



GIORNALE ITALIANO DI NEFROLOGIA

Book of abstract

Anno 41 • Volume S83

**Congresso di Nefrologia
"TERAPIE INNOVATIVE IN NEFROLOGIA,
DIALISI E TRAPIANTO RENALE"**

Grado, 12/10/2023 - 14/10/2023



Introduzione

Supplemento 83



Giuliano Boscutti

La Medicina è al meglio una scienza applicata, che si giova di progressi scientifici spesso distanti dal suo campo di interesse precipuo. Inoltre il suo progresso, lungi dall'essere un processo costante nel tempo, attraversa momenti di stasi anche lunghissimi e momenti di euforica accelerazione, talora inaspettati. Spesso poi un farmaco ottenuto per una certa indicazione trova applicazioni del tutto distanti e non preventivate in partenza.

La Nefrologia, branca specialistica medica di sviluppo relativamente recente ma che da tempo non vedeva novità epocali e appariva aver raggiunto una definizione piuttosto stabile delle proprie possibilità terapeutiche, sembra essere sul punto di godere pienamente in uno di questi momenti di accelerazione: molteplici segni sembrano annunciarlo.

Dopo gli ACE-inibitori ed i bloccanti recettoriali della angiotensina, che sono stati il leitmotiv del contrasto alla evoluzione della malattia renale cronica per oltre 30 anni, finalmente in modo del tutto inaspettato una nuova classe di farmaci, nati come antidiabetici, appare capace di aggiungere on top a quanto già abbiamo in uso una importante protezione cardiovascolare e renale. Inoltre nuovi farmaci non steroidei che superano almeno in parte i problemi connessi con il blocco anti-aldosteronico sono giunti a una attesa maturazione e possono iniziare ad essere utilizzati. E contemporaneamente arrivano a disposizione nuovi farmaci capaci finalmente di contrastare in maniera maggiormente efficace e prevedibile l'effetto collaterale più temuto di queste nostre terapie: l'iperpotassiemia.

Inoltre nuovi farmaci orali per la terapia della anemia del nefropatico vengono finalmente ad affiancare le eritropoietine, la terapia che ha migliorato in modo sostanziale la qualità di vita dei nostri pazienti. E tutto questo avviene mentre la terapia marziale, costante e necessario complemento della terapia ormonale, ha subito una transizione a forme di somministrazione più semplici, sicure ed efficienti.

La malattia metabolica dell'osso, che ha visto modifiche sostanziali nella sua interpretazione fisiopatologica, si giova ormai di un armamentario terapeutico sempre più ampio e variegato, che potenzialmente consente di ritagliare la terapia sul singolo paziente.

Con queste premesse il momento appare propizio per passare in rassegna tutto quello che riguarda gli argomenti terapeutici più scottanti, conflittuali perché non soddisfacentemente risolti, dell'attività Nefrologica, nella speranza che l'onda di piena possa trasmettersi positivamente anche a tutti gli altri settori, dal trapianto alla dialisi.

Giuliano Boscutti

SOMMARIO

La gestione della malattia renale cronica: vecchi e nuovi approcci

La terapia nutrizionale nella gestione della malattia renale cronica

Giuliano Brunori

ACEi e ARB, contenimento della proteinuria e nefroprotezione

Filippo Aucella, Rachele Grifa, Francesco Aucella, Giuseppe Gatta

Glifozine, contenimento della proteinuria e nefroprotezione

S. Barbuto, V. Catalano, M. Pira, G. Cianciolo, G. Comai, I. Capelli, F. Tondolo, F. Maritati, G. La Manna

Finerenone: effetti sulla proteinuria e nefroprotezione

De Pascalis Antonio, Cianciolo Giuseppe Tomassetti Alessandro, Bianchi Stefano

Iperuricemia della malattia renale cronica: trattare o non trattare?

Marco Manganaro

La gestione dell'anemia e della malattia metabolica dell'osso nella malattia renale cronica

Metabolismo del ferro e terapia marziale nella insufficienza renale cronica

Chiara Carla Maria Brunati, Davide Barraco, Francesco Munforte, Enrico Minetti

Quasi quarant'anni di terapia eritropoietinica: successi e limiti

Lucia Del Vecchio, Giulio Pucci Bella, Francesco Locatelli

Inibitori dell'enzima proli-idrossilasi del fattore inducibile da ipossia: una nuova terapia per l'anemia nei pazienti con insufficienza renale cronica

Andrea Stucchi, Lorenza Magagnoli, Anila Cara, Mario Cozzolino

Biomarcatori e markers di turnover osseo nella Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD): recenti acquisizioni

Althea Cossettini, Giulia Vanessa Re Sartò, Andrea Aghi, Maurizio Gallieni, Laura Cosmai, Giovanni Tripepi, Mario Plebani, Martina Zaninotto, Sandro Giannini, Paolo Simioni, Stefania Sella, Gaetano Paride Arcidiacono, Carmela Marino e Maria Fusaro

Cosa c'è di nuovo nella terapia della CKD-MBD?

Piergiorgio Messa, Shanmugam Sabarinath, Carlo Maria Alfieri, Giuseppe Castellano, Simone Vettoretti

Trapianto renale

Schemi terapeutici di terapia immunosoppressiva cronica e loro significato

Luigi Biancone, Silvia Mingozi, Rita Tarragoni

Il trattamento del rigetto anticorpale acuto: stato dell'arte e prospettive future

Alessandra Palmisano, Ilaria Gandolini, Micaela Gentile, Giuseppe Daniele Benigno, Marco Delsante, Marta D'angelo, Enrico Fiaccadori, Umberto Maggiore

Terapia dialitica

Metodiche convettive verso metodiche diffuse: superiorità definita?

Antonio Santoro e Annalisa Zucchelli

Novità in tema di dialisi peritoneale

Gianfranca Cabiddu, Antonello Pani, Nicola Lepori

La terapia nutrizionale nella gestione della malattia renale cronica

La gestione della malattia renale cronica: vecchi e nuovi approcci

Giuliano Brunori¹

1 Cismed-Unitn e Azienda Provinciale Servizi Sanitari di Trento



Giuliano Brunori

Corrispondenza a:

Prof. Giuliano Brunori
Professore Associato Nefrologia CISMed UniTn
Direttore U.O.M. Nefrologia e Dialisi
Direttore di Dipartimento Medico Specialistico
Ospedale S. Chiara - Trento
E-mail: giuliano.brunori@apss.tn.it

ABSTRACT

La terapia nutrizionale è un punto fondamentale nella cura della malattia renale e si integra perfettamente con la terapia farmacologica attualmente in uso, che si basa sul trattamento dei sintomi e segni principali della MRC (ipertensione, anemia, acidosi, squilibri del metabolismo calcio-fosforo, etc.). I dati della letteratura raccolti in questi ultimi decenni hanno pertanto elevato quella che un tempo era impropriamente chiamata “dieta ipoproteica” alla nuova definizione di “terapia nutrizionale” che entra quindi a buon diritto nel portafoglio dei trattamenti che come nefrologi abbiamo a disposizione per la cura della MRC. I trattamenti nutrizionali sono da considerarsi, alla luce anche dei numerosi dati della letteratura, terapie efficaci per ritardare l’inizio della dialisi, per ridurre segni e sintomi dell’insufficienza renale e per mantenere lo stato di nutrizione. Un’implementazione di successo richiede motivazione da parte del paziente, e una stretta interazione tra i pazienti e i membri di quello che è il team interdisciplinare ideale, che comprende al suo interno nefrologi, infermieri, dietisti e assistenti sociali, al fine di ottenere le massime possibilità di efficacia e sicurezza.

La terapia nutrizionale nella gestione della malattia renale cronica

La prevalenza della MRC nella popolazione generale è stata stimata, sia in studi internazionali che in studi nazionali, essere compresa fra il 7% e il 10% della popolazione generale [1-3]. Una strategica alimentazione, il trattamento farmacologico delle comorbidità che accompagnano la MRC e il corretto stile di vita hanno un ruolo chiave nella prevenzione e nel trattamento della insufficienza renale cronica.

Fin dal XIX secolo era stato intuito che la sindrome uremica fosse causata dalla ritenzione di molecole e tossine derivanti dal catabolismo delle proteine ingerite. Nel 1964, grazie allo studio di Giovannetti e Maggiore [4], viene evidenziato come attraverso l'utilizzo di una dieta ipoproteica era possibile ridurre i livelli di intossicazione uremica. Ancora oggi la terapia nutrizionale, sebbene con sfumature diverse, ha un ruolo centrale e in alcuni casi insostituibile nel trattamento conservativo della malattia renale cronica. Nelle fasi precoci di malattia può contribuire a rallentare la progressione della malattia, mentre nelle fasi più avanzate può prevenire e/o correggere segni e sintomi uremici e ritardare l'inizio della dialisi. La terapia dietetica è essenziale anche nella prevenzione e nel trattamento della malnutrizione, degli squilibri idro-elettrolitici e acido-base, e delle alterazioni del metabolismo minerale.

Nel 2020 sono state pubblicate le nuove Linee Guida per la nutrizione nella malattia renale cronica [5]. Per i pazienti non diabetici clinicamente stabili con malattia renale cronica in stadio 3-5 non dialisi, si raccomanda un apporto proteico di 0,55-0,60 g/kg/d o una dieta fortemente ipoproteica 0,28-0,43 g/kg/d integrata con aminoacidi essenziali e cheto analoghi. Lo stesso livello di raccomandazione non è stato raggiunto per i pazienti diabetici con nefropatia, per i quali si suggerisce una restrizione proteica meno spinta (0,6-0,8 g/kg/d).

L'apporto energetico, da sempre considerato di 30-35 Kcal/kg/d, è stato rivisto abbassando il valore minimo a 25 Kcal/kg/d che meglio si adatta alla odierna popolazione dei pazienti nefropatici, sempre più anziana, comorbida e sedentaria.

Recentemente è stato anche evidenziato come la DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) o la "dieta mediterranea", sono in grado di ridurre l'incidenza di malattia renale cronica ed il rischio cardio-vascolare [5]. La TDN ha il suo cardine nella riduzione dell'apporto proteico ma non si limita a questo: comprende anche un adeguato apporto calorico, il controllo dell'apporto di sodio e di potassio e la riduzione dell'apporto di fosforo. Oltre agli aspetti quantitativi, il supporto dietetico prevede anche la modifica della qualità degli alimenti, in particolare favorendo cibi di origine vegetale che inducono effetti favorevoli sul metabolismo del fosforo e sull'equilibrio acido-base con miglior controllo della pressione arteriosa e dell'emodinamica renale.

Le diete ipoproteiche

Sebbene diversi tipi di regimi ipoproteici siano possibili nella pratica clinica, le seguenti tipologie sono quelle più frequentemente riportate nella letteratura medica, almeno nei paesi occidentali [6]:

– La *Dieta Ipoproteica standard* apporta 0,6 g/kg/die di proteine, di cui almeno il 60% ad alto valore biologico, come, pesce e carne. Il fabbisogno energetico è garantito dai carboidrati (55-60% dell'apporto energetico totale) e lipidi (30-35% dell'apporto energetico totale). Limitando gli alimenti ricchi di proteine e fosforo (come latticini e alimenti trasformati o con conservanti), la dieta è anche ipofosforica (600-700 mg/giorno) e iposodica (5-6 grammi di sale da cucina). Nel contempo, aumentando l'assunzione di cibi di origine vegetale, interi, freschi o poco lavorati (frutta e verdura fresca, cereali e granaglie), questa dieta aggiunge i benefici derivanti dall'elevato apporto di fibre e

alcali, questi ultimi necessari a migliorare il quadro dell'acidosi presente nella malattia renale cronica per ridotta produzione di basi a livello renale. Conciliare un basso apporto proteico con un apporto energetico da normale ad elevato è possibile grazie ai prodotti artificiali aproteici, che rappresentano la fonte energetica principale e ideale per il nefropatico. Questi prodotti includono pasta, tagliatelle, pane, biscotti, farina, minestre e dolci precotti: sono costituiti da carboidrati e pressoché privi di proteine e fosforo, e con basso contenuto di sale. Essi sono compresi nei nuovi LEA e dispensati dalla Regione come alimenti a fini dietetici speciali.

– La *Dieta ipoproteica vegan con proteine complementari* fornisce 0,7 g/kg di peso corporeo di proteine. È un'opzione quando non sono disponibili o accettati i prodotti aproteici. Per coprire il fabbisogno di aminoacidi essenziali si utilizzano combinazioni di cereali e legumi. Infatti, cereali e legumi sono rispettivamente poveri di lisina e metionina; tuttavia, poiché i cereali sono ricchi di metionina mentre la lisina è ben rappresentata nei legumi, le miscele di cereali e legumi sono complementari e adeguate dal punto di vista nutrizionale.

