e poi anche tripli turni giornalieri; l'attivazione in Regione di altri Centri Ospedalieri ed Extraospedalieri consentirono l'agognato raggiungimento del "pieno trattamento" sul territorio, sollevando tutti dalle remore etiche che ci avevano a lungo turbato.

Il trattamento, come caparbiamente voluto da Vercellone, fu progressivamente esteso ai pazienti cosiddetti “ad alto rischio”. Ricordo pazienti giunti con azotemia molto elevata (uno quasi 1.000 mg/dl) sulla cui cute fiorivano evidenti uroliti o uremidi (“brina d’urea”).

Alla fine del 1974, Alloatti ci lasciò per seguire Giuseppe Piccoli, divenuto Primario della Nuova Astanteria Martini di Torino. Da allora il mio “mentore” (non soltanto per le fistole artero-venose) diventò Beppe Segoloni il cui supporto professionale ed umano ricordo con rinnovata gratitudine.

In quel periodo attrezzammo anche delle “sedi vacanza” (Loano e, successivamente, Albenga e Bardonecchia) gestite da nostro personale per pazienti domiciliari e ad assistenza limitata.

Nel 1977 ci furono a Roma i concorsi per le Idoneità Regionali ad Aiuto di Emodialisi e Nefrologia. Delle Molinette partecipammo io, Segoloni e Stratta. La sera stessa dopo la prova prendemmo il treno per il rientro a Torino ma salimmo sul vagone destinato a Ventimiglia. Stressati, ci addormentammo. Ad un certo punto io aprii gli occhi e vidi dal finestrino il mare. Ora sulla linea Genova-Torino il mare non si vede! Diedi subito l’allarme ma fui zittito con un “Dormi!”. Riuscii a convincerli solo ad Albenga. Ci precipitammo giù dal treno e aspettammo quello giusto dove cercai di impietosire il controllore per non pagare un altro biglietto. Intanto, Vercellone, che ci aspettava in servizio già al mattino, non si dava pace non vedendoci arrivare (“Ma dove sono finiti quei tre?”) e ci schernì per diverso tempo.

Nel 1978 mi trasferii per un anno, come aiuto-primario, alla dialisi di Biella che si voleva rendere autonoma dall’Urologia a cui era aggregata dal 1969, in attesa dell’imminente idoneità a primario che fu però sospesa per alcuni anni. Rientrai quindi alle Molinette alla scadenza del periodo di aspettativa.

Il 5 novembre 1981 venne effettuato il primo trapianto di rene a Torino (io assistetti emozionato all’intervento) (Figura 8). L’attività di trapianto, indubbiamente frutto di un lavoro pluridisciplinare, è costantemente proseguita grazie anche alla dedizione ed al grande impegno di Segoloni, appassionato paladino e tenace propulsore. Ne sono testimonianza i lusinghieri risultati ottenuti.

Nel 1986 divenni aiuto corresponsabile, posizione trasformata poi in responsabile della neo-costituita Struttura Semplice di Dialisi con responsabilità dell’attività dialitica complessiva.

Di pari passo con l’attività assistenziale svolsi anche quella didattica e formativa nell’ambito della Scuola di Specializzazione e dei Corsi di Aggiornamento obbligatori indetti dalla Regione Piemonte estesi anche al Personale Paramedico.

Superata la fase ancora un po’ pionieristica degli anni Settanta ed acquisito il pieno trattamento, l’obiettivo della dialisi si focalizzò sul miglioramento della tolleranza alla stessa e della qualità e durata di vita del paziente uremico, con l’obiettivo, dove possibile, del *gold standard*, rappresentato dal trapianto renale.

A ciò contribuirono numerosi fattori: il progressivo abbandono del tampone acetato; l’avvento di membrane più biocompatibili e performanti, sterilizzate con metodiche alternative all’ossido di etilene, e di concentrati sterili; l’aumentata consapevolezza dell’importanza della purezza dell’acqua utilizzata, sia dal punto di vista microbiologico che chimico; l’introduzione di metodiche alternative alla bicarbonato-dialisi sia per l’efficienza che per la tolleranza (emofiltrazione e emodiafiltrazione); la rivalutazione dell’impatto delle “medie molecole”, in termini non solo di “amiloidosi dialitica” ma anche di micro-infiammazione cronica, aumentato dello stress ossidativo, etc. In alcuni casi selezionati avviammo l’emofiltrazione anche a domicilio.

Questo processo necessariamente progressivo richiese un grandissimo impegno mio personale e dei colleghi, anche in considerazione degli elevati costi di impianti, apparecchiature e materiali.

Voglio anche ricordare all'inizio degli anni Ottanta l'avvento del vaccino per l'epatite B. Per me, per i colleghi Stratta e Canavese, e per il personale che l'aveva già contratta in precedenza fu troppo tardi: io dovetti rimanere a casa a curarmi per ben 6 mesi, a partire dal luglio 1982.

A circa 30 anni dalla loro apertura, anche le Sedi dell'Assistenza Limitata di Corso Vittorio e di Dialisi Domiciliare nei locali dell'Ordine di Malta, nonostante i lavori di manutenzione ed adeguamento nel tempo effettuati, richiedevano opere strutturali ed impiantistiche radicali. Venne quindi allestito un nuovo grande Servizio di Assistenza Limitata (2 sale dialisi indipendenti con 10 postazioni ciascuna) in una sede ospedaliera dismessa (San Vito) ai piedi della collina torinese, dove i pazienti vennero trasferiti. Sovrintesi personalmente all'intera operazione (progettazione, realizzazione e logistica), in collaborazione con colleghi Alberto Jeantet, Caterina Canavese, e Giorgina Piccoli.

L'attività non iniziò sotto i migliori auspici: il giorno dell'inaugurazione uno sciame di vespe, provenienti dal circostante parco, invase i locali creando non poco scompiglio.

Per quanto riguarda l'insufficienza renale acuta, all'inizio dell'era dialitica il trattamento veniva effettuato per lo più con dialisi peritoneale (manuale) in sala dialisi o al letto del malato. Ricordo anche in quel periodo trattamenti con dialisi extracorporea in sede rianimatoria portando tutte le volte dalla sala dialisi un *monitor* ed un vaschino contenente il bagno di dialisi.

Nel corso degli anni, la tipologia dei pazienti con insufficienza renale acuta cambiò e il numero aumentò in modo esponenziale, soprattutto relativamente ai pazienti che richiedevano un trattamento in unità intensiva e semintensiva. Basti pensare che alla fine degli anni Novanta afferivano alle Molinette e in sedi associate, per necessità dialitiche, pazienti da ben 16 delle suddette unità. Naturalmente tutto ciò fu reso possibile dall'emofiltrazione in tutte le sue varianti applicative, continue, ed intermittenti.

Nel novembre 2010, a 67 anni e dopo oltre 40 anni (credo) di onorato servizio andai in pensione.

Nel prologo della sua ultima lezione ufficiale alla Scuola di Specializzazione (1998) Vercellone, rivolgendosi in particolare ai più giovani, ebbe a dire che "il passato è ovvio solo per chi l'ha vissuto". In noi "più vecchi" il passato risveglia emozioni a volte assopite e l'orgoglio, forse un po' vanitoso, di essere stati testimoni partecipi di quell'evoluzione partita dalla sfida lanciata nel 1943 da Willem Kolff, inventore del rene artificiale, e sintetizzata nella famosa triade: *life, death and a washing machine*.

Caterina Canavese

Avevo deciso di fare la tesi con il professor Mario Dianzani in Patologia Generale perché erano davvero molto interessanti le lezioni che introducevano nel mondo affascinante dei meccanismi patogenetici alla base dello sviluppo delle malattie, e mi piaceva conoscere le regole del funzionamento cellulare, le reazioni biochimiche, la differenza tra fisiologia e patologia, ma più passava il tempo e più mi rendevo conto che mi mancava qualcosa... mi mancava il rapporto con i pazienti.

E perciò, anche se ormai avevo avviato la preparazione della tesi dal titolo "Attuali conoscenze sulla inibizione della crescita dei tumori da parte di interferon e induttori di interferon", d'accordo con Dianzani iniziai anche a frequentare diversi reparti della Clinica Medica, per capire quale avrebbe potuto essere il "mio ambiente" in cui poi procedere con la specializzazione. Così, nel 1971 sono finita al terzo piano della Clinica Medica Generale dove il professor Antonio Vercellone, Aiuto della Clinica Medica, aveva quattro camere di degenza riservate al ricovero di pazienti con patologie renali (si chiamava "Degenza Cardio-Renale").

Ed ecco quello che mi ha fatto fermare proprio in quel reparto: il modo in cui faceva il “giro” il professor Giuseppe Piccoli, da anni collaboratore e braccio destro di Vercellone, che non mancava mai di partecipare (od organizzare, in caso di assenza del “Capo”) la visita dei pazienti ricoverati, tutti i giorni, mattino e pomeriggio. Tutti insieme, medici, infermieri e studenti, si tiravano giù le lenzuola, si visitavano i pazienti, si controllava la diuresi, si guardava il risultato degli esami di laboratorio e si verificavano le terapie. E allora sono rimasta lì per tutto l’anno precedente la discussione della tesi. Piccoli interrogava sempre anche noi studenti per sapere le nostre ipotesi, i nostri dubbi, le nostre proposte, tutti i giorni compresi il sabato, la domenica e le feste comandate. E questo stimolava la nostra curiosità, l’interesse scientifico e l’attenzione per i pazienti.