Nel caso di una LPD vegana con l'assunzione di proteine non selezionate, si ricorre alla integrazione di aminoacidi essenziali e/o chetoacidi (Ketosteril®), nella misura di 1 compressa ogni 10 kg di peso corporeo. I chetoacidi sono aminoacidi senza il gruppo aminico, che viene rimpiazzato da un atomo di calcio: nell'uomo è possibile la loro transaminazione al corrispondente aminoacido. In questo modo si riduce ulteriormente la sintesi (e la ritenzione) di urea grazie al diverso destino del gruppo aminico.

– La *dieta a bassissimo contenuto proteico* apporta 0.3-0.4 g/kg/die di proteine, esclusivamente vegetali e non selezionate, e per questo viene obbligatoriamente *supplementata con aminoacidi essenziali e chetoacidi* (Ketosteril®, 1 compressa ogni 5 kg di peso corporeo). Questo regime dietetico richiede grande motivazione e impegno da parte dei pazienti e dei care-giver, ed è solitamente limitato a pazienti selezionati con CKD molto avanzata e con elevata aderenza alle restrizioni dietetiche [6]. Viene generalmente implementato quando la dieta ipoproteica convenzionale o vegana non è sufficiente per mantenere un buon compenso metabolico e per procrastinare nel tempo, per scelta o necessità, l'inizio della dialisi.

Obiettivi terapeutici della terapia dietetica nutrizionale (TDN)

Le LPD funzionano perché riducono la produzione di prodotti di scarto derivati dalle proteine (animali in particolare) ed eliminati per via renale, con conseguente minore ritenzione di tossine uremiche, di fosforo, di sale e di acidi fissi nel paziente affetto da malattia renale cronica. Rispetto alle proteine animali, e a parità di quantità, le proteine vegetali hanno effetti favorevoli sull'emodinamica glomerulare e sulla proteinuria, generano un minore carico acido e apportano un fosfato meno biodisponibile; inoltre l'elevato apporto di carboidrati complessi e fibre contribuisce a stabilire un favorevole equilibrio del microbiota intestinale, favorendo specie batteriche benefiche con predominanza del metabolismo saccarolitico.

Recentemente è stato preparato, discusso e condiviso fra nefrologi, dietisti (ANDID) e dei pazienti (ANED) un documento che in 20 punti essenziali definisce l'approccio nutrizionale al paziente con insufficienza renale cronica [7].

1. Nel paziente con MRC al 4-5 stadio (severa, velocità di filtrazione glomerulare 15-29 ml/min-terminale, <15 ml/min), una dieta non controllata nell'apporto di calorie, proteine, sale e fosforo anticipa e aggrava le alterazioni clinico metaboliche proprie dell'insufficienza renale cronica avanzata, dato che si ha una progressiva incapacità di eliminare carichi elevati di sodio, acqua, potassio, fosforo e ioni idrogeno con tendenza alla loro ritenzione. Pertanto, l'apporto deve essere controllato per evitare la comparsa delle alterazioni metaboliche e

cliniche proprie dello stato uremico: ipertensione, edemi e scompenso cardiaco in caso di eccesso di sodio e acqua; iperparatiroidismo secondario e calcificazioni arteriose e delle valvole cardiache dovuto all'assunzione eccessiva di fosforo; acidosi metabolica per la ridotta capacità di eliminare un carico di acidi fissi, derivati dal catabolismo delle proteine. Particolare attenzione va rivolta all'acidosi metabolica in quanto è un forte stimolo al catabolismo proteico e muscolare, alla demineralizzazione ossea, all'insulino-resistenza, all'iperpotassiemia, etc. La riduzione delle riserve proteiche ed energetiche dell'organismo configura il quadro della protein-energy wasting (PEW) e della cachessia, a loro volta causa di aumentata ospedalizzazione e mortalità. Contribuiscono alla deplezione proteico-energetica la progressiva riduzione dell'attività fisica e uno stato microinfiammatorio, che sono più frequenti nella MRC in fase avanzata.

2. Nel paziente con MRC 4-5, una dieta non controllata nell'apporto di calorie, proteine, sale e fosforo può ridurre l'efficacia della terapia farmacologica o richiederne l'aumento di posologia. Se c'è aumento di peso con dislipidemia e con resistenza all'insulina, va implementata la terapia con ipolipidemizzanti ed ipoglicemizzanti; così come se c'è un elevato apporto di sale riduce l'effetto della terapia antiipertensiva.
3. Il mancato compenso metabolico con comparsa di segni e sintomi uremici rappresenta un'indicazione all'inizio del trattamento dialitico, a parità e indipendentemente dal livello di funzione renale residua.
4. L'insufficienza renale cronica non trattata conduce alla iponutrizione per la comparsa di inappetenza, nausea e anoressia. La storia naturale dell'insufficienza renale cronica porta il paziente a ridurre l'apporto dietetico di calorie e proteine con la progressiva riduzione della funzione renale residua. Le alterazioni proprie dell'insufficienza renale compromettono l'appetito e lo stato nutrizionale conducendo alla cachessia e alla malnutrizione. Perdita di appetito, anoressia, nausea o vomito possono essere causati dalla tossicità uremica e dallo stato di acidosi metabolica scompensata che sono indicatori per l'inizio del trattamento sostitutivo dialitico.
5. In considerazione della fisiopatologia della insufficienza renale cronica avanzata, una terapia dietetica nutrizionale corretta si basa pertanto sulla riduzione dell'apporto proteico, che a sua volta comporta la riduzione dell'apporto di fosforo; sulla riduzione dell'apporto di sodio e di potassio.
6. La riduzione dell'apporto proteico con un adeguato apporto calorico prevede l'utilizzo dei prodotti a proteici, costituiti da carboidrati e pressoché privi di proteine, fosforo, sodio e potassio. Essi consentono di elevare l'apporto energetico lasciando più spazio ad alimenti ricchi in proteine ad alto valore biologico per garantire l'apporto di aminoacidi essenziali. Si ottiene col loro utilizzo una migliore efficacia terapeutica con minor rischio di inadeguatezza nutrizionale.
7. Le compresse di aminoacidi essenziali e chetoanaloghi costituiscono una fonte di integrazione aminoacidica nella MRC 4-5 e sono la necessaria supplementazione nella dieta fortemente ipoproteica.
8. Per assicurare l'adeguatezza della terapia dietetica nutrizionale dell'insufficienza renale cronica è necessario verificare il rispetto delle seguenti condizioni:
 - soddisfacimento del fabbisogno calorico;
 - adeguato apporto di aminoacidi essenziali;

- correzione dell'acidosi metabolica;
- buon controllo glicometabolico.

I principali obiettivi delle TDN sono:

- allontanamento nel tempo dell'inizio della terapia sostitutiva renale (dialisi, trapianto)
- prevenzione e il trattamento di segni e sintomi dell'insufficienza renale
- prevenzione della malnutrizione
- riduzione del rischio di squilibri idro-elettrolitici

A questi si aggiunge anche un effetto additivo alla gestione farmacologica della proteinuria, ipertensione arteriosa, dislipidemia, metabolismo calcio-fosforo.

Il ritardo nell'inizio della terapia sostitutiva renale è un obiettivo primario delle LPD, che si può ottenere attraverso due modi: riducendo l'iperfiltrazione del singolo nefrone, della proteinuria e del carico acido, si può rallentare il declino della funzione renale residua e la restrizione proteica migliora l'assetto metabolico, riduce la sintomatologia uremica e mantiene lo stato nutrizionale permettendo così di posticipare la dialisi, a parità di funzione renale residua.

Questi benefici non sono necessariamente mediati dall'effetto della restrizione proteica, ma anche dalla riduzione del carico di sodio, fosforo e di acidi che derivano dalle proteine animali e da alimenti ultraprocesati. Invece, diete ricche di alimenti vegetali, forniscono un maggiore apporto di fibre, componenti bioattivi, vitamine, antiossidanti e una maggior carico di alcali. Ciò può avere implicazioni favorevoli nel controllo della pressione sanguigna e nella gestione dei disturbi metabolici come l'iperfosfatemia, l'iperpotassemia, l'acidosi metabolica e la dislipidemia. Inoltre, nei pazienti con insufficienza renale avanzata, un apporto di elevato fibre derivante da cibi vegetali è associato a una minore concentrazione di tossine uremiche derivanti dal microbiota intestinale, quali p-cresil solfato e indoxyl solfato.

Controindicazioni ed effetti indesiderati delle diete ipoproteiche

Come per le terapie farmacologiche, anche per le diete ipoproteiche esistono controindicazioni assolute o relative. Le malattie acute gravi o condizioni di stress si caratterizzano per ipercatabolismo proteico, aumentando così il fabbisogno proteico e rappresentano per questo una controindicazione assoluta. Alti livelli circolanti di citochine e molecole proinfiammatorie aumentano il catabolismo proteico per far fronte all'evento acuto. In questi contesti, un basso apporto proteico può attenuare la risposta allo stress e aumentare la perdita di massa magra. I disturbi del comportamento alimentare o una malnutrizione conclamata sono considerate controindicazioni assolute alla dieta ipoproteica. Infine, nelle cure di fine vita, l'avvio di una dieta ipoproteica è considerato inutile, a meno che non sia finalizzato al controllo dei sintomi.

Tra le controindicazioni relative possono rientrare la maggior parte delle cosiddette barriere (economiche, culturali, mancanza di supporto familiare o sociale, ...) all'implementazione della dieta ipoproteica, disturbi psichiatrici, diabete scarsamente controllato, trattamento cronico con steroidi, malattie gastrointestinali croniche, inclusi disturbi della masticazione e breve aspettativa vita. Queste condizioni devono essere valutate e laddove possibile corrette prima di intraprendere una restrizione proteica. Gli effetti indesiderati comprendono la perdita di massa grassa, a causa di un inadeguato apporto energetico; perdita di massa magra a causa di un inadeguato apporto proteico ed energetico; inoltre depressione, problemi relazionali, disagio psicologico, eccessiva restrizione proteica o mancata restrizione proteica.

La perdita di peso indesiderata è una delle preoccupazioni più importanti nei pazienti in trattamento con dieta ipoproteica. La riduzione del peso corporeo, quando non attribuita a disidratazione, è espressione di un apporto energetico inadeguato che è invariabilmente associato ad un aumento del fabbisogno di azoto; questo impedisce il mantenimento del bilancio azotato neutro o positivo che dovrebbe caratterizzare una dieta ipoproteica ben condotta. La perdita di massa magra può verificarsi sia quando l'apporto proteico e aminoacidico è inadeguato, sia quando l'apporto proteico è adeguato ma l'apporto energetico è insufficiente. È importante sottolineare che la perdita di massa magra può derivare anche da inattività fisica o stile di vita sedentario che devono sempre essere contrastati.

Comunque, i dati della letteratura confermano che una LPD, correttamente prescritta e applicata, non comporta malnutrizione, anzi permette un migliore compenso metabolico e clinico della CKD.

Il punto centrale per ottenere gli effetti attesi e nello stesso tempo la sicurezza nutrizionale di una dieta ipoproteica è porre attenzione alle abitudini alimentari, impiegare un approccio graduale con stretto follow-up e personalizzare i piani dietetici. Tutto questo in particolare nei casi di diabete mellito, obesità e sindrome nefrosica, che richiedono particolari aggiustamenti dietologici.

Conclusione

La terapia nutrizionale è un elemento centrale che si integra perfettamente con quella farmacologica nella gestione del paziente con restrizione proteica. Le diete ipoproteiche sono terapie efficaci per ritardare l'inizio della dialisi, per ridurre segni e sintomi dell'insufficienza renale e per mantenere lo stato di nutrizione. Come per tutte le terapie farmacologiche, le diete ipoproteiche hanno indicazioni e controindicazioni e possono comportare il rischio di effetti collaterali indesiderati che devono essere affrontati e risolti tempestivamente. Un'implementazione di successo richiede motivazione e una stretta interazione tra i pazienti e i membri di un team interdisciplinare che comprende medici, infermieri, dietisti e assistenti sociali, al fine di ottenere le massime possibilità di efficacia e sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 395 (2020). 709-733
2. N R Hill, S T Fatoba, J L Oke et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0158765.
3. N Tangri, T Moriyam, MP Schneider, JB Virgitti, L De Nicola et al. Prevalence of undiagnosed stage 3 chronic kidney disease in France, Germany, Italy, Japan and the USA: results from the multinational observational REVEAL-CKD study. *BMJ Open*. 2023;13:e067386.
4. S Giovannetti , Q Maggiore . A low-nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia. 1964 ;1:1000-3
5. F Yazdi, P Morreale, Efrain Reisin. First Course DASH, Second Course Mediterranean: Comparing Renal Outcomes for Two “Heart-Healthy” Diets. *Curr Hypertens Rep* . 2020; 22: 54.
6. C D’Alessandro, G B Piccoli, P Calella , G Brunori et al “Dietaly”: practical issues for the nutritional management of CKD patients in Italy. *BMC Nephrol* 2016; 17:102.
7. A Cupisti, G Brunori, B R Di Iorio, C D’Alessandro et al. Nutritional treatment of advanced CKD: twenty consensus statements. *J Nephrol* 2018; 31: 457-473.

ACEi e ARB, contenimento della proteinuria e nefroprotezione

La gestione della malattia renale cronica: vecchi e nuovi approcci

Filippo Aucella, Rachele Grifa, Francesco Aucella, Giuseppe Gatta

Dipartimento di Scienze Mediche, S.C. di Nefrologia e Dialisi, Fondazione "Casa Sollievo della Sofferenza", IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG), Italy.

Corrispondenza a:

Filippo Aucella, MD

Chief of Medical Sciences Department

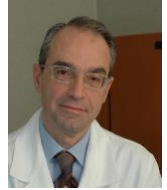
Director of Nephrology and Dialysis Unit and of Interregional Reference Center for Porphyrria

"Casa Sollievo della Sofferenza" Foundation, Scientific Institut for Reserch and Health Care

Viale Cappuccini, 1, 71013 San Giovanni Rotondo (FG), Italy

Phone/Fax +390882410208

E-mail: f.aucella@operapadrepio.it



Filippo Aucella

ABSTRACT

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) svolge un ruolo significativo nella fisiopatologia renale e cardiovascolare: una sua aumentata attività è implicata nell'ipertensione arteriosa, nell'insufficienza cardiaca nonché nelle patologie renali. Per questo ACEi e ARB sono farmaci essenziali per la nefroprotezione: riducono i valori pressori e l'albuminuria, entrambi fattori legati al danno cardiovascolare e alla progressione della CKD. Gli effetti nefroprotettivi sono evidenti sia nella malattia renale secondaria a diabete mellito che in quella non diabetica, e l'iniziale calo del filtrato va considerato, se non superiore al 30%, come un indice del successo a lungo termine della protezione renale. Per ottimizzare l'inibizione del RAAS è necessario limitare l'introito salino e tener presente che la maggior efficacia antiproteinurica può richiedere una dose maggiore di quella usata come antiipertensiva. In casistiche selezionate e strettamente monitorate è altresì possibile considerare il così detto doppio blocco. Infine, si tenga presente che nei pazienti con CKD avanzata la terapia non va sospesa, sia perché non dà alcun beneficio sul GFR sia perché aumenta il rischio cardiovascolare.

PAROLE CHIAVE: ACE inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina, nefroprotezione, proteinuria

Perché agiamo sul sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS)?

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) è un sistema ormonale che regola la pressione sanguigna, il volume plasmatico circolante e il tono della muscolatura arteriosa attraverso diversi meccanismi. Esso svolge un ruolo significativo nella fisiopatologia renale e cardiovascolare, dato che un'aumentata attività del RAAS è implicata nell'ipertensione arteriosa, nell'insufficienza cardiaca nonché nelle patologie renali [1].

Le cellule juxtaglomerulari, in risposta ad un calo dei valori pressori, rilasciano l'ormone renina che catalizza il clivaggio dell'angiotensinogeno circolante, di produzione epatica, con la formazione di un decapeptide, l'angiotensina I (Ang I). Ang I ha modesti effetti sui valori pressori e viene trasformato nei polmoni in Ang II, un peptide di otto aminoacidi, dall'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Ang II agisce sul cuore e sui reni legandosi ad un recettore, una proteina di tipo G, distinta in due sottotipi, AT1 e AT2. I recettori AT1 sono quelli che determinano gli effetti deleteri dell'Ang II, ovvero vasocostrizione, ipertrofia cardiaca e vascolare. Difatti Ang II determina vasocostrizione arteriolare periferica e aumento del riassorbimento tubulare di acqua e sodio con espansione del volume intravascolare. Ang II però ha numerose altre azioni: agisce sulla zona corticale delle ghiandole surrenaliche promuovendo la sintesi di aldosterone, che a sua volta aumenta ancora il riassorbimento di sodio con espansione del volume circolante; stimola il rilascio di vasopressina che determina aumento della sensazione di sete e riassorbimento di sodio nonché aumento del tono simpatico; tutti meccanismi deputati all'aumento dei valori pressori tramite la costrizione arteriolare, l'aumento della gittata cardiaca e la ritenzione di sodio. In condizioni patologiche l'attivazione del RAAS comporta ipertensione arteriosa, rimodellamento cardio-vascolare e danno renale. Ang II ha infatti un ruolo centrale nella progressione della malattia renale cronica (CKD) attraverso i meccanismi citati nonché tramite l'attivazione di diverse cascate biologiche che comportano aumentata espressione genica, infiammazione, stress ossidativo, apoptosi e fibrosi. Ang II ha effetti vasocostrittori preferenziali nelle arteriole efferenti, con conseguente aumento della pressione intraglomerulare e sviluppo di proteinuria, causa lesioni tubulari tramite attivazione di citochine pro-infiammatorie e fibrotiche, e disfunzione endoteliale attraverso una aumentata attività della NADPH ossidasi e produzione di superossido, alterata funzione endoteliale della sintasi dell'ossido nitrico; induce altresì proliferazione e migrazione delle cellule della muscolatura liscia vascolare [2]. Un differente meccanismo di danno è dato dall'aumentata permeabilità glomerulare alle macromolecole, dall'aumentato passaggio di proteine che causa un aumentato carico sui tubuli prossimali con conseguente infiammazione e trasformazione delle cellule tubulari in miofibroblasti, con esito in danno tubulointerstiziale [3]. Ang II non è quindi solo un peptide vasoattivo, ma una vera e propria citochina che regola la crescita cellulare, l'infiammazione e la fibrosi; molti dei suoi effetti sono mediati dalla produzione di una serie di fattori di crescita. Essa determina nel rene una aumentata produzione di TNF-alpha e di altre citochine infiammatorie quali IL-6, MCP-1, NF-kb, che si associano alla presenza di infiltrati infiammatori nel parenchima renale. Quindi Ang II contribuisce alla patologia renale progressiva anche con meccanismi infiammatori e immunologici. Nell'insieme, pertanto, si determinano una serie di alterazioni strutturali del parenchima renale che accelerano il danno innescato dai meccanismi emodinamici e proteinurici (Figura 1).

Si spiega quindi il perché l'inibizione del RAAS sia diventato l'obiettivo primario della protezione renale nella CKD [1-3].

Gli inibitori dell'ACE (ACEIs) bloccano la sintesi di Ang II, e quindi prevengono la conversione di Ang I a Ang II, limitandone quindi gli effetti e diminuendo la secrezione di aldosterone e vasopressina. L'efficacia degli ACEIs nel prevenire e attenuare la patologia renale si basa su effetti emodinamici, antiproteinurici, antiinfiammatori e pleiotropici.

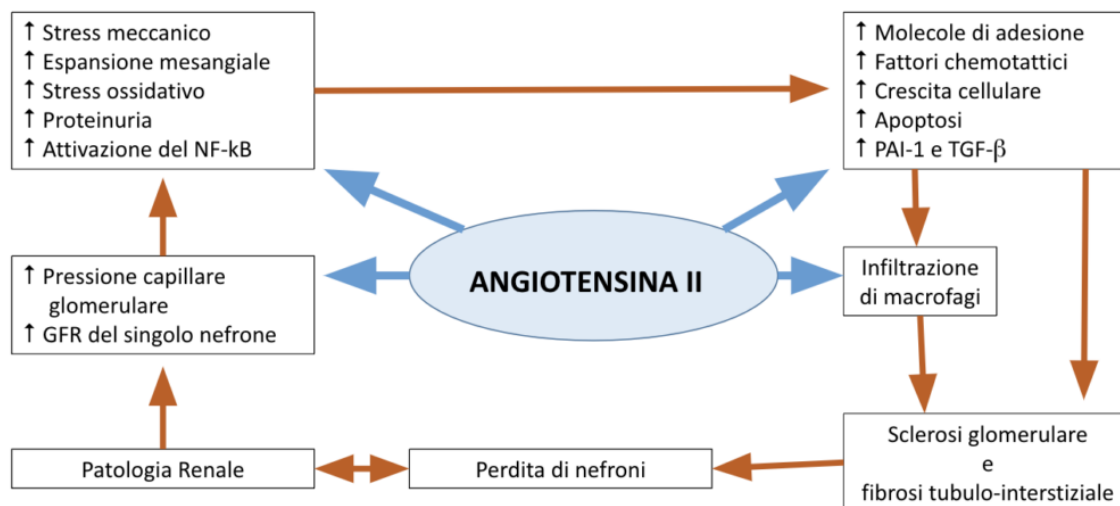


Figura 1. Ruolo dell'angiotensina nella malattia renale cronica.

Essi infatti riducono la pressione intraglomerulare dilatando l'arteriola efferente e rallentando la degradazione della bradichinina; migliorano la selettività della membrana basale glomerulare alle macromolecole; riducono la produzione di citochine quali il transforming growth factor-beta (TGF- β), che induce glomerulosclerosi e fibrosi del parenchima renale [2]. Tuttavia, l'aumento dei livelli di renina causati dagli ACEIs stimola la produzione di Ang II tramite vie alternative che sfuggono al blocco dell'ACE e determinano il fenomeno dell'*ACE escape*. I farmaci che bloccano il recettore dell'Ang II (ARBs) mostrano un'alta selettività per il recettore AT1 ed hanno effetti simili agli ACEIs, ovvero regolazione dei valori pressori e normalizzazione della funzione endoteliale, ma non hanno alcun effetto sulla bradichinina né mostrano il fenomeno dell'*escape*.

Effetti nefroprotettivi degli ACE inibitori (ACEi) e dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB)

ACEIs e ARBs rappresentano ancor oggi la via maestra della nefroprotezione per la loro dimostrata efficacia non solo nel ridurre i valori pressori, ma anche e soprattutto per la riduzione dell'albuminuria, entrambi fattori legati al danno cardiovascolare ed alla progressione della CKD. L'effetto nefroprotettivo aggiuntivo degli inibitori del RAAS rispetto agli altri agenti ipotensivi nella CKD è ben acclarato sia nella popolazione diabetica che in quella non diabetica [4]. Le linee guida *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* del 2021 hanno confermato come, nella gran parte dei pazienti con CKD, ACEIs o ARB siano i farmaci di prima scelta, specialmente in presenza di albuminuria, in quanto l'inibizione del RAAS determina effetti nefroprotettivi antiinfiammatori e antiproliferativi indipendentemente dal controllo dei valori pressori [5]. Una imponente meta-analisi su oltre 60.000 pazienti ha poi confermato che queste classi di farmaci consentono di ottenere una riduzione di ESRD di oltre il 30%, riducendo altresì gli eventi cardiovascolari; gli ACEIs inoltre riducono anche la mortalità per tutte le cause e dovrebbero essere considerati la prima scelta nei pazienti con CKD [6]. Poiché la letteratura sul tema è sconfinata, sottolineeremo in questa sede solo i trial maggiori da cui derivano le indicazioni terapeutiche attuali.

ACEIs nella CKD non diabetica

In questa tipologia di pazienti gli ACEIs hanno dimostrato un chiaro effetto nefroprotettivo rispetto ad altre terapie ipotensive che non agiscono sul RAAS. Il primo grande studio fu il trial AIPRI [7] che dimostrò che l'uso dell'ACEI benazepril consentiva una riduzione globale del rischio di raddoppio della creatinina o ESRD del 50%, in particolare nei soggetti con proteinuria. Successivamente lo studio REIN [8] confermava l'efficacia del ramipril nell'ottenere un minor declino del filtrato

glomerulare (GFR) rispetto al placebo, a parità di controllo pressorio. Una successiva analisi in una sottopopolazione dello stesso studio indicava poi che era altresì possibile la stabilizzazione e il miglioramento del GFR a lungo termine [9]; mentre lo studio AASK [10] confermava l'effetto nefroprotettivo degli ACEI anche nella popolazione afroamericana, ritenuta poco sensibile all'inibizione del RAAS.

ACEI nella malattia renale diabetica (DKD)

In questo fenotipo clinico, dopo i promettenti dati di un sottogruppo dello studio Hope [11] che aveva mostrato che il ramipril consentiva una riduzione del 24% del rischio di sviluppare una manifesta nefropatia nei diabetici di tipo 2 con normo-microalbuminuria, è stato lo studio Benedict [12] a confermare che gli ACEIs, in questo caso trandolapril, dimezzava il rischio di sviluppare albuminuria in soggetti ipertesi diabetici normoalbuminurici; tale effetto si aveva indipendentemente dal controllo pressorio e non era migliorato dalla combinazione con calcio-antagonisti non-diidropiridinici.

ARB nella CKD non diabetica

Ci sono sporadiche evidenze in questo campo. I risultati dello studio giapponese COOPERATE mostrano che ACEIs e ARB hanno efficacia simile nella riduzione della perdita di filtrato e nel ridurre la proteinuria [13]. Anche un più recente studio uruguayano giunge alle medesime conclusioni [14].