Dopo la discussione della tesi, effettuata nel luglio 1972, mi sono iscritta alla scuola di specializzazione in Nefrologia Medica, di cui Vercellone era diventato direttore. Continuai così a frequentare quel gran bel reparto dove anche gli studenti, i medici frequentatori, e gli specializzandi venivano coinvolti quotidianamente dai nefrologi già operativi, insieme a Vercellone e a Piccoli (mi ricordo in particolare i dottori Ragni, Segoloni, Mangiarotti, Stratta, Giachino, Alloatti, Triolo) nel “giro in corsia”, nel “giro in dialisi”, nelle consulenze negli altri reparti, e nelle visite ambulatoriali.

Piastrine, fibrinogeno, trombi e coaguli

Erano gli anni in cui erano stati da poco introdotti sia il concetto di “Disciplina Nefrologica”, proposto da Jean Hamburger nel 1960 come “*Specialty to evaluate and treat patients with kidney disease*”, sia di “Trattamento Dialitico” nell’insufficienza renale cronica, avviato alle Molinette nel 1967.

A me interessavano sia le “nefriti” che la dialisi, ma all’inizio sono rimasta molto colpita soprattutto dal problema di “come riuscire a non far coagulare il sangue che scorreva dentro le apparecchiature per la dialisi e veniva a contatto con le membrane artificiali dei filtri” (Figura 19) in un contesto come quello dell’insufficienza renale in cui l’equilibrio tra emostasi e trombosi entra in crisi proprio a causa dell’uremia.

Ed è stato proprio Vercellone a rappresentare un punto di riferimento che mi ha consentito di seguire e approfondire questo mio primo particolare interesse scientifico, e poi anche quelli successivi.

Non dimenticherò mai la sgridata senza complimenti che mi fece la prima (e ultima...) volta che arrivai in ritardo ad una riunione organizzata nel suo studio. Ma non dimenticherò mai neanche il regale *aplomb* anglosassone con cui mi accolse quando io, da poco laureata, bussai senza alcun preavviso alla porta del suo studio per chiedergli come si potesse organizzare un contatto con l’Istituto Mario Negri di Milano per discutere sulla applicabilità nella pratica clinica quotidiana del dosaggio dei “fattori di degradazione della fibrina”, quelle mitiche sostanze che avrebbero potuto svelarci i segreti di quanto accadeva in tutto l’assetto coagulatorio nel corso delle malattie renali. E grazie a Vercellone incontrai in quell’istituto il professor Giovanni de Gaetano e la professoressa Benedetta Donati, che da allora sono sempre stati i miei mentori per tutto quello che riguardava “piastrine, fattori della coagulazione, coaguli, fibrinolisi, problemi emorragici e trombotici” nei pazienti uremici, in corso di trattamenti dialitici diversi e di diverse patologie renali, argomenti che non hanno mai smesso di appassionarmi. Tant’è vero che la tesi di specialità in Nefrologia Medica che ho discusso il 26 novembre 1975 presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell’Università di Torino era proprio dedicata a “trombi e coaguli”, e aveva come titolo “Deficit funzionale della piastrina uremica: astenia di un muscolo striato?”.

E fu sempre Vercellone che, proprio subito dopo la specializzazione, quando iniziai l’attività come assistente medico nel reparto da lui diretto, mi ha consentito di avviare, a fianco del lavoro assistenziale, una attività di ricerca in qualità di responsabile del settore inerente lo “studio dei problemi di coagulazione correlati alla nefrologia e di biocompatibilità legati alla dialisi” nel

laboratorio annesso alla Cattedra di Nefrologia, accanto al laboratorio di Immunopatologia di Giovanni Camussi. Nel corso del tempo questi due laboratori si sono affiancati allo storico Laboratorio Nefrologico diretto da Michele Rotunno. Ed è nella suddetta struttura che, dal 1976 al 1989, ho seguito 16 studenti della facoltà di Scienze Biologiche dell'Università di Torino, durante la frequenza biennale prevista dal loro piano di studi. Insieme preparavamo e discutevamo con profitto le tesi di laurea che hanno poi rappresentato la base per scrivere con passione ed entusiasmo, insieme agli altri nefrologi interessati, i lavori scientifici da presentare ai congressi e poi pubblicare. Tutto questo in un'epoca in cui non era certamente disponibile la tecnologia che abbiamo oggi, e si passavano le notti a preparare le diapositive. E qui mi piace citare, come esempio, lo studio della modificazione dei parametri della coagulazione che avveniva nei pazienti in dialisi quando si utilizzava la tecnica del riutilizzo dei dializzatori [15].

Alluminio, bromo, rubidio e altri metalli in tracce

E intanto, contemporaneamente, aumentava la mia confidenza con il problema scientifico dell'“uremia” e del “trattamento sostitutivo dialitico”. Per questo motivo mi sono trovata a fronteggiare un contesto complesso e ricco di stimoli, tutti scaturiti da scoperte recenti, che mi hanno portato progressivamente ad occuparmi di specifici aspetti correlati all'ottimizzazione dei procedimenti dialitici e all'identificazione delle terapie più adeguate per la cura dei pazienti.

Prima di tutto, era da poco emerso in tutto il mondo un problema clinico di grande rilievo per i pazienti in dialisi, e cioè l'accumulo di alluminio dovuto sia alla contaminazione dei liquidi impiegati per le tecniche dialitiche che all'introduzione per via orale di chelanti del fosforo a base di alluminio.

Mi ricordo bene la mobilitazione di tutto il mondo nefrologico nazionale ed internazionale con lo scopo di trovare gli strumenti adatti per correre ai ripari, da una parte misurando i livelli di alluminio nel sangue e nelle soluzioni per la dialisi e dall'altra adottando le terapie chelanti capaci di allontanarlo dall'organismo [16]. Mi viene anche in mente quando alle 5 del mattino, prima di avviare le sedute dialitiche, si effettuava insieme al tecnico Franco Bertolin il giro di controllo delle apparecchiature che preparavano le soluzioni per la dialisi. E poi tutta l'attenzione quotidiana a cogliere i possibili sintomi da intossicazione da alluminio nei pazienti, e la collaborazione continua con i neurologi per valutarne i possibili segni nei tracciati elettroencefalografici. Ma ben presto diventò chiaro che l'alluminio era solo la punta dell'*iceberg* di tutte le possibili alterazioni da metalli in tracce da ricercare nei pazienti uremici che si potevano instaurare, sia a causa della ritenzione in corso di insufficienza renale, sia per il rapporto diretto con i liquidi impiegati per la dialisi (tenendo conto che i pazienti entrano in contatto con decine di migliaia di litri di dialisato nell'arco di un anno). Ed ecco che, ancora una volta con la totale disponibilità di Vercellone, è stato possibile attivare tutti gli incontri e le collaborazioni interdisciplinari più opportune e continuative con specialisti di diversi settori come quelli del “Laboratorio Tossicologia ed Epidemiologia Industriale” del CTO di Torino e della *Commission of the European Communities, Environment Institute, Joint Research Centre-Ispra Site, Varese, Italy*. Ciò ha permesso di approfondire il problema dell'intossicazione da metalli pesanti nel paziente uremico in dialisi, esteso dalle ricerche sull'alluminio alla valutazione delle possibili ripercussioni cliniche delle alterazioni di altri metalli in tracce, che potrebbero includere la deplezione di bromo e rubidio. Tutto questo mi ha portato poi a lavorare tra i coordinatori del Gruppo di Studio “Metalli in tracce” della Società Italiana di Nefrologia.

Ferro, anemia, calcio, fosforo e osteodistrofia

E non è ancora finita, perché poi – a *partire sempre da questo contesto* – ho preso confidenza anche con il ferro, che mi ha indirizzato in particolare verso il problema dell'anemia dei pazienti uremici. Altra passione scientifica che mi ha stimolato a cercare di chiarire meccanismi patogenetici, strumenti diagnostici e terapeutici.

E poi sempre l'interesse per i metalli ha attirato la mia attenzione verso il sovraccarico di stronzio, che è coinvolto negli squilibri calcio-fosforo correlati alle alterazioni dell'asse paratormone-vitamina D, responsabili dei meccanismi patogenetici dell'osteodistrofia uremica. E tutto questo mi ha portato a continuare ad occuparmi di questi aspetti specifici partecipando attivamente ai lavori dei Gruppi di Studio della Società Italiana di Nefrologia dedicati allo studio dell'anemia e dell'osteodistrofia uremica.

Radicali liberi dell'ossigeno e meccanismi perossidativi di danno tissutale

Voglio ancora ricordare un ultimo contesto scientifico in cui Vercellone mi ha dimostrato la consueta disponibilità ad iniziative di collaborazione interdisciplinare. Questa volta con il Dipartimento di Patologia Generale dell'Università di Torino per affrontare lo studio della possibile interazione dei radicali liberi dell'ossigeno nei meccanismi di danno coinvolti nella patogenesi delle malattie renali (mesangiolisi e danno endoteliale ed epiteliale in corso di insufficienza renale acuta post-ischemica, nefrotossicità da farmaci, preeclampsia) e nei processi di biocompatibilità correlati ai trattamenti sostitutivi dei pazienti uremici.

Concludo dicendo che quando Vercellone è andato in pensione, nel 1994, mi ha affidato il ruolo di responsabile del Modulo "Controllo e aggiornamento delle terapie di appoggio al paziente dializzato" e tutto quello che ho imparato grazie a lui ha rappresentato una base molto bella, solida ed efficace per tutto il mio percorso professionale successivo.



Figura 1. Il professor Antonio Vercellone (1923-2000).



Figura 2. Da sinistra: Sandro Alloatti, Giuseppe Segoloni, Giuliano Giachino.



Figura 3. Apparecchio per la dialisi peritoneale automatica.