ARB nella DKD

Nel 2001 venivano pubblicati sullo stesso numero del New England Journal of Medicine ben tre studi fondamentali che hanno dimostrato l'efficacia degli ARB nella protezione del danno renale progressivo nella DKD. Lo studio IDNT [15] e il RENAAL [16] dimostravano che gli ARB, rispetto alla terapia tradizionale, ottenevano una riduzione rispettivamente del 20% e del 16% dell'end-point composito primario, ovvero raddoppio della creatinina, ESRD o morte. Inoltre, nell'IDNT si aveva anche una riduzione dell'outcome rispetto al terzo braccio dello studio condotto con l'utilizzo dell'amlodipina. A 12 mesi l'irbesartan diminuiva l'incidenza di proteinuria del 41% (vs 11% e 16% di amlodipina e placebo); e riduceva la progressione a microalbuminuria del 39% con la dose di 150 mg e del 70% con quella di 300 mg rispetto al placebo (studio IRMA-II) [17]. Infine, anche lo studio di Viberti et al. mostrava l'efficacia di valsartan nella nefropatia diabetica incipiente con una netta riduzione della microalbuminuria [18].

Come usare al meglio ACEIs e ARB?

Stabilita definitivamente la validità di queste molecole come agenti nefroprotettori, tenendone presente vantaggi e limiti come esposti nelle Tabelle 1 e 2, esaminiamo alcune condizioni particolari che potrebbero condizionarne sia l'utilizzo che l'efficacia.

VANTAGGI	SVANTAGGI
Riduzione delle resistenze vascolari sistemiche con effetti anti-ipertensivi.	Aumento compensatorio della renina.
Riduzione della proteinuria.	Nessun effetto sulla produzione locale di Angiotensina II
Riduzione del declino del GFR a livelli quasi fisiologici.	Rischio di danno epatico, renale, e insufficienza renale acuta, specie in presenza di stenosi dell'arteria renale bilaterale.
Riduzione del calo della clearance della creatinina.	Possano dare tosse stizzosa quale reazione idiosincrasica.
Reduzione dello stato infiammatorio vascolare.	Scarsa efficacia nella popolazione diabetica con trapianto renale
Efficacia maggiore rispetto agli altri anti-ipertensivi nella protezione della funzione renale.	Frequente la sospensione per effetti collaterali e/o difficile gestione.

Tabella 1. Vantaggi e svantaggi degli ACE inibitori.

VANTAGGI	SVANTAGGI
Riduzione della pressione arteriosa tramite inibizione della vasocostrizione della muscolatura liscia.	Aumento compensatorio della renina, angiotensina I e II
Efficacia anti-ipertensiva pari o maggiore degli ACEIs	Possibile ipotensione o insufficienza renale nello scompenso cardiaco o stenosi dell'arteria renale bilaterale.
Migliore effetto sulla riduzione dell'indice di massa ventricolare rispetto agli ACEIs.	
Meglio tollerati degli ACEIs	
Ridotto tasso di sospensione.	

Tabella 2. vantaggi e svantaggi degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina.

L'iniziale calo del GFR

Come per molti farmaci anti-ipertensivi, anche ACEIs e ARB determinano un calo iniziale del GFR con consensuale aumento della creatinina sierica, effetti della riduzione della pressione intraglomerulare. Nella pratica clinica questo calo, che mostra una notevole variazione inter-individuale, può destare eccessiva apprensione nel clinico, spesso inducendolo a ridurre la dose se non a sospendere la terapia. Una revisione sistematica ha mostrato come un aumento della creatininemia sino al 30% non debba destare apprensione, a patto che la potassiemia rimanga nella norma [19]. Ci sono inoltre evidenze che tale calo iniziale sia di tipo emodinamico più che strutturale, e sia reversibile alla sospensione dell'inibizione del RAAS. Anzi, maggiore il calo iniziale, maggiore la protezione a lungo termine della funzione renale. Tale conclusione è stata confermata da una analisi post-hoc del RENAAL che mostrava come, escludendo dall'analisi i primi tre mesi di terapia, per evitare l'influenza del calo iniziale, la protezione renale risultava maggiore nei soggetti che avevano mostrato il calo iniziale maggiore. Tale correlazione era altresì indipendente da altri fattori di rischio quali valori pressori o proteinuria [20]. In definitiva, l'iniziale calo del GFR dopo l'inizio della terapia con ACEIs e/o ARB potrebbe rappresentare una misura biologica del futuro successo terapeutico. Ciò detto, va sempre ricordato che spetta al clinico l'esatta interpretazione dell'aumento della creatininemia, specie se superiore al 30%, in quanto essa va correlata anche a concomitanti terapie diuretiche o deplezione di volume per altre cause, uso di FANS, disvelamento di una stenosi delle arterie renali non diagnosticata.

Come titolare la terapia?

La protezione renale degli inibitori del RAAS mostra una notevole variabilità da paziente a paziente, legata strettamente alla eterogeneità dei concomitanti fattori di rischio, ad esempio valori pressori o proteinuria tra tutti. Ne consegue, in una percentuale non trascurabile dei pazienti, valori di proteinuria non soddisfacenti nonostante una terapia ottimale. Sappiamo altresì che anche l'entità iniziale del calo dell'albuminuria correla con la protezione renale nel lungo periodo, maggiore la riduzione dell'albuminuria, migliore l'outcome renale [4]. Tra le strategie che possiamo mettere in campo per ridurre ulteriormente l'albuminuria residua ci sono la restrizione dell'introito salino, di cui a seguire, l'aggiunta di un anti-aldosteronico, e la titolazione della dose di ACEIs o ARB oltre la dose usuale quali farmaci anti-ipertensivi. La dose ottimale per massimizzare la riduzione dell'albuminuria è generalmente superiore a quella utilizzata per la riduzione dei valori pressori. Aumentando quindi la dose di ACEIs o ARB si può ottenere una ulteriore riduzione dell'albuminuria, con o senza ulteriore effetto sui valori pressori [4, 21]. La sicurezza a lungo termine di tale approccio è stata dimostrata dallo studio di Hou et al. che hanno comparato la dose anti-proteinurica ottimale di un ACEI (benazepril) e di un ARB (losartan) nei confronti delle dosi standard in una coorte di pazienti con CKD non diabetica [22]. Quasi la metà del campione raggiungeva la dose anti-proteinurica ottimale a 20 mg di benazepril o 100 mg di losartan, mentre gli altri avevano bisogno di 40 mg di benazepril o 200 mg di losartan. La titolazione consentiva una ulteriore riduzione dell'albuminuria e una ulteriore riduzione del rischio di ESRD, sino al 50% con follow-up di 3.7 anni.

D'altro canto va altresì sottolineato che esiste una notevole variabilità individuale. Soggetti non responsivi ad un farmaco anti-RAAS possono essere valutati inizialmente con un aumento della dose, indi con un cambiamento di classe farmacologica. Tuttavia, i soggetti con scarsa risposta spesso non mostrano benefici né dall'aumento della dose né dal cambio della tipologia di inibizione del RAAS [23].

Attenzione al sale!

Una alimentazione ad alto contenuto sodico può neutralizzare gli effetti di ACEIs e ARB, mentre la sua riduzione potenzia l'effetti anti-ipertensivo e anti-albuminurico. Iniziare una terapia diuretica rappresenta una ulteriore possibilità per correggere lo stato del volume circolante e ripristinare o aumentare l'efficacia degli anti-RAAS. Quindi, prima di titolare al massimo la dose di questi ultimi, va valutata l'aggiunta del diuretico insieme a dosi standard di ACEIs/ARB, strategia che consente spesso risultati migliori [24]. La limitazione dell'introito di sale e la terapia diuretica hanno la stessa efficacia nel potenziare la risposta anti-albuminurica degli anti-RAAS nella popolazione generale [25]. Ma è interessante notare come, a livello individuale, questo approccio sia poco efficace nei soggetti che hanno avuto una buona risposta alla terapia, ma consente di trasformare un paziente non-responder in un responder agli ACEIs/ARB, un esempio della medicina di precisione che dobbiamo perseguire! In ogni caso, l'alimentazione iposodica amplifica i benefici del blocco del RAAS e va sempre combinata a tale terapia.

Come e quando usare il così detto “doppio blocco”

Un blocco in due punti del sistema RAAS può essere effettuato con molte classi di farmaci, in questa sede noi esamineremo solo la letteratura riguardante l'uso combinato di ACEIs e ARB. Risulta evidente come operare tale strategia dovrebbe teoricamente consentire una maggiore inibizione del RAAS e migliori risultati in termini di albuminuria e nefroprotezione. Uno dei migliori studi in tal senso, condotto in soggetti con CKD non diabetica, ha dimostrato che il singolo farmaco, a dosi opportunamente titolate, consentiva la riduzione dell'albuminuria di circa il 45% (ACEI) o 70% (ARB) rispetto al basale, e che la combinazione dei due portava ad una ulteriore riduzione sino al 85% [26]. Anche in questo caso però, selezionando la popolazione in responder e non-responder, si vedeva che il grande vantaggio era appannaggio del primo gruppo, mentre nel secondo non si otteneva alcun beneficio. Quindi il doppio blocco non consente di trasformare un soggetto a bassa risposta in un responder, e il clinico deve valutarne l'opportunità nel singolo paziente. Questa strategia terapeutica ha poi visto un deciso stop dopo la pubblicazione dello studio ONTARGET, nel quale la combinazione delle due classi non ha dimostrato alcun beneficio in termini di protezione cardiovascolare [27]. Poiché lo studio arruolava pazienti con basso rischio renale, due ulteriori studi hanno valutato la combinazione nella CKD, il VA NEPHRON-D [28] e il LIRICO [29]. Il primo non ha documentato un minor rischio renale né di mortalità, segnalando un rilevante aumento di effetti avversi quali iperpotassiemia e insufficienza renale acuta, il secondo mostrava che ACEIs e ARB avevano effetti simili sugli outcome renali e cardiovascolari sulla mortalità, che ARB erano meglio tollerati degli ACEIs, ma che la combinazione non portava alcun vantaggio clinico. Anche l'EMA ne prendeva atto con una sua segnalazione [30]. Tuttavia va segnalato che, alla chiusura precoce dello studio VA NEPHRON-D per gli effetti collaterali, il doppio blocco aveva ridotto l'outcome ESRD del 34% rispetto alla monoterapia con losartan, un'efficacia mai raggiunta prima nel diabete di tipo 2.

Per tali considerazioni, alcuni gruppi hanno più volte segnalato come, in casistiche selezionate e in pazienti strettamente seguiti, l'adozione di questo regime terapeutico consenta decisivi vantaggi in termini di protezione della funzione renale [31]. È il caso della così definita “remission clinic” del gruppo di Bergamo [32], che prevede un approccio intensivo basato sull'utilizzo del doppio blocco

del RAAS, e che ha trovato conferma nella meta-analisi di Palmer et al. [33] che indicava questa strategia come la migliore in termini di nefroprotezione: si poteva quindi stimare che trattare in tal modo 1000 soggetti con diabete e CKD per 1 anno avrebbe consentito di evitare 3 ingressi in dialisi e ottenere 90 regressioni dell'albuminuria [34]. Va comunque sottolineato che tale approccio necessita di estrema attenzione, gestendo la terapia concomitante per evitare valori pressori troppo bassi e prevedendo la sospensione dell'inibizione del RAAS durante episodi acuti intermittenti quali disidratazione o ipertensione.

Non sospendere la terapia nelle fasi avanzate della malattia renale cronica

L'uso di ACEIs e ARB assicura certamente una protezione renale efficace, tuttavia nei soggetti anziani, in quelli con CKD stadio IV-V o nei pazienti che hanno avuto un brusco calo del GFR dopo l'inibizione del RAAS il loro utilizzo è stato messo in discussione per il rischio potenziale di compromissione della funzione renale residua. Esso infatti è stato oggetto di una controversia dell'NKF-KDOQI [35]. L'analisi della letteratura però consente oggi di fugare questi dubbi e di poter asserire che questa terapia non solo non va sospesa negli stadi avanzati della CKD in quanto non accelera il declino funzionale, ma soprattutto perché consente un decisivo vantaggio in termini di protezione cardiovascolare. Ad esempio, in un'ampia popolazione di soggetti ipertesi e anemici con CKD stadio V, l'uso di ACEIs/ARB si associava ad un minor rischio di ESRD o decesso del 6% [36]; al contrario, nei pazienti che sospendevano tale terapia si poteva registrare un aumento della mortalità totale e degli eventi cardiovascolari maggiori, senza alcun beneficio sulla funzione renale [37, 38]. Una risposta definitiva veniva infine dallo studio randomizzato e controllato STOP-ACEi che dimostrava ancora una volta che nei pazienti con CKD avanzata la sospensione dell'inibizione del RAAS non si associava ad alcun beneficio a lungo termine sui valori di GFR [39].

In ogni caso, su pazienti particolarmente fragili bisogna cercare sempre di individualizzare la terapia, per cui ove si riscontrino ripetuti episodi ipotensivi o perdita acuta della funzione renale oltre il 20%, la sospensione di ACEIs/ARB può essere presa in esame, considerando sempre che togliamo una protezione cardiovascolare al nostro paziente. Al giorno di oggi l'iperpotassiemia non dovrebbe rappresentare più un problema clinico rilevante, data la disponibilità di nuovi ed efficaci chelanti.

Limitata efficacia dei bloccanti del RAAS, necessità di una terapia multifattoriale

Nonostante l'inibizione del RAAS rappresenti la base fondamentale della nefroprotezione, essa risulta chiaramente insufficiente. Se riconsideriamo i dati dei trial IDNT [15] e RENAAL [16], vediamo come il rischio si riduca rispettivamente del 16% e 20%, ma il rischio residuo rimane ancora molto alto. Inoltre, l'uso di questi farmaci non è così estensivo come si potrebbe supporre. Dati statunitensi confermano che nella CKD solo il 34,9% viene trattato con ACEIs/ARB, senza alcun miglioramento di tali percentuali negli ultimi anni [40], per cui in generale il loro utilizzo rappresenta l'eccezione, tranne che nei sottogruppi con diabete mellito o patologia cardiaca. Esiste quindi una vasta area di miglioramento, anche alla luce di quanto esposto nel paragrafo precedente, ma verosimilmente il timore di effetti collaterali frena molto il loro uso estensivo nella medicina generale.

Una nefroprotezione più efficace oggi è però possibile attraverso l'uso ottimale di una terapia multifattoriale volta a prevenire sia gli eventi cardiovascolari che l'ESRD. Gli SGLT2-inibitori sono in grado di ridurre l'iperfiltrazione glomerulare e l'albuminuria con effetti nefroprotettivi in tutto lo spettro della CKD, diabetica e non [41], con elevata protezione cardiovascolare indipendentemente dalla presenza di diabete mellito. Il loro utilizzo dovrà quindi essere esteso ad un'ampia fascia della popolazione con CKD, indipendentemente dal livello di albuminuria, come un nuovo standard di cura

nonché quale prevenzione della CKD stessa nel diabete di tipo 2 [42]. In quest'ultima categoria di pazienti, ulteriori classi di farmaci quali gli agonisti recettoriali del GLP-1 e gli antagonisti non steroidei dei mineralcorticoidi possono essere considerati standard di trattamento per migliorare gli outcome renali, cardiovascolari e di sopravvivenza [43]. È necessario oggi un grande sforzo educativo per gli operatori sanitari affinché l'uso di questi presidi venga sufficientemente implementato nella pratica clinica quotidiana. La presa in carico infatti deve essere olistica, con una visione complessiva delle necessità del paziente con un approccio terapeutico multifattoriale per massimizzare i benefici renali e cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Remuzzi G et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney International*, Vol. 68, Supplement 99 (2005), pp. S57–S65 doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09911.x.
2. Zhang F, Liu H, Liu D, Liu Y, Li H, Tan X, Liu F, Peng Y, Zhang H (2017) Effects of RAAS inhibitors in patients with kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 19:72 doi: 10.1007/s11906-017-0771-9.
3. Luis M Ruilope Angiotensin receptor blockers: RAAS blockade and renoprotection. *Curr Med Res Opin* . 2008 May;24(5):1285-93. doi: 10.1185/030079908x291921.
4. Hidde J Lambers Heerspink Therapeutic approaches in lowering albuminuria: travels along the renin-angiotensin-aldosterone-system pathway *Adv Chronic Kidney Dis* . 2011 Jul;18(4):290-9. doi: 10.1053/j.ackd.2011.04.001.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021;99(3 Suppl):S1–87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
6. Xie X, Liu Y, Perkovic V et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 :728–41. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.011.
7. Maschio G et al. Effect of the Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor Benazepril on the Progression of Chronic Renal Insufficiency *N Engl J Med* . 1996 Apr 11;334(15):939-45. doi: 10.1056/NEJM199604113341502.
8. THE GISEN GROUP (GRUPPO ITALIANO DI STUDI EPIDEMIOLOGICI IN NEFROLOGIA): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349:1857–1863, 1997 PMID: 9217756
9. Ruggenti P et al. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: Dynamics of time-dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia. *J Am Soc Nephrol* 10:997–1006, 1999. doi: 10.1681/ASN.V105997.
10. Wright JT et al Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA*288:2421–2431, 2002. doi: 10.1001/jama.288.19.2421.
11. HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355:253–259, 2000. PMID: 10675071
12. Ruggenti P et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351:1941–1951, 2004. doi: 10.1056/NEJMoa042167.
13. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12229-5.
14. Silvarino R et al. Is Chronic Kidney Disease Progression Influenced by the Type of Renin-Angiotensin-System Blocker Used? *Nephron* . 2019;143(2):100-107. doi: 10.1159/000500925.
15. Lewis EJ et al. Renoprotective effect of angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 345:851–860, 2001. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
16. Brenner BM et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 345:861–869, 2001. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
17. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8. doi: 10.1056/NEJMoa011489.
18. Viberti G et al. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure-independent effect. *Circulation* 106:672–678, 2002. doi: 10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a.
19. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160: 685–693. doi: 10.1001/archinte.160.5.685.
20. Holtkamp FA et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney International* (2011) 80, 282–287. doi: 10.1038/ki.2011.79.
21. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int*. 2005;68:1190-1198. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00511.x.
22. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2006;354: 131-140. doi: 10.1056/NEJMoa053107.
23. Bos H, Andersen S, Rossing P, et al. Role of patient factors in therapy resistance to antiproteinuric intervention in nondiabetic and

- diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 2000;75:S32-S37. PMID: 10828759
24. Esnault VL, Ekhlas A, Nguyen JM, Moranne O. Diuretic uptitration with half dose combined ACEI 1 ARB better decrease proteinuria than combined ACEI 1 ARB uptitration. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2218-2224. doi: 10.1093/ndt/gfp776.
 25. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:999-1007. doi: 10.1681/ASN.2007060693
 26. Laverman GD, Navis G, Henning RH, de Jong PE, de Zeeuw D. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int.* 2002;62:1020-1025. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00536.x.
 27. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358: 1547-1559. doi: 10.1056/NEJMoa0801317
 28. Fried LF et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy *N Engl J Med.* 2013 Nov 14;369(20):1892-903. doi: 10.1056/NEJMoa1303154.
 29. Saglimbene V et al. The Long-Term Impact of Renin-Angiotensin System (RAS) Inhibition on Cardiorenal Outcomes (LIRICO): A Randomized, Controlled Trial *J Am Soc Nephrol* 29: 2890–2899, 2018. doi: 10.1681/ASN.2018040443.
 30. European Medicines Agency. Combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (RAS) to be restricted—CHMP endorses PRAC recommendation [online], http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/05/WC500167421.pdf. (2014).
 31. Ruggenti P, Remuzzi G. RAS blockade: Nephroprotection by dual RAS blockade—a welcome back *Nat Rev Nephrol.* 2015 Sep;11(9):507-8. doi: 10.1038/nrneph.2015.132.
 32. Ruggenti P, Peticucci E, Cravedi P, Gambarà V, Costantini M, Sharma SK, Perna A, Remuzzi G. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jun;19(6):1213-24. doi: 10.1681/ASN.2007090970.
 33. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, Wiebe N, Ruospo M, Wheeler DC, Strippoli GF. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. 2015 May 23;385(9982):2047-56. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62459-4.
 34. Tazeen Hasan Jafar , Pryseley Nkouibert Assam Dual RAAS blockade for kidney failure: hope for the future. *Lancet* 2015 May 23;385(9982):2018-20. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60132-5.
 35. Weir MR et al. Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report *Am J Kidney Dis.* 2018 Dec;72(6):873-884. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.010.
 36. Hsu TW et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med* 2014 Mar;174(3):347-54. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.12700.
 37. Qiao Y et al. Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA Intern Med.* 2020 May 1;180(5):718-726. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0193.
 38. Yang A et al. Clinical outcomes following discontinuation of renin-angiotensin-system inhibitors in patients with type 2 diabetes and advanced chronic kidney disease: A prospective cohort study *EClinicalMedicine.* 2022 Nov 24;55:101751. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101751.
 39. Bhandari S et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2022 Dec 1;387(22):2021-2032. doi: 10.1056/NEJMoa2210639.
 40. Murphy DP et al. Trends in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin II Receptor Blocker Use among Those with Impaired Kidney Function in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Jul;30(7):1314-1321. doi: 10.1681/ASN.2018100971.
 41. De Nicola L et al. Can SGLT2 inhibitors answer unmet therapeutic needs in chronic kidney disease? *J Nephrol.* 2022 Jul;35(6):1605-1618. doi: 10.1007/s40620-022-01336-7.
 42. Fernandez-Fernandez B et al. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J.* 2023 Jun 16;16(8):1187-1198. doi: 10.1093/ckj/sfad082.
 43. Neumiller JJ et al. Incorporating Evidence and Guidelines for Personalized Care of Diabetes and Chronic Kidney Disease *Semin Nephrol.* 2023 Oct 17;43(3):151427. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151427.

Glifozine, contenimento della proteinuria e nefroprotezione

La gestione della malattia renale cronica: vecchi e nuovi approcci

S. Barbuto¹, V. Catalano¹, M. Pira¹, G. Cianciolo², G. Comai^{1,2}, I. Capelli^{1,2}, F. Tondolo², F. Maritati², G. La Manna^{1,2}

1 Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), Alma Mater Studiorum – University of Bologna, Bologna, Italy

2 Nephrology, Dialysis and Kidney Transplant Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy



Gaetano La Manna

Corrispondenza a:

Simona Barbuto

UO Nefrologia, Dialisi e Trapianto,

Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Orsola-Malpighi, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Italy

E-mail: simona.barbuto2@unibo.it

ABSTRACT

Negli ultimi anni, la prevalenza della malattia renale cronica (CKD) ha subito un incremento significativo, con una stima di circa 843,6 milioni di individui affetti nel 2017 [1]. Questo aumento è strettamente correlato alla crescente incidenza di fattori di rischio quali il diabete mellito e l'obesità. I pazienti con nefropatia diabetica (DKD), una delle complicanze più comuni del diabete, sono caratterizzati da un'alta morbilità e mortalità cardiovascolare. Evidenze recenti indicano che gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) hanno un ruolo determinante nella riduzione della progressione sia della DKD sia della CKD, grazie ai loro effetti nefroprotettivi e cardioprotettivi. Gli SGLT2i agiscono diminuendo l'iperfiltrazione glomerulare, migliorando il feedback tubulo-glomerulare e riducendo la glicemia.

PAROLE CHIAVE: malattia renale cronica, SGLT2i, nefroprotezione, proteinuria, iperfiltrazione

Introduzione

Attualmente, a livello globale, si stima una prevalenza di 537 milioni pazienti diabetici, numero destinato ad aumentare fino a 643 milioni entro il 2030 e a 783 milioni entro il 2045 [2]. L'obesità e il diabete rappresentano un riconosciuto fattore di rischio per la CKD e il link fisiopatologico che lega tali patologie, spesso coesistenti sul piano clinico, è rappresentato dall'iperfiltrazione [3]. Negli ultimi anni, numerose molecole sono state studiate al fine di rallentare la progressione della CKD, queste, sebbene differenti da un punto di vista biochimico, sono accomunate dall'effetto sull'iperfiltrazione. Tra queste, gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) hanno rappresentato una vera e propria svolta grazie ai loro effetti nefro e cardio protettivi e attualmente sono farmaci di prima linea per il trattamento della DKD e della CKD. Numerosi studi clinici, tra cui CREDENCE, DAPA-CKD ed EMPA-KIDNEY [4–6], hanno dimostrato l'efficacia degli SGLT2i nel ridurre il rischio di progressione della CKD nei pazienti diabetici e non diabetici. Inoltre, ricerche recenti suggeriscono che gli SGLT2i possano avere effetti benefici anche nei pazienti affetti da glomerulonefriti e nei trapiantati di rene. Questi risultati supportano l'impiego degli SGLT2i come trattamento di prima linea nella gestione della DKD e della CKD.