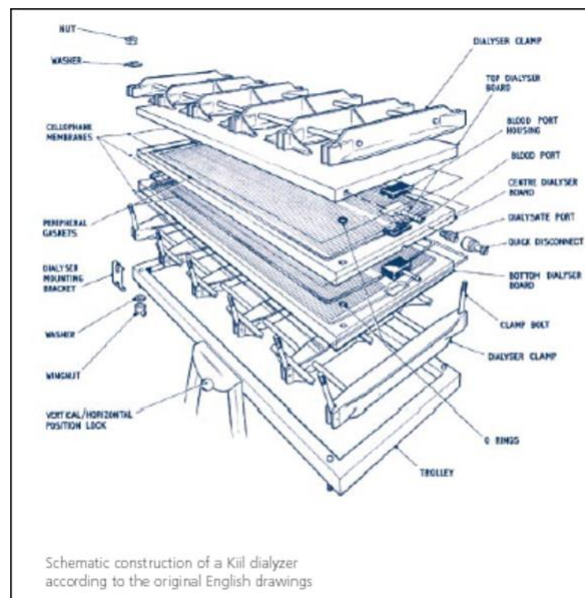


Figura 4. Negli anni Cinquanta nacquero i dializzatori a piastre: il flusso ematico e quello del liquido di dialisi venivano convogliati in strati alternati di *cellophane*. L'apice tecnologico venne raggiunto con l'introduzione (nel 1960) del rene di Kil.



Figura 5. Il rene di Kil veniva montato ogni volta a mano con i fogli di *cellophane* che venivano successivamente sterilizzati con formaldeide e poi sciacquati accuratamente prima dell'uso.



Figura 6. Lo Shunt artero-venoso esterno.



Figura 7. Reni di Kil in fase di lavaggio dalla formalina (dalle 5 alle 8 del mattino), prima dell'inizio della seduta emodialitica che sarebbe durata per 12 ore.



Figura 8. Il primo trapianto di rene a Torino. Da sinistra: Giorgio Triolo, Beppe Segoloni e i chirurghi vascolari Roberto Ferrero, Carlo Barile, Franco Nessi.

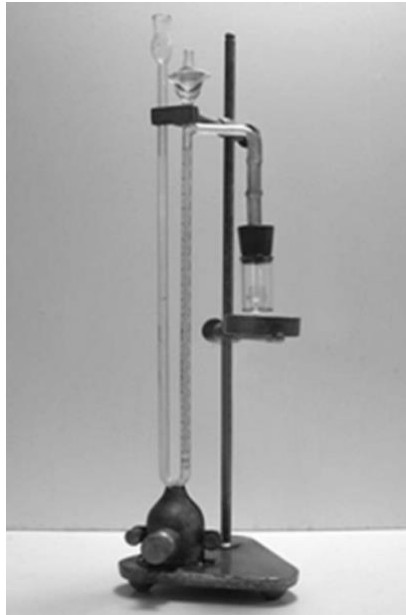


Figura 9. Ureometro dall'Aira.

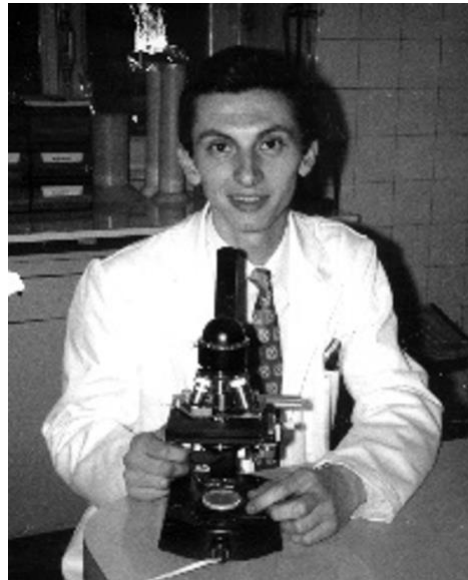


Figura 10. Michele Rotunno al microscopio monoculare Grifield.



Figura 11. Michele Rotunno al lavoro in dialisi con un rene di Kiil.

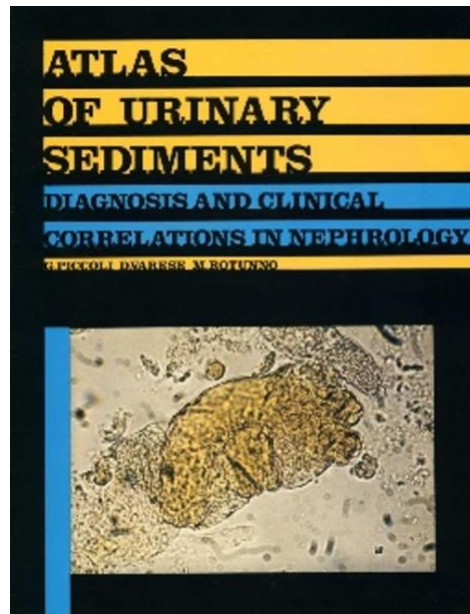


Figura 12. La versione in inglese della monografia sul sedimento urinario pubblicata nel 1984 da Raven Press.



Figura 13. Michele Rotunno nella fase di allestimento del nuovo Laboratorio Nefrologico.



Figura 14. Margherita Dogliani (a sinistra) e Caterina Canavese (a destra).

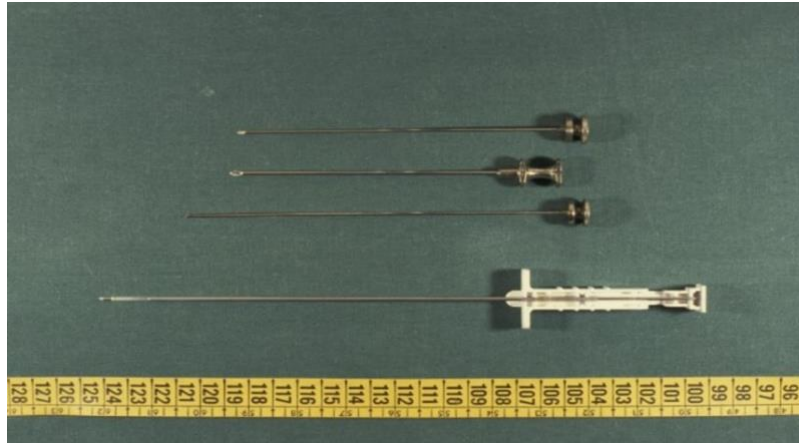


Figura 15. Ago di Vim-Silverman, costituito da (dall'alto in basso): mandrino, ago-guida, ago per il prelievo bioptico. Nella parte inferiore un tru-cut disposable.



Figura 16. Urografia endovenosa utilizzata per l'identificazione dei punti di repero per l'esecuzione della biopsia renale percutanea: XII costa, cresta iliaca, apofisi spinose delle vertebre lombari.



Figura 17. Punti di repero per l'esecuzione della biopsia renale percutanea. Dopo aver rilevato mediante l'urografia endovenosa la distanza tra il polo inferiore del rene e la cresta iliaca le misure venivano riportate sulla cute della regione lombare del paziente.



Figura 18. Squadra di calcio della Nefrologia e Dialisi partecipante al torneo Aziendale delle Molinette. In piedi, da sinistra: i nefrologi Giuliano Giachino (primo) e Alfonso Pacitti (quinto). Accosciati, da sinistra: Mariano Cannone (paziente emodializzato, primo); Piero Stratta (secondo); Arnaldo Benech (allievo interno, quarto); Giorgio Triolo (quinto). I restanti: infermieri.

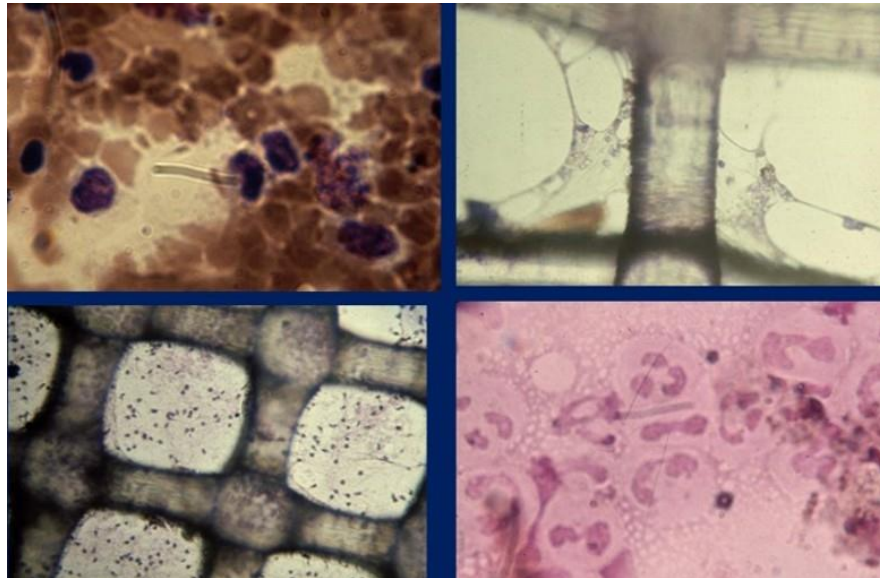


Figura 19. Le prime immagini di fibrina e cellule sulle pareti dei filtri di dialisi.

BIBLIOGRAFIA

1. Boen ST, Mion CM, Curtis F K, Shilipeter G. Periodic peritoneal dialysis using the repeated puncture technique and an automatic cycling machine. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs* 1964; 10: 409.
2. Piccoli G, Cavalli PL, Ragni R, Alloatti S, Vercellone A. Un nuovo apparato per la dialisi peritoneale automatica. *Minerva Nefrol* 1968; 15: 346-349.
3. Vercellone A, Piccoli G, Cavalli PL, Ragni R, Alloatti S. A new automatic peritoneal dialysis system. *Proceedings EDTA* 1968; 179: 344-347.
4. Ferrero R, Weisz R, Segoloni G. Problemi di Chirurgia Vascolare per l'Emodialisi Periodica. Torino, Edizioni Minerva Medica: 1975.
5. Cavalli PL. I bricoleurs della dialisi. <https://www.michelerotunno.com/i-bricoleurs-della-dialisi.html>
6. Piccoli G, Varese D, Rotunno M. La lettura del Sedimento Urinario – Teste Atlante. Torino, Centro Scientifico Torinese: 1983.
7. Piccoli G, Varese D, Rotunno M. Atlas of Urinary Sediments. Diagnosis and Clinical Correlations in Nephrology. New York, Raven Press: 1984.
8. Linari F, Ragni R, Stratta P, Dogliani M. Rilievi terapeutici nelle insufficienze renali acute da gestosi. *Minerva Ginecol* 1971; 23: 942-953.
9. Vercellone A, Piccoli G, Ragni R, Stratta P. Indometacin in der Behandlung der Glomerulitis. *Arzneim Forsch (Drug Res) Jahrgang* 1971; 21:11a.
10. Stratta P, Canavese C, Marengo M, Mesiano P, Besso L, Quaglia M, Bergamo D, Monga G, Mazzucco G, Ciccone G. Risk management of renal biopsy: 1387 cases over 30 years in a single centre. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 954-963. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01885.x>
11. Vercellone A, Ragni R, Triolo G, Paola M. Dialisi extra corporea e trapianto nella insufficienza renale da nefropatia diabetica. In: *La nefropatia Diabetica. Atti delle giornate di diabetologia del Mediterraneo, Vouliagmeni*. Milano, Boehringer Biochemia, 1975:181-206.
12. Vercellone A, Piccoli G, Alloatti S, Segoloni GP, Stratta P, Triolo G, Canavese C, Grott G. Reuse of dialysers in dialysis and transplantation. *J Renal Technol* 1978; 7: 350-359.
13. Triolo G, Cantaluppi A, Balocchi S, Carozzi S, Jayme A, Remondino M, Segoloni GP. Italian multicentric study on diabetic uremic patients treated by CAPD. In: Maher JF, Winchester JF (eds), *Frontiers in Peritoneal Dialysis*. Berlin, Springer, 1986: 318-322.
14. Triolo G, Segoloni GP, Ferrero R, Maritano M, Vercellone A. Reduction of the risk of acute tubular necrosis in ciclosporin-treated patients. *Contributions to Nephrology*, 1986; 51: 143-146. <https://doi.org/10.1159/000413112>.
15. Canavese C, Stratta P, Mangiarotti G, Pacitti A, Segoloni G, Grott G, Martini PF, Vercellone A. Studio delle modificazioni dei parametri della coagulazione di applicazioni emodialitiche effettuate con la tecnica del riutilizzo – XVII Congresso Nazionale della Società Italiana di Nefrologia, Rapallo 3-5 Ottobre 1976. *Minerva Nefrologica* 1977; 24: 333-339.
16. Quarello F, Canavese C, Giorcelli C, Grivet V, Grott G, Morello M, Ragni R, Reinerio G, Malcangi V, Dutto A, Biamino E, Pratesi G, Ortensia A, Cagna G, Fortuna F, Madul S, Dionisio P, Boccardi G, Gioia F, Lamon S. Analisi del contenuto di alluminio nelle acque grezze di centri dialisi piemontesi. *Giornale Piemontese di Nefrologia* 1982; 2: 39-41.

L'aspetto educativo nella promozione della dieta iposodica, dell'attività fisica e dell'aderenza alle terapie in pazienti con malattia policistica autosomica dominante: una revisione della letteratura

Specialità e professioni a colloquio

Elena Brioni¹, Giulia Villa², Duilio Fiorenzo Manara², Sara Farinone³, Cristiano Magnaghi⁴, Davide Scuratti¹, Dina Moranda¹, Emanuele Galli¹, Maria Teresa Sciarrone⁵, Giuseppe Vezzoli⁵

1 Corso di Laurea in Infermieristica Università Vita Salute San Raffaele, Milano

2 Center for Nursing Research and Innovation, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

3 Servizio di Psicologia Clinica Ospedale San Raffaele, Milano

4 Segreteria Tecnico Scientifica Comitato Etico, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

5 U.O Nefrologia e Dialisi IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano



Giulia Villa

Corrispondenza a:

Giulia Villa

Università Vita Salute San Raffaele

Via Olgettina, 60, 20132 Milano

Italia

E-mail: villa.giulia@hsr.it

ABSTRACT

Background. La malattia del rene policistico (ADPKD) è la causa monogenica più comune di insufficienza renale allo stadio finale (ESRD) e, conseguentemente, di trapianto di rene e dialisi. Interventi educativi volti a favorire l'aderenza dei pazienti alla terapia, alla pratica dell'attività fisica e alla dieta adeguata possono rallentare la progressione della malattia sviluppando nel paziente competenze di autocura utili a promuovere la sua autonomia, conciliando al meglio i suoi progetti di vita con i trattamenti richiesti. Lo scopo di questa revisione è analizzare l'aderenza dei pazienti con rene policistico alla terapia farmacologica, alla dieta a basso contenuto di sodio e all'attività fisica, così come evidenziato nella letteratura clinica, al fine di orientare interventi educativi strutturati.

Metodi. È stata condotta una revisione della letteratura dal 01/09/2021 al 30/12/2022 attraverso la combinazione di parole chiave libere e termini MeSH sui database: PubMed, CINAHL e Cochrane.

Risultati. I risultati della letteratura mostrano come l'attività fisica sia in grado di migliorare il controllo della pressione arteriosa, mentre osservare una dieta a basso contenuto di sodio possa rallentare la progressione verso l'ESRD. Inoltre, nonostante i pazienti sembrino essere aderenti alla complessa terapia farmacologica, emergono richieste educative inerenti alle scelte e ai comportamenti della vita quotidiana che, coinvolgendo la sfera dei sentimenti e delle emozioni, possono evolvere in manifestazione di ansia e stress.

Conclusioni. Nei pazienti affetti da ADPKD, un supporto educativo personalizzato, che consideri lo stadio della malattia e i fattori psicologici, può far acquisire conoscenze, abilità e comportamenti capaci di migliorare gli outcome clinici.

PAROLE CHIAVE: rene policistico autosomico dominante, educazione del paziente, gestione della malattia

Introduzione

La malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è la malattia renale ereditaria più diffusa [1–3], la cui prevalenza è compresa tra 1 su 400 e 1 su 1.000 nati vivi [2]. Questa è causata principalmente dalle mutazioni dei geni PKD1 e PKD2 ed è caratterizzata dallo sviluppo di cisti renali che aumentano progressivamente di numero e dimensione, compromettendo gravemente la qualità di vita e la funzione renale fino a causare insufficienza renale cronica (IRC) terminale nel 50% dei pazienti [1, 4, 5].

Tra le malattie che richiedono la terapia dialitica, il ADPKD è la quarta per incidenza e prevalenza. In Italia sono almeno 32.000 i pazienti affetti da ADPKD, dei quali circa 2900 in dialisi [6]. Le strategie primarie utili a prevenire lo sviluppo e la progressione della IRC nei pazienti con ADPKD includono interventi diretti a correggere i molteplici fattori che possono peggiorare la funzione renale, oltre all'identificazione e alla cura precoci della patologia.

La sedentarietà, l'alimentazione inadeguata e la mancata aderenza alle terapie possono essere incluse tra i fattori di progressione. Lo stile di vita può essere perciò un importante complemento degli interventi terapeutici-farmacologici specifici per il ADPKD [7, 8].

La dieta assume un ruolo fondamentale per il benessere dei pazienti affetti da ADPKD, soprattutto la corretta assunzione di sale [9], poiché la limitazione del consumo alimentare di sodio-cloruro contribuisce a mantenere normali i valori della pressione arteriosa e a ridurre la crescita delle cisti renali [9, 10], rallentando così la progressione della malattia [1, 11].

L'attività fisica riveste un ruolo importante per l'evoluzione della IRC nei pazienti con ADPKD, infatti gli studi sull'argomento hanno dimostrato che l'esercizio e la performance fisica diminuiscono il peggioramento funzionale renale [12, 13] e riducono il rischio di morbilità e mortalità [14].

L'esercizio fisico favorisce un aumento della capacità di utilizzo tissutale dell'ossigeno e un miglior controllo della pressione arteriosa e della funzione cardiovascolare attraverso la liberazione di specifici mediatori biochimici, miochine, da parte delle cellule muscolari striate, che determinano un complessivo miglioramento delle condizioni generali [15, 16].

L'ADPKD ha un impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti, non solo perché è causa di IRC, ma anche perché causa disturbi invalidanti quali dolore addominale, ipertensione, ematuria, infezioni del tratto urinario, nefrolitiasi. Tutto questo è motivo di stress e frustrazione con conseguente elaborazione di nuove strategie di adattamento [17, 18]. Tra le criticità cliniche è stata soprattutto sottolineata la scarsa aderenza terapeutica, che è responsabile di complicanze ed eventi avversi potenzialmente evitabili [19] e della inefficacia delle terapie farmacologiche, con conseguente aumento delle complicanze cliniche [19, 20]. A tal proposito programmi educativi che stimolavano i pazienti alla attiva gestione della malattia hanno ottenuto un miglioramento della compliance terapeutica, degli esiti clinici e della qualità della vita [21–23].