Il ruolo degli SGLT2i nella DKD e nella CKD

La nefropatia diabetica è una patologia multifattoriale che coinvolge diversi processi fisiologici, emodinamici e infiammatori. Tra i fattori che giocano un ruolo predominante nella DKD, vi è sicuramente l'iperglicemia, infatti, è stato dimostrato che i pazienti con emoglobina glicata in range di normalità non sviluppano DKD [7]. L'iperglicemia induce l'aumento dell'attività del cotrasportatore SGLT2, responsabile di circa il 90% del riassorbimento del glucosio e della maggior parte del riassorbimento del sodio nel tubulo prossimale. Questo meccanismo ha un ruolo centrale nello sviluppo della DKD, infatti, a livello renale, l'assorbimento di glucosio non è mediato dallo stimolo insulinico (come per muscoli, adipociti ed epatociti), ma aumenta in proporzione alla concentrazione di glucosio nel plasma. Nel contesto del diabete di tipo II, questo assorbimento non regolato di glucosio induce un aumento di glucosio nelle cellule glomerulari e dei tubuli renali e devia il glucosio verso vie non glicolitiche, con conseguente glicosilazione delle proteine e generazione dei prodotti di glicazione avanzata. I prodotti finali di queste vie promuovono la disfunzione mitocondriale, lo stress ossidativo e l'infiammazione [8].

Nella fisiopatologia della DKD un ruolo fondamentale è rivestito anche dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e attori fondamentali della nefroprotezione sono gli ACE inibitori e gli ARB [9,10]. L'effetto nefroprotettivo dei bloccanti del RAAS si esplica sia nella riduzione dell'ipertensione arteriosa ma, soprattutto, nella riduzione dell'elevata pressione intraglomerulare, e della conseguente iperfiltrazione, caratteristica della DKD [9–12]. Tuttavia, i bloccanti del RAAS non annullano completamente la progressione della DKD, probabilmente a causa del fenomeno dell'aldosterone breakthrough, che porta ad un aumento dell'attività della renina a seguito di una prolungata inibizione del RAAS [13]. Ormai numerose evidenze hanno dimostrato come gli SGLT2i abbiano un effetto additivo a quello dei bloccanti del RAAS nel ridurre la progressione della DKD [14,15]. Gli SGLT2i riducendo i livelli di glucosio plasmatico sia a digiuno che postprandiali [16], riducono il glucosio nelle cellule glomerulari e nei tubuli renali e la conseguente produzione dei prodotti di glicazione avanzata. Gli SGLT2i riducono la soglia renale per l'escrezione del glucosio da ~10 mmol/l (180 mg/dl) a ~2,2 mmol/l (~40 mg/dl) [17] e la glicosuria che ne risulta, oltre a ridurre la concentrazione media di glucosio plasmatico, migliora la glucotossicità, con conseguente miglioramento della funzione delle cellule β pancreatiche che si traduce in una maggiore sensibilità all'insulina [16–18].

L'azione degli SGLT2i si esplica attraverso il ripristino del feedback tubulo-glomerulare, infatti, è ormai noto come il rilascio del cloruro di sodio alle cellule della macula densa dell'apparato iuxtaglomerulare giochi un ruolo centrale nella regolazione della frazione di filtrazione glomerulare (GFR) e della pressione intraglomerulare [19,20]. Nello specifico, una riduzione nel rilascio di cloruro di sodio a livello della macula densa, attraverso la vasodilatazione della arteriola afferente aumenta e la pressione intraglomerulare. Al contrario, un aumento del rilascio di cloruro di sodio nella macula densa riduce la GFR e la pressione intraglomerulare attraverso la riattivazione del feedback tubulo-glomerulare. Alcuni studi su modelli animali hanno dimostrato come il diabete scarsamente controllato, inducendo un aumento del carico filtrato di glucosio, porti a un aumento del riassorbimento del glucosio accoppiato al sodio da parte del tubulo prossimale e ad una diminuzione del rilascio di sodio alla macula densa [21,22]. Questa diminuzione dell'apporto di sodio alla macula densa determina l'attivazione intrarenale del RAAS, la vasocostrizione dell'arteriola efferente, l'ipertensione glomerulare e l'iperfiltrazione renale [19,21,22]. Inoltre, il ridotto apporto di sodio alla macula densa inibisce la conversione dell'ATP in adenosina che ha a sua volta un effetto vasocostrittore, questo genera la vasodilatazione dell'arteriola afferente e l'aumento del flusso plasmatico renale, con conseguente aumento della pressione intraglomerulare e dell'iperfiltrazione [23].

Anche a questo livello gli SGLT2i giocano un ruolo fondamentale, infatti, aumentando il rilascio di sodio alla macula densa favoriscono la conversione dell'ATP in adenosina con conseguente vasodilatazione dell'arteriola efferente, diminuzione del flusso plasmatico renale, riduzione dell'ipertensione glomerulare e, a lungo termine, attenuano la progressione della DKD anche in pazienti con efficace inibizione del RAS [24]. Gli effetti sul feedback sono alla base del calo iniziale del GFR osservato nei pazienti che iniziano SGLT2i, e che risulta simile a quello osservato dopo l'inizio della terapia con antagonisti del RAS. La riduzione dell'iperfiltrazione si traduce in riduzione della proteinuria con conseguente miglioramento dell'outcome renale e cardiovascolare [25]. (Figura 1)

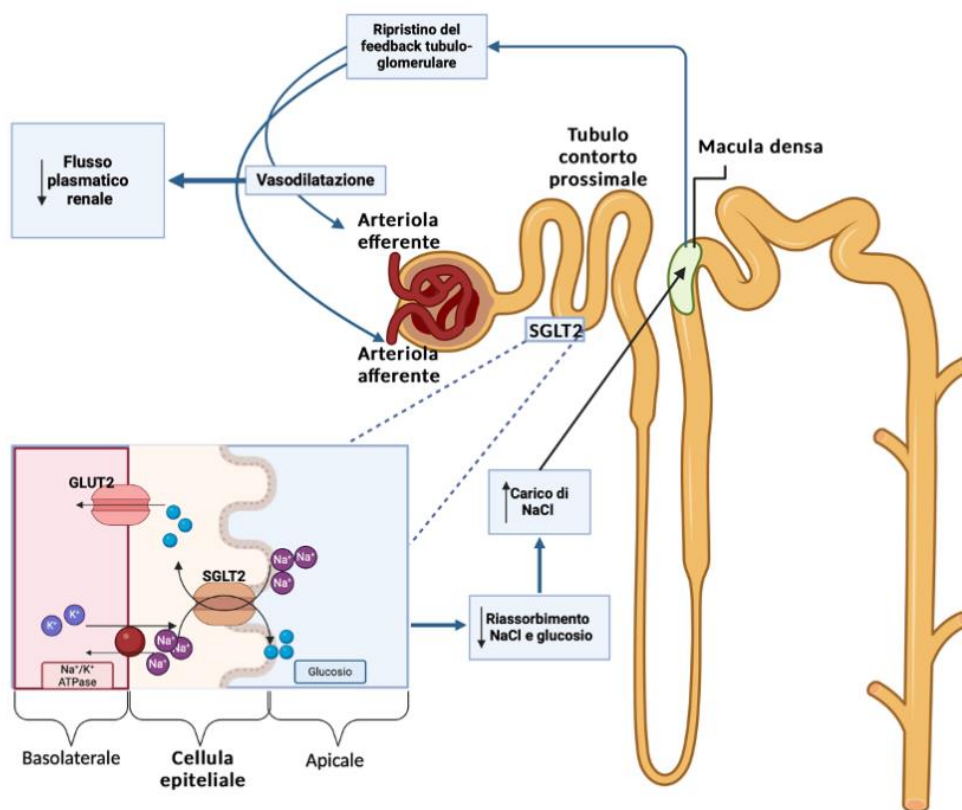


Figura 1. Azione degli SGLT2i sull'emodinamica glomerulare.

Ulteriori meccanismi sono coinvolti nella progressione della DKD tra cui: l'aumento dello stato infiammatorio, la disfunzione e la perdita sia delle cellule endoteliali che del podocita. In tutti questi meccanismi gli SGLT2i svolgono un ruolo protettivo fondamentale, infatti, alcuni studi hanno dimostrato la loro capacità di ridurre i markers di infiammazione [26,27], la disfunzione endoteliale e la perdita della funzionalità del podocita [9,28].

Negli ultimi anni diversi studi hanno dimostrato che gli effetti nefroprotettivi degli SGLT2i non si esplicano solo nella DKD ma anche nella CKD; infatti, gli effetti sull'emodinamica renale possono offrire una nefroprotezione efficace indipendente dai livelli ematici di glicemia [29]. L'iperfiltrazione secondaria all'alterazione del meccanismo di feedback tubuloglomerulare è infatti un meccanismo comune nella patogenesi sia nella CKD che nella DKD [30]. Nella CKD, l'iperfiltrazione rappresenta un meccanismo inizialmente di tipo adattativo secondario alla riduzione della popolazione dei nefroni funzionanti al fine di compensare le richieste metaboliche ma che diventa successivamente maladattativo favorendo la progressione del danno renale. In entrambe le condizioni patologiche, il ridotto apporto di sodio alla macula densa induce la vasodilatazione dell'arteriola afferente e l'aumento della pressione intraglomerulare [31–33]. L'inibizione del SGLT2, anche nella CKD, aumenta il rilascio distale di sodio, che a sua volta promuove il feedback tubuloglomerulare portando al ripristino della pressione intraglomerulare.

La nefroprotezione mediata dagli SGLT2i nei trial clinici

Nell'ultimo decennio, gli SGLT2i sono stati studiati in numerosi trial clinici randomizzati con outcome primario incentrato sugli eventi cardiovascolari, dimostrando un'efficacia nella riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti trattati. Inoltre, le analisi secondarie di questi studi hanno dimostrato un effetto protettivo sulla progressione della DKD e CKD.

Lo studio CREDENCE, pubblicato nel 2019, ha rappresentato una vera svolta nella storia della CKD e degli SGLT2i, infatti, è stato il primo trial creato per valutare l'effetto degli SGLT2i, e precisamente del canaglifozin, sull'outcome renale. In questo studio vennero arruolati 4401 pazienti diabetici di tipo II con malattia renale cronica (eGFR di 30-90 mL/min/1,73 m²) e albuminuria (UACR di 300-5000 mg/g) già in terapia stabile con inibitori del RAS alla massima dose tollerata. La terapia con canaglifozin dimostrò, in un follow up medio di 2,6 anni, di ridurre significativamente il rischio dell'outcome composito (progressione della CKD fino allo stadio terminale, raddoppio della creatinina sierica o morte per cause renali) (HR [IC al 95%] 0,66 [0,53–0,81]) [4]. I risultati furono così incisivi da causare l'interruzione prematura per il raggiungimento dei criteri di efficacia prespecificati, inoltre, dopo la pubblicazione dello stesso, le linee guida KDIGO per la gestione del diabete nella CKD raccomandarono l'uso di SGLT2i come trattamento di prima linea associato alla metformina [34]. Dopo la pubblicazione dello studio CREDENCE, diversi studi hanno valutato l'efficacia degli SGLT2i nella CKD cercando di rispondere alla domanda se questi farmaci potessero avere un ruolo anche nei pazienti affetti da CKD non diabetici. Nello studio DAPA-CKD, vennero arruolati 4.304 pazienti diabetici e non diabetici con CKD (eGFR di 25–75 mL/min/1,73 m² e UACR da 200 a 5.000 mg/g) già in trattamento stabile con inibitori del RAS [46]. Lo studio dimostrò la netta superiorità del dapaglifozin, pari al 39%, nel ridurre il rischio dell'endpoint primario combinato (declino del GFR > 50%, malattia renale allo stadio terminale o morte per cause renali o cardiovascolari). Inoltre, la superiorità veniva mantenuta anche quando le componenti dell'endpoint primario venivano considerate separatamente (HR [IC al 95%] 0,56 [0,45–0,68]). Lo studio dimostrò, inoltre, che il dapaglifozin era efficace nel ridurre il rischio di endpoint primario (HR [IC al 95%] 0,50 [0,35–0,72]) anche nei pazienti con CKD non diabetici [5]. Anche questo studio venne interrotto precocemente dopo 2,4 anni per dimostrata efficacia.