L'obiettivo di questa revisione è stato perciò quello di valutare se interventi educativi dedicati alla promozione dell'aderenza alla dieta iposodica, alla terapia farmacologica e alla pratica della attività fisica sono in grado di rallentare il peggioramento della funzionalità renale e migliorare la qualità della vita nei pazienti affetti da ADPKD.

Materiali e metodi

Con lo scopo menzionato, è stata condotta una revisione narrativa della letteratura seguendo la linea guida Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-Analysis guidelines PRISMA

[24]. Essendo una revisione narrativa della letteratura, non tutti gli item suggeriti dalle linee guida di reporting sono stati seguiti; in particolare non sono stati seguiti gli item relativi alla valutazione della qualità degli studi.

La strategia di ricerca ha incluso la costruzione delle stringhe di ricerca per le quali è stato utilizzato il metodo PIO (Popolazione-Intervento-Outcome): *Quali strategie educative si possono mettere in atto per migliorare l'aderenza alla terapia farmacologica, alla dieta iposodica e all'attività fisica nei pazienti con ADPKD?*

È stata condotta una ricerca bibliografica dal 01/09/2021 al 30/09/2022. Gli articoli rilevanti sono stati identificati attraverso la ricerca nelle banche dati: CINAHL, Medline-PubMed e Cochrane Library senza limiti temporali. I limiti impostati riguardavano esclusivamente la lingua inglese e italiana. La ricerca è stata effettuata utilizzando come parole chiave "autosomal dominant polycystic kidney", "polycystic kidney disease", "education", "patient education as topic", "empowerment patient education", "patient outcome assessment", "patient outcome", "treatment adherence", "physical activity" attraverso termini liberi e MESH combinati con gli operatori booleani AND e OR.

Gli studi sono stati selezionati con i seguenti criteri di inclusione: (1) studi primari (sperimentali, quasi-sperimentali, osservazionali, qualitativi), (2) studi secondari che includevano pazienti adulti di età > 18 anni con diagnosi di ADPKD [25], (3) studi che trattavano i temi dell'aderenza alla terapia farmacologica e/o alla dieta iposodica e all'attività fisica nei pazienti affetti da ADPKD, (4) studi che trattavano la qualità di vita dei pazienti con diagnosi di ADPKD. Sono stati esclusi gli studi con le seguenti caratteristiche: (1) studi che trattavano pazienti in trattamento dialitico o trapiantati, (2) o pazienti pediatrici; (3) studi non disponibili in lingua inglese o italiana, (4) studi che trattavano raccomandazioni farmacologiche.

La ricerca bibliografica ha inizialmente identificato 532 lavori dai tre database elettronici: 327 in PubMed, 103 in CINAHL e 102 articoli in Cochrane. A seguito della rimozione di 205 duplicati sono stati considerati 327 articoli, sottoposti successivamente a una fase di screening per titolo e abstract, attraverso la quale sono stati esclusi altri 260 studi; in questo modo un totale di 67 studi sono stati considerati per la lettura full text. Nella fase di eleggibilità, a seguito della lettura full text sono stati esclusi altri 50 studi in quanto non corrispondevano ai criteri di inclusione.

Gli articoli che rispettavano i criteri di eleggibilità richiesti per la revisione sono stati 17, dai quali sono stati esclusi ulteriori 11 studi perché non consideravano pazienti con ADPKD (n=5), oppure non rispettavano i nostri criteri di inclusione (n=4) oppure valutavano terapie farmacologiche (n=1). Attraverso una scansione manuale degli articoli è stato identificato un ulteriore articolo mancante dalla strategia di ricerca. Pertanto, 7 sono gli studi inclusi nella seguente revisione.

Il relativo PRISMA flow diagram (Figura 1) descrive graficamente il processo di screening, selezione ed inclusione degli articoli. Il processo di estrazione dei dati è rappresentato dalla seguente tabella (Tabella 1).

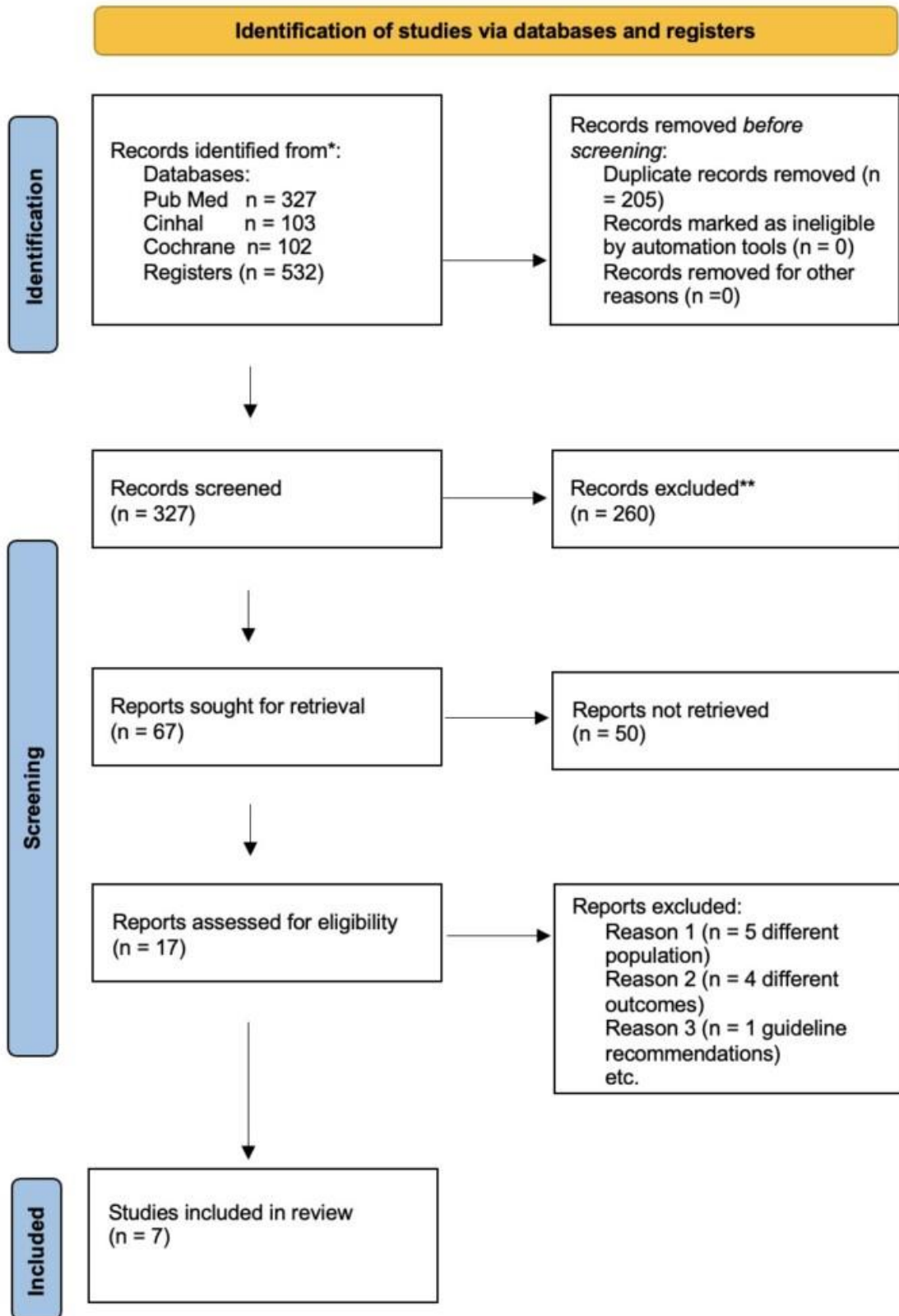


Figura 1. PRISMA flow diagram del processo di screening, selezione ed inclusione degli articoli valutati in questa ricerca.

Titolo, autori e anno	Tipo di studio, popolazione, obiettivo e strumenti utilizzati	Outcome	Risultati
<p>10-Year Evaluation of Adherence and Satisfaction with Information about Tolvaptan in ADPKD: A Single-Center Pilot Study</p> <p>Schirutschke, H., Gross, P., Paliege, A., & Hugo, C.</p> <p>2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Studio Osservazionale - 12 pazienti - Indagare l'aderenza alla terapia con Tolvaptan - Questionari: MARS-D SIMS-D 	<p>Aderenza e soddisfazione delle informazioni ricevute sulle terapie farmacologiche</p>	<p>Il questionario MARS-D ha mostrato un alto grado di aderenza a Tolvaptan con una conta mediana di 23,5 punti (intervallo: 5 punti). Il questionario SIMS-D AU ha mostrato un alto livello di soddisfazione per le informazioni ricevute, in particolare informazioni sull'azione e l'uso di tolvaptan (Punteggio somma mediana: 9, Intervallo: 1). 9 pazienti (75%) erano completamente soddisfatti delle informazioni ricevute sull'azione e l'uso di tolvaptan (9 punti ciascuno) e 3 pazienti (25%) hanno ottenuto un punteggio di somma di 8 punti.</p>
<p>Salt, but not protein intake, is associated with accelerated disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease</p> <p>Kramers, B. J., Koorevaar, I. W., Drenth, J. P. H., de Fijter, J. W., Neto, A. G., Peters, D. J. M., Vart, P., Wetzels, J. F., Zietse, R., Gansevoort, R. T., & Meijer, E.</p> <p>2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Studio Osservazionale di coorte - 589 pazienti - Effetto dell'assunzione di sale e proteine sulla progressione della malattia - Sodio urinario 24h 	<p>Aderenza alla dieta iposodica</p>	<p>L'associazione dell'assunzione dietetica con la variazione annuale della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) e la crescita del volume renale. Lo studio mostra in follow-up mediano di 4 anni che l'assunzione di sale era significativamente associata a una variazione annuale dell'eGFR di -0,11 (intervallo di confidenza al 95% 0,20 – 0,02 ml/min/1,73 m²) per grammo di sale con un'assunzione media di sale stimata era di 9,1 g/die.</p>
<p>Rationale and design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) 3-4 Study.</p> <p>Torres, V. E., Meijer, E., Bae, K. T., Chapman, A. B., Devuyt, O., Gansevoort, R. T., Grantham, J. J., Higashihara, E., Perrone, R. D., Krasa, H. B., Ouyang, J. J., & Czerwiec, F. S</p> <p>2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Osservazionale - 241 pazienti - Valutare l'associazione dell'assunzione di sale con la dieta e la progressione strutturale della malattia (aumento di volume renale) o funzionale (declino del filtrato glomerulare), - Sodio urinario 24h 	<p>Aderenza alla dieta iposodica</p>	<p>L'assunzione di sale nella dieta è stata associata a un aumento del volume renale e a una diminuzione del filtrato glomerulare (eGFR).</p>
<p>Effects of individualized exercise program on physical function, psychological dimensions, and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: A randomized controlled trial in China</p> <p>Tang, Qing; Yang, Bin; Fan, Fengyan; Li, Ping; Yang, Lei; Guo, Yujie</p> <p>2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - 84 pazienti 42 gruppo di controllo 42 gruppo sperimentale - Esaminare gli effetti di un programma di esercizi domiciliari di 12 settimane sulla funzione fisica, le dimensioni psicologiche e la qualità della vita correlata alla salute per i pazienti con malattia renale cronica. - STS10 è una misura del tempo impiegato 	<p>Aderenza all'esercizio fisico e qualità di vita</p>	<p>Il test del cammino di sei minuti e STS10 erano principalmente simili tra i 2 gruppi al basale (p = .527 e p = .287, rispettivamente). Dopo 12 settimane di allenamento fisico, sono stati osservati miglioramenti significativi in pre e post tra i 2 gruppi per quanto riguarda 6MWT (t = 14.655, p < .001) e misure STS10 (t = -7.251, p < .001). I pazienti nel gruppo di esercizio hanno dimostrato miglioramenti significativi nei punteggi di autoefficacia rispetto a quelli del gruppo di controllo: variazione media 6,64 (6,92) contro -3,72 (6,80). Prima dell'inizio del programma di esercizi, i punteggi HAD-A e HAD-D ≥ 8 rappresentavano il 29,76% e il 36,90%, rispettivamente. Dopo l'intervento, si sono</p>

	<p>da un partecipante per alzarsi da una sedia e seduti 10 volte, il che riflette funzione di forza muscolare delle estremità. 6MWT è una misura affidabile della funzione fisica, che dimostra il massimo distanza che i pazienti possono percorrere in 6 minuti. Lo stato psicologico è stato valutato utilizzando HAD l'Ansia Ospedaliera (HAD-A) e Scala della depressione (HAD-D) e KDQOL-36™, per valutare la qualità della vita correlata alla salute generale dei pazienti.</p>		<p>verificate tendenze decrescenti in entrambi i punteggi di HAD-A e HAD-D, con proporzioni punteggio ≥ 8 ridotto a 21,43% contro 25%. Differenze significative sono state rilevate tra i dati di base e quelli post-test suggerendo effetti benefici per i punteggi HAD-A ($t = -3,059$; $p = .003$) e HAD-D ($t = -3,064$; $p = .003$). Tutti i domini di KDQOL-36™ hanno mostrato differenze significative dopo 12 settimane di esercizio. Per quanto riguarda il sintomo/elenco dei problemi, il cambiamento medio nel gruppo di intervento è stato significativamente superiore al gruppo di controllo ($Z = -2,675$; $p = .007$). Per gli effetti di malattia renale, la variazione media nel gruppo sperimentale era significativamente superiore a quella del gruppo di controllo ($Z = -2,839$; $p = 0,005$). Anche i punteggi medi di cambiamento del carico di malattia renale, SF-12, PCS (componente fisica) e SF-12 MCS (componente mentale) erano significativamente differenti ($p < .001$, $p = .045$, $p = .002$).</p>
<p>Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease</p> <p>Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, et al.</p> <p>2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - 1044 pazienti - Esaminare l'aderenza alle prescrizioni dietetiche, in particolare indagare l'effetto dell'assunzione di sale nella dieta sui tassi di variazione del volume renale e sulla velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) 	<p>Aderenza alla dieta iposodica</p>	<p>Un introito medio di sale di 10 g/die al controllo basale, valutato attraverso l'escrezione urinaria di sodio. Lo studio ha altresì confermato la relazione tra l'elevato contenuto di sodio nella dieta e l'aumento del volume renale durante un follow-up di 8 anni.</p>
<p>Understanding barriers to medication, dietary, and lifestyle treatments prescribed in polycystic kidney disease</p> <p>Tran, W. C., Huynh, D., Chan, T., Chesla, C. A., & Park, M.</p> <p>2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sodio urinario 24h - Studio Qualitativo - 17 pazienti - Esplorare i modelli di percezione della malattia dei pazienti con PKD per rivelare barriere nell'aderenza alle terapie prescritte; soddisfazione per le cure mediche. 	<p>Aderenza all'esercizio fisico e alla dieta iposodica</p>	<p>I pazienti affetti da malattia policistica di questo studio erano altamente motivati e disposti al controllo della propria pressione sanguigna, all'esercizio fisico e ad osservare una dieta a basso contenuto di sale. Gli ostacoli all'adesione a queste terapie includono convinzioni personali e confusione a causa di raccomandazioni poco chiare da parte dei sanitari.</p>
<p>Understanding the physical and emotional impact of early-stage ADPKD: experiences and perspectives of patients and physicians.</p> <p>Baker, A., King, D., Marsh, J., Makin, A., Carr, A., Davis, C., & Kirby, C.</p> <p>2015</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Intervista - Studio Qualitativo - 80 pazienti - Determinare l'esperienza e l'impatto dell'ADPKD sui pazienti in fase iniziale della malattia. - Intervista approfondita 	<p>Aderenza alla gestione della malattia (controllo pressorio attraverso la dieta iposodica)</p>	<p>In questo studio sono stati riportati considerevoli sintomi fisici della malattia allo stadio iniziale da pazienti con malattia allo stadio iniziale. L'88% del campione ha riportato sintomi tra cui mal di schiena, dolore addominale o renale, affaticamento, dispnea, debolezza e malessere generale. Tali sintomi influiscono sull'aspetto emozionale nella gestione generale della malattia.</p>

Tabella 1. Tabella di estrazione dati.

Risultati

I 7 lavori dichiarati eleggibili includevano tre studi osservazionali [26–28], due studi randomizzati controllati (RCT) [29, 30] ed infine sono stati considerati tre studi qualitativi [31, 32].

Aderenza alla terapia da parte dei pazienti con ADPKD

Due studi qualitativi [31, 32] hanno esplorato l'aderenza alla terapia e alla dieta iposodica nei pazienti con ADPKD attraverso un'intervista; questi studi ponevano l'accento sulla percezione della malattia da parte del malato, senza necessariamente riportare le frequenze dei disturbi o altri dati quantitativi. Il primo studio [32] ha indagato 80 pazienti affetti da ADPKD nella fase iniziale della malattia e ha evidenziato tre temi principali: sintomatologia, gestione della malattia ed effetti emotivi scaturiti dalla comunicazione della diagnosi. In particolare, gli Autori si sono occupati del dolore, del controllo pressorio e dell'aderenza ai controlli medici: tra i pazienti con CKD in stadio 1-2 (25 pazienti), l'88% (22 pazienti) riferiva almeno uno di questi sintomi che in alcuni di essi avevano severità tale da impedire il lavoro e l'esercizio fisico. Il secondo studio [31] ha esplorato i modelli di percezione della malattia in 17 pazienti con ADPKD, indagando l'aderenza alla terapia antipertensiva, all'attività fisica, all'introito idrico, alla dieta iposodica. I risultati dello studio hanno dimostrato che molti pazienti erano altamente motivati a mantenere l'aderenza alla terapia antipertensiva (16 pazienti su 17) e alla dieta iposodica (14 pazienti su 17), nonché ad implementare l'esercizio fisico (14 pazienti su 17) e a controllare la pressione sanguigna (17 pazienti su 17). Entrambi gli studi ribadivano l'importanza del coinvolgimento dei pazienti nella gestione della malattia focalizzandosi sul fatto che raccomandazioni incentrate sul self-care possono migliorare i sintomi e ridurre le eventuali complicanze della malattia.

Infine, un recente studio osservazionale pilota [26] ha considerato 12 pazienti in terapia con Tolvaptan da 10 anni. L'aderenza al farmaco, a differenza dei precedenti due studi, è stata misurata con metodi quantitativi attraverso il questionario MARS-D (Medication Adherence Report Scale) che attraverso cinque elementi otteneva un punteggio tra 5 e 25 che esprimeva in maniera crescente l'aderenza alla terapia con Tolvaptan. I risultati del questionario hanno mostrato un alto grado di aderenza a Tolvaptan da parte dei pazienti con un conteggio mediano di 23,5 punti.

Aderenza alla dieta iposodica e accrescimento del volume renale

Torres e colleghi [30] hanno condotto uno studio osservazionale sull'apporto di sodio in 241 pazienti durante un follow-up di 6 anni. I pazienti avevano un intake medio di sale di 11 gr/die rilevato dall'escrezione urinaria di 24 ore. I ricercatori hanno mostrato che i pazienti con più alto valore di sodio urinario al prelievo basale sviluppavano un maggiore incremento del volume renale nei 3 e 6 anni successivi. Anche Kramers e colleghi [27] hanno studiato l'associazione tra l'assunzione di sale e proteine e la progressione della malattia in una coorte di 589 pazienti con ADPKD. Anche in questo caso l'assunzione di sale e proteine è stata stimata dall'escrezione urinaria di sodio/cloro e urea nelle 24 ore mentre la concentrazione plasmatica di copeptina è stata misurata come surrogato della vasopressina. I pazienti arruolati nello studio avevano un eGFR mediano di 64 ml/min/1,73 m² e un htTKV mediano di 880 ml/min e sono stati seguiti per 4 anni (valore mediano). In questi pazienti l'assunzione media stimata di sale era di 9,1 g/die, mentre quella di proteine era di 84 g/die. La loro assunzione di sale era significativamente associata a una riduzione dell'eGFR di -0.11 ml/min/1,73 m² per grammo di sale per anno (95% CI -0.20-0.02). Il consumo di proteine non risultava viceversa correlato alle variazioni del volume renale. L'associazione tra l'assunzione di sale e il declino del eGFR risultava significativamente associato alla copeptina plasmatica, ma non alla pressione sistolica.

Oltre al precedente studio, Torres e colleghi hanno condotto uno studio randomizzato controllato di su 1044 affetti da ADPKD in trattamento antipertensivo [29] allo scopo di esplorare la relazione tra l'assunzione di sale, la pressione arteriosa e il blocco Renina Angiotensina Aldosterone. Ai

partecipanti allo studio è stata prescritta una dieta iposodica, con un apporto di sale inferiore ai 6 g/die. I risultati hanno osservato un consumo medio di sale di 10 g/die al controllo basale, valutato attraverso l'escrezione urinaria di sodio, e hanno confermato la relazione tra l'alto contenuto di sodio della dieta e l'aumento del volume renale durante un follow-up di 8 anni, in analogia a quanto osservato in un suo studio precedente [28]. Inoltre, il declino del eGFR associato all'intake di sale era un marcatore del rischio di sviluppo di insufficienza renale terminale. In particolar modo, attraverso un modello misto lineare, questo studio ha mostrato un'associazione significativa tra l'escrezione urinaria di sodio media e il tasso annuale di crescita del volume renale (0,43% per anno per ogni 18 mEq/24 ore di escrezione di sodio). Il danno del GFR legato all'apporto di sale è stato successivamente anche dimostrato in uno studio osservazionale (Baker et al 2015) su 589 pazienti con un follow-up mediano di 4 anni. Questo studio ha osservato una relazione tra l'elevata assunzione di sale e la variazione del eGFR che era pari a -0.11 ml/min/1.73 m² per grammo di sale per anno. L'assunzione media di sale stimata in questi pazienti era di 9,1 g/24 ore.)

Attività fisica e aderenza all'attività fisica

L'attività fisica è stata oggetto di uno studio randomizzato controllato [28] che ha coinvolto 84 pazienti, 42 arruolati nel gruppo di controllo e 42 in quello di intervento. I risultati hanno messo in evidenza l'effetto positivo dell'esercizio fisico su fattori quali ansia, depressione e qualità di vita nei pazienti affetti da ADPKD. L'attività fisica è stata testata mediante il test della sedia (sit to stand, STS10) che misurava il tempo impiegato dal paziente per alzarsi e sedersi per 10 volte: il test basale otteneva risultati simili nei due gruppi di intervento e controllo. Dopo 12 settimane di allenamento fisico, il test era ripetuto e i suoi risultati erano significativamente migliorati rispetto al dato basale. Era anche effettuato il test del cammino, che misurava la distanza che i pazienti percorrevano in 6 minuti: confrontata con quella basale, la distanza percorsa aumentava significativamente dopo le 12 settimane di training. In considerazione della accresciuta performance fisica dopo l'intervento di training, questi Autori hanno valutato l'ansia e la depressione prima e dopo l'inizio del programma di esercizio. Mediante i punteggi dei questionari HAD-A e HAD-D sono state quantizzate rispettivamente l'ansia ospedaliera e la depressione. I due test mostravano che il 30% di pazienti erano ansiosi e il 37% depressi all'indagine basale. A seguito dell'intervento sulla performance fisica, la percentuale di pazienti che avevano punteggi HAD-A e HAD-D indicativi di ansia si riduceva significativamente al 21% e al 25% per la depressione. Questo studio ha anche valutato la qualità della vita correlata alla malattia renale mediante il test KDQOL-36™ (87 item, 36 relativi alla qualità di vita, 42 specifici per la malattia renale) e ha osservato come tutti gli item del test risultassero significativamente migliorati dopo 12 settimane di esercizio.

Discussione

Dai risultati emerge che nei pazienti affetti da ADPKD la dieta iposodica e un corretto esercizio fisico giornaliero conducono a un miglioramento delle condizioni di salute e possono prevenire il decadimento della funzione renale [8].

Ampi studi epidemiologici hanno osservato che l'attività e la performance fisica diminuiscono con il progredire del ADPKD. Questo dato è anche conforme con il fatto che il ridotto esercizio fisico e lo stile di vita sedentario sono comuni tra i pazienti affetti da insufficienza renale cronica. Numerosi studi randomizzati controllati, condotti sia nella popolazione generale che in quella con insufficienza renale cronica, forniscono la prova che l'attività e la performance fisica possono ridurre il rischio di mortalità [13, 33]. Inoltre, gli studi d'intervento hanno dimostrato come l'esercizio fisico possa migliorare la condizione di ansia e depressione e quindi qualità complessiva della vita nei pazienti con CKD [14, 18, 34].

Per quanto concerne la dieta iposodica la revisione della letteratura di Meijer e colleghi [35] condotta su una popolazione di 1874 soggetti, con l'obiettivo di indagare nuovi interventi dietetici in pazienti affetti da ADPKD, ha proposto come raccomandazioni per una sana alimentazione le stesse norme usate nei pazienti con CKD, una riduzione del consumo di sale da cucina a meno di 5 g/die e l'aumento dell'intake idrico in modo da mantenere una buona condizione di idratazione. Inoltre, i risultati della revisione suggerivano di moderare l'assunzione di caffeina e alcol, e di mantenere un Body Mass Index (BMI) tra 20 e 25.

A sostegno di quanto raccomandato nello studio di Meijer e colleghi [35] un'altra recente revisione della letteratura [2] concorda che interventi sull'assunzione alimentare di sale e sull'esercizio fisico possono migliorare la condizione cardiovascolare e pressoria. Esiste perciò un sostanziale accordo sul fatto che la dieta iposodica possa assumere un ruolo fondamentale nella vita dei pazienti affetti da ADPKD. L'aderenza alle terapie farmacologiche è un aspetto critico e molto presente nei pazienti affetti da malattie croniche e in particolar modo della CKD a causa dei molteplici aspetti clinici che si manifestano nella malattia renale e della conseguente quantità di farmaci che devono essere assunti [36]. Pochi studi sono stati sviluppati riguardo all'aderenza alla terapia farmacologica cronica dei pazienti con ADPKD. Una precedente revisione della letteratura condotta da Tesfaye e colleghi [37] che includeva 27 studi, dei quali 22 quantitativi e 5 qualitativi, mostrava che il 39% dei pazienti con CKD non rispettava le prescrizioni terapeutiche a causa dei costi elevati e della scarsa accessibilità di alcuni farmaci, degli effetti collaterali, della carente informazione dei pazienti circa la patologia e la terapia, dei frequenti cambi di terapia e infine di una comunicazione inadeguata tra pazienti e personale sanitario. A conferma di ciò, uno studio qualitativo di Rivera e colleghi [38] con lo scopo di indagare le percezioni della IRC da parte dei pazienti ha trovato che solo il 40% di essi risultava rispettare le prescrizioni terapeutiche.

Conclusioni

La malattia del ADPKD è una patologia cronica dove la centralità del paziente e il suo engagement diventano punti cardine nell'assistenza. Tanto più il paziente si sente coinvolto nel percorso di cura tanto maggiore sarà la sua aderenza alle cure farmacologiche e dietetiche e la sua disponibilità ai cambiamenti dello stile di vita [3, 39, 40]. Uno dei maggiori impegni che i professionisti sanitari si trovano oggi ad affrontare è quello di soddisfare le necessità educative dei pazienti con patologie croniche con lo scopo di sviluppare nei pazienti competenze utili a prendere decisioni imparando a condividere con il team di cura obiettivi di miglioramento dei risultati clinici, dello stato di salute e della qualità di vita [41–43]. Il paziente nefropatico rappresenta il tipico esempio di malattia cronica che richiede uno strutturato percorso di cura nel quale il paziente deve essere educato ad acquisire conoscenze e abilità comportamentali necessarie per garantire l'aderenza a percorsi di cura complessi che spesso persistono per tutta la vita [4]. A dispetto di tutto ciò, oggi il paziente spesso ha una scarsa conoscenza della sua patologia e delle complicanze che ne derivano. È necessario perciò che i pazienti ricevano maggiori conoscenze e informazioni da parte del personale sanitario per migliorare la gestione della malattia e migliorare di conseguenza la qualità di vita [18, 40]. In considerazione di tutti questi dati è possibile affermare che interventi educativi strutturati all'interno dei percorsi di cura sono parte delle strategie che possono rallentare la progressione della malattia renale cronica sensibilizzando il paziente all'aderenza alle terapie farmacologiche e dietetiche e all'esercizio fisico. L'analisi della letteratura ha fatto emergere la necessità di approfondire tali tematiche andando ad esplorare nel dettaglio la loro applicazione e l'effetto sullo stato di salute dei pazienti. Trial clinici randomizzati controllati rivolti ad accertare l'efficacia di tali programmi sono necessari per confermare questi orientamenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Torres, V. E., Harris, P. C., & Pirson, Y. (2007). Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* (London, England), 369(9569), 1287–1301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60601-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60601-1).
2. Bergmann, C., Guay-Woodford, L. M., Harris, P. C., et al. (2018). Polycystic kidney disease. *Nature reviews. Disease Primers*, 4(1), 50. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0047-y>.
3. Chebib, F. T., & Torres, V. E. (2018). Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 13(11), 1765–1776. <https://doi.org/10.2215/CJN.03960318>.
4. Grantham, J. J., Torres, V. E., Chapman, A. B., et al. (2006). Volume progression in polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine*, 354(20), 2122–2130. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054341>.
5. Ong, A. C., Devuyst, O., Knebelmann, B., et al. (2015). Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet*, 385(9981), 1993–2002. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60907-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60907-2).
6. Testa, F., & Magistri, R. (2020). ADPKD current management and ongoing. *Journal of nephrology*, 33(2), 223–237. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00679-y>.
7. Levin, A. et al. (2013) Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 3(1), 1–
<https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>.
8. Cho, Y., Sautenet, B., Gutman, T., et al. (2019). Identifying patient-important outcomes in polycystic kidney disease: An international nominal group technique study. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 24(12), 1214–1224. <https://doi.org/10.1111/nep.13566>.
9. Carriazo, S., Perez-Gomez, M. V., Cordido, A., et al. (2019). Dietary Care for ADPKD Patients: Current Status and Future Directions. *Nutrients*, 11(7), 1576. <https://doi.org/10.3390/nu11071576>.
10. Di Iorio, B. R., Cupisti, A., D'Alessandro, et al. (2018). Nutritional therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of nephrology*, 31(5), 635–643. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0470-x>.
11. Brioni, E., Magnaghi, C., & Silingardi, M. (2020). Management of polyuria in autosomal dominant polycystic kidney disease after treatment with tolvaptan: an educational approach. *Journal of Kidney Care*, 5, 26-29. <https://doi-org.sanraffaele.idm.oclc.org/10.12968/jokc.2020.5.1.26>.
12. Rossi, A. P., Burris, D. D., Lucas, F. L., et al. (2014). Effects of a renal rehabilitation exercise program in patients with CKD: a randomized, controlled trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 9(12), 2052–2058. <https://doi.org/10.2215/CJN.11791113>.
13. Masakane, I. et al. (2018) Annual dialysis data report 2016, JSDT renal data registry. *Ren. Replace. Ther.* 4, 45. <https://doi.org/10.1186/s41100-018-0183-6>.
14. Mallamaci, F., Pisano, A., & Tripepi, G. (2020). Physical activity in chronic kidney disease and the EXerCise Introduction To Enhance trial. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*, 35 (Suppl 2), <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa012>.
15. Arcidiacono, T., Magni, G., Macrina, et al. (2022). Serum Irisin May Predict Cardiovascular Events in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease Stage 3-5. *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 32(3), 282–291. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2021.05.007>.
16. Jhamb, M., & Weiner, D. E. (2014). Exercise to improve physical function and quality of life in CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 9(12), 2023–2024. <https://doi.org/10.2215/CJN.10411014>.
17. Lecardeur, L., & Joly, D. (2017). Qualité de vie des patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante [Quality of life in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease]. *Néphrologie & thérapeutique*, 13(7), 505–510. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2016.12.005>.
18. Delli Zotti, G. B., Sangiovanni, E., Brioni, E., et al. (2019). Psychological Assessment of a sample of women with ADPKD: quality of life, body image, anxiety and depression. *Giornale italiano di nefrologia: organo ufficiale della Società italiana di nefrologia*, 36(2).
19. Basu, S., & Garg, S. (2018). Low adherence to medication and risk of progression of chronic kidney disease: A linkage?. *The National medical journal of India*, 31(6), 351–353. <https://doi.org/10.4103/0970-258X.262903>.
20. Esteban, E., Coenen, M., Ito, E., et al. (2018). Views and Experiences of Persons with Chronic Diseases about Strategies that Aim to Integrate and Re-Integrate Them into Work: A Systematic Review of Qualitative Studies. *International journal of environmental research and public health*, 15(5), 1022.
21. Correia, J. C., Waqas, A., Aujoulat, I., et al. (2022). Evolution of Therapeutic Patient Education: A Systematic Scoping Review and Scientometric Analysis. *International journal of environmental research and public health*, 19(10), 6128. <https://doi.org/10.3390/ijerph19106128>.

22. Narva, A. S., Norton, J. M., & Boulware, L. E. (2016). Educating Patients about CKD: The Path to Self-Management and Patient-Centered Care. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 11(4), 694–703. <https://doi.org/10.2215/CJN.07680715>.
23. Kalantar-Zadeh, K., Li, P. K., Tantisattamo, E., et al. (2021). Living Well with Kidney Disease by patient and care-partner empowerment: Kidney Health for Everyone Everywhere. *Journal of nephrology*, 34(2), 381–388. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01000-6>.
24. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
25. Pei, Y., Obaji, J., Dupuis, A., et al. (2009). Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 20(1), 205–212. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008050507>.
26. Schirutschke, H., Gross, P., Paliege, A., & Hugo, C. (2021). 10-Year Evaluation of Adherence and Satisfaction with Information about Tolvaptan in ADPKD: A Single-Center Pilot Study. *Patient preference and adherence*, 15, 1941–1952. <https://doi.org/10.2147/PPA.S325738>.
27. Kramers, B. J., Koorevaar, I. W., Drenth, J. P. H., et al. (2020). Salt, but not protein intake, is associated with accelerated disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney international*, 98(4), 989–998. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.053>.
28. Torres, V. E., Grantham, J. J., Chapman, A. B., et al. (2011). Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 6(3), 640–647. <https://doi.org/10.2215/CJN.03250410>.
29. Tang, Q., Yang, B., Fan, F., et al. (2017). Effects of individualized exercise program on physical function, psychological dimensions, and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: A randomized controlled trial in China. *International journal of nursing practice*, 23(2), 10.1111/ijn.12519. <https://doi.org/10.1111/ijn.12519>.
30. Torres, V. E., Abebe, K. Z., Schrier, R. W., et al. (2017). Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney international*, 91(2), 493–500. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.018>.
31. Tran, W. C., Huynh, D., Chan, T., et al. (2017). Understanding barriers to medication, dietary, and lifestyle treatments prescribed in polycystic kidney disease. *BMC nephrology*, 18(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0641-3>.
32. Baker, A., King, D., Marsh, J., et al. (2015). Understanding the physical and emotional impact of early-stage ADPKD: experiences and perspectives of patients and physicians. *Clinical kidney journal*, 8(5), 531–537. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv060>.
33. Martins, P., Marques, E. A., Leal, D. V., et al. (2021). Association between physical activity and mortality in end-stage kidney disease: a systematic review of observational studies. *BMC nephrology*, 22(1), 227. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02407-w>.
34. Tong, A., Tunnicliffe, D. J., Lopez-Vargas, P., et al. (2016). Identifying and integrating consumer perspectives in clinical practice guidelines on autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 21(2), 122–132. <https://doi.org/10.1111/nep.12579>.
35. Meijer, E., & Gansevoort, R. T. (2021). Emerging non-pharmacological interventions in ADPKD: an update on dietary advices for clinical practice. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 30(5), 482–492. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000734>.
36. Cheen, M. H. H., Tan, Y. Z., Oh, L. F., et al. (2019). Prevalence of and factors associated with primary medication non-adherence in chronic disease: A systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical practice*, 73(6), e13350. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13350>.
37. Tesfaye, W. H., Erku, D., Mekonnen, A., et al. (2021). Medication non-adherence in chronic kidney disease: a mixed-methods review and synthesis using the theoretical domains framework and the behavioural change wheel. *Journal of nephrology*, 34(4), 1091–1125. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00895-x>.
38. Rivera, E., Clark-Cutaia, M. N., Schrauben, S. J., et al. (2022). Treatment Adherence in CKD and Support From Health care Providers: A Qualitative Study. *Kidney medicine*, 4(11), 100545. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100545>.
39. Buccianti, G., Baragetti, I., Alberghini, et al. (2005). La presa in carico precoce nell'insufficienza renale cronica: un nuovo approccio [Early therapeutic education in chronic renal disease: a new approach]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia*, 22(2), 134–139.
40. Brioni, E., Delli Zotti, G., Apuzzo, et al. (2021). Self-efficacy and self-management in patients in hemodialysis: a narrative review of multidisciplinary theories *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia*, 38(3), 2021-vol3.
41. Kini, V., & Ho, P. M. (2018). Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA*, 320(23), 2461–2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19271>.

42. Lin, C. C., & Hwang, S. J. (2020). Patient-Centered Self-Management in Patients with Chronic Kidney Disease: Challenges and Implications. *International journal of environmental research and public health*, 17(24), 9443. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249443>.
43. Villa, G., Galli, E., Azzimonti, V., et al. (2022). Empowerment-Based Education in Urological Patients: A Scoping Review. *Clinical Nursing Research*, 31(4):666-689. <https://doi.org/10.1177/10547738211030389>.