L'azione nefroprotettiva degli SGLT2i è stata, inoltre, confermata dallo studio EMPA-KIDNEY. Questo trial, su 6609 pazienti con CKD (eGFR tra 20 e 90 ml/min/1,73 m² e UACR >200 mg/g) diabetici e non con un follow-up medio di 2 anni, dimostrò l'efficacia dell'empaglifozin di ridurre il rischio dell'endpoint primario composito (diminuzione dell'eGFR \geq 40% rispetto al basale, malattia renale allo stadio terminale o morte per cause renali) e morte cardiovascolare (HR [IC al 95%] 0,72 [0,64–0,82]) [6]. Inoltre, fu osservata una riduzione del rischio di progressione renale del 29% e una riduzione significativa dell'ospedalizzazione per qualsiasi causa (HR [IC 95%] 0,86 [0,78-0,95]). Inoltre, estendendo i criteri di inclusione fino alla CKD IV stadio ha dimostrato come l'effetto protettivo di questi farmaci si mantenga anche nei pazienti con malattia renale cronica avanzata [6]. (Tabella 1)

	CREDESCENCE	DAPA-CKD	EMPA-KIDNEY
Intervento	Canaglifozin 100mg/die	Dapaglifozin 10 mg/die	Empaglifozin 10 mg/die
Popolazione	4.401 pazienti diabetici in terapia con RAAS inibitore	4.304 pazienti diabetici e non in terapia con RAAS inibitore	6.609 pazienti diabetici e non in terapia con RAAS inibitore
eGFR (ml/min)	da 30 a 90	da 25 a 75	da 20 a 45 da 45 a 90 con albuminuria
Albuminuria (mg/gr)	300-5.000	200-5.000	>200
Outcomes primari	Composito: ESKD, raddoppio della creatinina dal basale, morte per cause renali o cardiache	Composito: Riduzione sostenuta del 50% dell'eGFR, insorgenza ESKD, morte per cause renali o cardiache	Progressione della malattia renale o morte per cause cardiache
Outcomes secondari	1.Composito: ospedalizzazione per morte cardiaca o scompenso 2.Composito: ESKD, raddoppio della creatinina dal basale o morte per cause 3.Morte per cause cardiache 4.Morte per tutte le cause	1.Composito renale: Riduzione sostenuta del 50% dell'eGFR, insorgenza ESKD, morte per cause renali 2.Composito cardiaco: ospedalizzazione per scompenso o morte cardiaca 3. Morte per tutte le cause	Composito: ospedalizzazione per scompenso cardiaco, morte per cause cardiache, tutte le cause di ospedalizzazione, morte per tutte le cause

Tabella 1. Studi sugli SGLT2i con outcomes primari renali. ESKD (insufficienza renale terminale)

Un aspetto da considerare nei trial con SGLT2 è che in tutti è stato osservato un calo acuto del GFR (DIP), che successivamente si stabilizza. Un'analisi pre-specificata dello studio DAPA-CKD ha osservato una differenza tra dapaglifozin e placebo nel dip del GFR di 2,61 ml/min nei pazienti diabetici e di 2,01 ml/min per 1,73 m² nei pazienti non diabetici [35]. Il declino acuto (DIP) del GFR si presenta circa intorno alla seconda settimana di trattamento con una stabilizzazione del GFR fino alla fine del follow up [36]. La riduzione nello slope (la pendenza del calo del filtrato) è maggiore nei pazienti con diabete di tipo 2, emoglobina glicata più elevata e UACR più elevata [36]. Infine, una metanalisi di 13 trial clinici randomizzati (SMART-C), su 90413 pazienti, ha confermato che l'introduzione in terapia degli SGLT2i riduce il rischio di progressione della malattia renale cronica del 37 %, questo effetto può essere osservato sia nei pazienti diabetici che no. Precisamente, l'aggiunta in terapia di un SGLT2i ha dimostrato di ridurre il rischio di progressione di malattia del 40% nei pazienti affetti da nefropatia diabetica, del 30% nei pazienti con malattia renale ischemica/ipertensiva, del 40% nei pazienti con glomerulonefrite e del 26% nei pazienti con CKD ad eziologia sconosciuta. Le analisi di sensitività hanno inoltre suggerito che questo beneficio non dipenda dalla funzionalità renale basale e dall'albuminuria, e che la terapia con SGLT2i protegga anche dal rischio di insufficienza renale acuta ed eventi cardiovascolari [37]. Questi dati sono stati confermati, nella real-life, anche da uno studio di coorte scandinavo, su 29887 pazienti che hanno

intrapreso la terapia con SGLT2i, in cui è stato dimostrato che l'uso di questi farmaci, rispetto agli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP4), è stato associato a un rischio ridotto di eventi renali gravi (2,6 eventi per 1.000 anni-persona vs 6,2 eventi per 1.000 anni-persona; HR 0,42 (IC 95%, 0,34-0,53), una riduzione della necessità di terapia sostitutiva renale [HR 0,32 (IC 95%, 0,22-0,47)], di ospedalizzazione per cause renali [HR 0,41 (IC 95%, 0,32-0,52)] e di morte per cause renali [HR 0,77 (IC 95%, 0,26-2,23)] [38].

Gli SGLT2i nel trattamento delle glomerulonefriti

I trial condotti con l'utilizzo degli SGLT2i nella CKD includevano anche un gran numero di pazienti con nefropatie glomerulari.

Nello studio DAPA-CKD, 270 pazienti erano affetti da nefropatia da IgA in terapia con inibitori del RAS, di questi solo il 14,1% era anche diabetico e l'eGFR e l'UACR medi erano rispettivamente 43,8 mL/min/1,73 m² e 900 mg/g. Un'analisi secondaria prespecificata sui pazienti con IgAN confermata alla biopsia renale ha dimostrato che il dapagliflozin riduceva significativamente il rischio di progressione della CKD, insufficienza renale o morte per cause renali (HR [95% IC] 0,23 [0,09–0,63]) [39]. Come nello studio principale, questo effetto non differiva tra i sottogruppi definiti dalle categorie eGFR e UACR al basale. È stata inoltre osservata, nei pazienti randomizzati a dapagliflozin, una riduzione dell'UACR del 26% e un rallentamento della progressione della CKD, con una differenza di eGFR tra i bracci di trattamento di 2,4 mL/min/1,73 m² per anno [39]. Al contrario, lo studio EMPA-KIDNEY non prevedeva di condurre analisi in sottogruppi con glomerulonefriti, ma nella popolazione di studio erano presenti 817 pazienti con IgAN. La metanalisi SMART-C, condotta successivamente, ha dimostrato, attraverso la combinazione dei risultati di EMPA-KIDNEY e DAPA-CKD, una riduzione del 51% del rischio di progressione della CKD nell'IgAN nei pazienti trattati con empagliflozin o dapagliflozin [37]. Per quanto riguarda l'impatto degli SGLT2i nei pazienti con glomerulosclerosi focale segmentale (FSGS) i risultati sono stati meno soddisfacenti. Nello studio DAPA-CKD sono stati arruolati 115 soggetti affetti da FSGS di cui il 90% con diagnosi istologica [40], l'endpoint renale primario però non differiva significativamente tra i bracci di trattamento. Questo è probabilmente dovuto al basso numero di eventi, tuttavia, la differenza tra i gruppi nell'UACR è stata del 19,7% a favore di dapagliflozin, e i tassi di declino cronico dell'eGFR erano di -1,9 e -4,0 mL/min/1,73 m² per anno rispettivamente nel braccio dapagliflozin e placebo [40]. In questo ambito è da sottolineare la post-hoc analisi dei dati dell'EMPA-REG, comprendente 112 pazienti con proteinuria in range nefrosico (definita come UACR ≥2200 mg/g al basale), che ha dimostrato un beneficio nella riduzione della progressione della CKD nei pazienti trattati con empagliflozin. Infatti, è stata osservata una riduzione dell'UACR ≥ del 50%, rispetto al basale, più frequentemente nei pazienti trattati con empagliflozin rispetto a placebo [58,8% vs 26,2%; HR 2.48; (95% IC 1.27–4.84)]. Inoltre, l'outcome composito renale (raddoppio della creatinina sierica accompagnati da un eGFR di ≤45 mL/min/1.73 m², inizio della terapia sostitutiva renale o morte per malattia renale) è stato osservato nel 20,6% dei pazienti trattati con empagliflozin rispetto al 33,3% dei pazienti trattati con placebo [28].

Gli SGLT2i nel trapianto di rene

Nonostante le numerose prove di efficacia e sicurezza dell'utilizzo degli SGLT2i nella popolazione generale con CKD secondaria a nefropatia diabetica e non, pochi studi sono stati effettuati nei pazienti trapiantati di rene con diabete di tipo II o diabete post-trapianto; infatti, persistono delle riserve relate soprattutto all'aumentato rischio di infezioni micotiche genitali e delle vie urinarie. Uno studio multicentrico osservazionale, su 339 pazienti trapiantati in terapia con SGLT2i, ha

dimostrato, tra il basale e 6 mesi, una riduzione significativa del peso corporeo [-2,22 kg (IC 95% da -2,79 a -1,65)], della pressione sanguigna, della glicemia a digiuno, dell'emoglobina [-0,36% (IC 95% da -0,51 a -0,21)]. Inoltre, seppur sia stata osservata una riduzione non significativa dell'UACR [da 164 mg/g (IQR 82–430) a 160 (IQR 80–347), p 0.006], quando i pazienti sono stati stratificati in base a un UACR al basale inferiore o superiore a 300 mg/g, è stato osservato un miglioramento significativo nei pazienti che avevano un UACR al basale \geq 300 mg/g [da 760 mg/g (IQR 454–1594) a 534 (IQR 285–1092); $p < 0,001$]. Il 26% dei pazienti ha avuto un evento avverso di cui il più frequente è stato l'infezione delle vie urinarie (14%); i fattori di rischio erano un precedente episodio di infezione nei 6 mesi precedenti [[OR] 7,90 (IC 3,63–17,2)] e il sesso femminile [OR 2,46 (IC 1,19–5,03)]. Da sottolineare che una post hoc analisi ha osservato che l'incidenza di infezione delle vie urinarie a 12 mesi era simile tra i pazienti trapiantati con SGLT2i e quelli non trattati (17,9% contro 16,7%) [41]. Questi dati sono stati confermati da uno studio randomizzato controllato su 44 pazienti trapiantati trattati con empaglifozin o placebo, in cui è stata osservata, nel gruppo di trattamento, una riduzione significativa dell'emoglobina glicata [-0.2% (-0.6, -0.1) vs 0.1% (-0.1, 0.1), p 0.025] e del peso corporeo [-2.5 Kg (-4.0, -0.05) vs +1 Kg (0.0, 2.0), p 0.014] ma non una differenza significativa in termini di eventi avversi, eGFR e livelli dei farmaci immunosoppressori [42].

Conclusioni

La terapia con SGLT2i, negli ultimi anni, ha rappresentato una rivoluzione nel trattamento della nefropatia diabetica e nella riduzione della progressione della malattia renale cronica. I profili di efficacia e sicurezza di questi farmaci sono stati testati in numerosi trial e confermati da evidenze di real-life, questi dati incoraggianti li hanno resi un pilastro delle strategie di nefroprotezione applicabili nella CKD.

La nuova sfida sarà quella di agire sulla progressione della CKD e della DKD attraverso un approccio incentrato su un intervento farmacologico mirato ai diversi meccanismi di progressione. L'associazione con nuove molecole come gli antagonisti dei mineralcorticoidi, gli inibitori dell'aldosterone sintetasi, gli antagonisti del recettore dell'endotelina e gli agonisti recettoriali del GLP permetterà di massimizzare ulteriormente l'efficacia nefroprotettiva degli SGLT2i.

BIBLIOGRAFIA

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl (2011)* 2022;12:7–11.
2. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:228–36.
3. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:319–34.
4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B *et al.* Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2019;380:2295–306.
5. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2020;383:1436–46.
6. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2023;388:117–27.
7. Markus MRP, Itermann T, Baumeister SE *et al.* Prediabetes is associated with microalbuminuria, reduced kidney function and chronic kidney disease in the general population. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2018;28:234–42.
8. Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. Inflammatory Mechanisms as New Biomarkers and Therapeutic Targets for Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:181–91.
9. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:319–30.
10. Warren AM, Knudsen ST, Cooper ME. Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies. *Expert Opin Ther Targets* 2019;23:579–91.
11. Lytvyn Y, Bjornstad P, van Raalte DH *et al.* The New Biology of Diabetic Kidney Disease—Mechanisms and Therapeutic Implications. *Endocr Rev* 2020;41:202–31.
12. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM *et al.* Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology* 2017;28:1023–39.
13. Mogi M. Aldosterone breakthrough from a pharmacological perspective. *Hypertension Research* 2022;45:967–75.
14. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B *et al.* Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2019;380:2295–306.
15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2015;373:2117–28.
16. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G *et al.* Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *Journal of Clinical Investigation* 2014;124:509–14.
17. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S *et al.* Characterization of Renal Glucose Reabsorption in Response to Dapagliflozin in Healthy Subjects and Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3169–76.
18. Al Jobori H, Daniele G, Adams J *et al.* Empagliflozin Treatment Is Associated With Improved β -Cell Function in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1402–7.
19. Thomson SC, Blantz RC. Glomerulotubular Balance, Tubuloglomerular Feedback, and Salt Homeostasis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008;19:2272–5.
20. Brenner P discussant: BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983;23:647–55.
21. Vallon V, Thomson SC. Renal Function in Diabetic Disease Models: The Tubular System in the Pathophysiology of the Diabetic Kidney. *Annu Rev Physiol* 2012;74:351–75.
22. Bank N, Aynedjian HS. Progressive increases in luminal glucose stimulate proximal sodium absorption in normal and diabetic rats. *Journal of Clinical Investigation* 1990;86:309–16.
23. Vallon V, Schroth J, Satriano J *et al.* Adenosine A_{2A} Receptors Determine Glomerular Hyperfiltration and the Salt Paradox in Early Streptozotocin Diabetes Mellitus. *Nephron Physiol* 2009;111:p30–8.
24. van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB *et al.* The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int* 2020;97:202–12.
25. Minutolo R, Gabbai FB, Provenzano M *et al.* Cardiorenal prognosis by residual proteinuria level in diabetic chronic kidney disease: pooled analysis of four cohort studies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2018;33:1942–9.
26. Yaribeygi H, Butler AE, Atkin SL *et al.* Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. *J Cell Physiol* 2019;234:223–30.
27. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to

- diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab* 2018;44:457–64.
28. Ruggenenti P, Kraus BJ, Inzucchi SE *et al.* Nephrotic-range proteinuria in type 2 diabetes: Effects of empagliflozin on kidney disease progression and clinical outcomes. *EClinicalMedicine* 2022;43:101240.
 29. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M *et al.* Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *Journal of the American Society of Nephrology* 2017;28:368–75.
 30. Anders H-J, Davis JM, Thurau K. Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2016;375:2096–8.
 31. Lim BJ, Yang JW, Zou J *et al.* Tubulointerstitial fibrosis can sensitize the kidney to subsequent glomerular injury. *Kidney Int* 2017;92:1395–403.
 32. Rajasekeran H, Cherney DZ, Lovshin JA. Do effects of sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with diabetes give insight into potential use in non-diabetic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26:358–67.
 33. Ren Y, Garvin JL, Liu R *et al.* Role of macula densa adenosine triphosphate (ATP) in tubuloglomerular feedback. *Kidney Int* 2004;66:1479–85.
 34. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN *et al.* Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int* 2020;98:839–48.
 35. Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM *et al.* Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:743–54.
 36. Heerspink HJL, Cherney DZI. Clinical Implications of an Acute Dip in eGFR after SGLT2 Inhibitor Initiation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2021;16:1278–80.
 37. Baigent C, Emberson JonathanR, Haynes R *et al.* Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet* 2022;400:1788–801.
 38. Pasternak B, Wintzell V, Melbye M *et al.* Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. *BMJ* 2020:m1186.
 39. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson B V. *et al.* A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021;100:215–24.
 40. Wheeler DC, Jongs N, Stefansson B V *et al.* Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2022;37:1647–56.
 41. Sánchez Fructuoso AI, Bedia Raba A, Banegas Deras E *et al.* Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy in kidney transplant patients with type 2 or post-transplant diabetes: an observational multicentre study. *Clin Kidney J* 2023;16:1022–34.
 42. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K *et al.* Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2019;42:1067–74.

Finerenone: effetti sulla proteinuria e nefroprotezione

La gestione della malattia renale cronica: vecchi e nuovi approcci

De Pascalis Antonio¹, Cianciolo Giuseppe² Tomassetti Alessandro³, Bianchi Stefano⁴

1 UOC Nefrologia, Dialisi, Ospedale V. Fazzi, Lecce

2 Nephrology, Dialysis and Kidney Transplant Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

3 Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

4 Nefrologia e Dialisi, ASL Toscana Nordovest



Stefano Bianchi

Corrispondenza a:

Nefrologia e Dialisi

Ospedale di Livorno, ASL Toscana Nordovest

Viale Alfieri 36, 57100 Livorno

Tel/Fax 0586323202

E-mail: stefanobianchi0205@gmail.com

ABSTRACT

Un numero sempre maggiore di evidenze sperimentali e cliniche confermano che l'aldosterone contribuisce, indipendentemente dai suoi classici effetti omeostatici, alla patogenesi ed alla progressione della malattia renale cronica (CKD).

Infatti, l'attivazione del recettore mineralcorticoide (MR), presente nel rene a livello podocitario e mesangiale oltre che endoteliale e tubulo-interstiziale, è stata messa in relazione con il danno podocitario e la conseguente apoptosi, la proliferazione delle cellule mesangiali, l'infiammazione del compartimento tubulo-interstiziale con l'esito in fibrosi interstiziale e glomerulare.

Pertanto, il blocco del MR può rappresentare un trattamento efficace della terapia della CKD. Oggi sono disponibili diverse molecole in grado di inibire il MR, con caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche differenti.

In questa breve review ci soffermeremo sulle caratteristiche di queste molecole ed in particolare del Finerenone, un inibitore del MR (MRA) di nuova generazione, non steroideo, contraddistinto da minimi effetti collaterali ed elevata efficacia farmacologica.

PAROLE CHIAVE: antagonisti del recettore mineralcorticoide dell'aldosterone, malattia renale cronica, iperpotassiemia, rischio cardiovascolare, finerenone

Introduzione

Per molto tempo l'azione dell'aldosterone è stata ritenuta essere limitata al rene al fine di garantire il mantenimento dell'omeostasi del volume extracellulare e degli elettroliti.

Recentemente, però, tale approccio è stato rivisto alla luce della definizione di molti effetti biologici pleiotropici dell'aldosterone, che si aggiungono ai classici effetti esercitati sulle cellule tubulari renali.

Nel rene il recettore mineralcorticoide (MR) è infatti espresso praticamente in tutte le linee cellulari residenti: cellule della linea monocito-macrofagica, endoteliali, muscolari lisce, mesangiali, podocitarie e tubulari. La sua attivazione è stata correlata in molti modelli sperimentali al danno podocitario, alla proliferazione mesangiale, alla sclerosi glomerulare e alla fibrosi interstiziale. Gli stessi modelli hanno dimostrato che il blocco del MR induce una remissione del danno tissutale [1].

Pertanto, il riconoscimento dei molteplici effetti dell'aldosterone nella modulazione dell'emodinamica intrarenale, dell'infiammazione, della fibrosi, della funzione endoteliale e dello stress ossidativo si pone a supporto del crescente utilizzo dei farmaci bloccanti del recettore mineralcorticoide (MRA) nella pratica clinica nefrologica [2].

L'aldosterone è divenuto un bersaglio terapeutico nella CKD dal 2001, quando Chrysostomou et al. [3] dimostrarono in una coorte di pazienti affetti da CKD proteinurica che l'aggiunta dello spironolattone alla terapia con ACE inibitori riduceva la proteinuria senza effetti negativi sulla funzione renale. Cinque anni dopo, nel 2006, Epstein et al. [4] confermarono tali risultati per un altro MRA, Eplerenone. Complessivamente nella prima decade del 2000 stati molti gli studi che, su coorti di dimensioni ridotte, hanno dimostrato in vari studi la efficacia dei MRA in termini di riduzione della proteinuria e di stabilizzazione del GFR [5].

Bianchi et al. [6] dimostrarono in una coorte di pazienti con CKD non diabetica che l'effetto antiproteinurico dello spironolattone, già evidente dopo due settimane, era indipendente dai livelli basali di aldosterone.

Nel 2005 Sato et al. [7] confermarono l'effetto dello spironolattone nella CKD diabetica, dimostrando che l'impatto sulla proteinuria era maggiore nei pazienti che mostravano il fenomeno dell'Aldosterone Breakthrough.

“Aldosterone Breakthrough” è un termine coniato per definire un fenomeno che avviene nel 30-40% dei pazienti che avviano un trattamento con RAS inibitori, nei quali dopo un periodo di riduzione dei livelli sierici di aldosterone, si osserva un ritorno di tali livelli ai valori pre-trattamento; fenomeno che si accompagna ad una prognosi peggiore rispetto ai pazienti che mostrano una soppressione continua di questo ormone [8]. Sulla base di tale evidenza venne quindi riconosciuto un razionale fisiopatologico che potesse spiegare i benefici del blocco del recettore mineralcorticoide [9].

Dal punto di vista fisiopatologico, l'impiego degli MRA è stato poi giustificato da una serie di osservazioni che nel tempo hanno rivelato la notevole complessità del signalling mineralcorticoide.

Studi di biologia molecolare focalizzati sul MR hanno evidenziato infatti che quest'ultimo può essere attivato con un meccanismo aldosterone indipendente mediato dal RAC1, una proteina G nota nella patologia renale per essere implicata nei meccanismi di danno podocitario in risposta a stimoli quali il sovraccarico di sodio e glucosio, l'angiotensina II e multiple citochine [10, 11].

Sulla base delle evidenze cliniche e precliniche il blocco del MR guadagnava quindi un'attenzione crescente, e non soltanto in ambito nefrologico: infatti, i primi studi clinici randomizzati sugli MRA, il RALES con lo spironolattone, l'EPHESUS e l'EMPHASIS-HF con eplerenone [12, 13], avevano

dimostrato che tali farmaci conferivano una protezione dal rischio di morte nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, rendendo quindi gli MRA una classe di farmaci di straordinaria importanza nella terapia dello scompenso cardiaco.

Tuttavia, l'uso routinario degli MRA steroidei è stato limitato da ad una serie di rilevanti effetti collaterali quali l'iperpotassiemia, la ginecomastia e l'impotenza.

Particolarmente rilevante in ambito nefrologico il rischio di iperpotassiemia associato all'uso di MRA, raddoppiato nei pazienti in CKD non in dialisi ed aumentato di ben tre volte nei pazienti in trattamento dialitico rispetto a quanto osservato nei pazienti con normale funzione renale [14].

Questo ha spinto la ricerca allo sviluppo di MRA potenti ma più selettivi. Le nuove tecnologie di biologia molecolare hanno reso possibile lo sviluppo di una nuova classe di MRA, gli antagonisti del MR non steroidei. Le due molecole appartenenti a questa nuova classe di farmaci sono l'esaxerenone, il cui commercio è limitato al Giappone per la cura dell'ipertensione arteriosa, ed il finerenone, sul quale si è concentrata la ricerca in ambito nefrologico.

Peculiarità del finerenone

Eplerenone e spironolattone sono MRA steroidei. Il finerenone è un MRA non steroideo, con una breve emivita e senza metaboliti attivi, mentre lo Spironolattone è profarmaco di molti metaboliti attivi che possono essere individuati nelle urine fino a 4 settimane dopo la sospensione del trattamento ed essere attivi farmacologicamente fino a circa 2 settimane dopo la sospensione. Il finerenone si distribuisce equamente tra cuore e rene, a differenza di eplerenone e spironolattone che hanno una maggiore concentrazione a livello del rene con un conseguente maggiore effetto sul bilancio di sodio e potassio.

Ci sono delle differenze anche nella farmacodinamica che avvantaggiano il finerenone: la IC50, cioè la concentrazione di farmaco richiesta per inibire del 50% l'attivazione del recettore MR, è pari a 17.8 per finerenone, ed è più bassa sia rispetto a spironolattone che eplerenone. D'altra parte, lo spironolattone ha una IC50 per il legame con il recettore degli androgeni (77 vs > 10.000 di finerenone) e i glucocorticoidi (2410 vs >10.000 di finerenone). Anche la concentrazione di farmaco richiesta per attivare il 50% del recettore del progesterone è nettamente minore per lo spironolattone (740 vs >10.000 di finerenone) [15, 16].

Inoltre, il finerenone inibisce il reclutamento di cofattori ai vari domini del MR (che in genere dipende dai livelli di aldosterone) ed in questo modo riduce l'espressione di geni pro-infiammatori e pro-fibrotici. Tale effetto è assente per quanto riguarda lo spironolattone, e nettamente inferiore per quanto riguarda l'eplerenone. Pertanto, la cascata di segnali a valle del recettore evocata da MRA steroidei e non steroidei è differente e questo giustifica la presenza (o assenza per finerenone) di effetti collaterali di tipo endocrino [17].

Effetti su proteinuria e protezione renale

I due principali trial compiuti utilizzando finerenone sono stati entrambi condotti in pazienti affetti da Diabete Mellito di tipo 2 e CKD. Nel trial di fase 3 FIDELIO [18] sono stati arruolati 5734 pazienti randomizzati 1:1 a finerenone o placebo, follow-up 31 mesi. I criteri di inclusione erano: la presenza di CKD con eGFR 25-60 mL/min, UACR 30-300mg/g e retinopatia diabetica; oppure CKD con eGFR 25-75 mL/min e UACR>300 mg/g. Il trial FIGARO [19] presentava un disegno simile con follow up di 41 mesi. I criteri di inclusione erano eGFR 25-90 mL/min e UACR 30-300 mg/g, oppure eGFR>60 mL/min e UACR 300-5000 mg/g).

Entrambi gli studi avevano gli stessi endpoint: la riduzione degli eventi per un composito renale di morte per cause renali, decremento sostenuto del GFR di almeno il 40% rispetto al basale, raggiungimento dell'ESRD; la riduzione degli eventi per un composito cardiovascolare di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, stroke e ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Nel FIDELIO l'endpoint renale era il primario ed il cardiovascolare il secondario, nel FIGARO il contrario.

Dal punto di vista dell'endpoint primario renale nel FIDELIO il Finerenone ha raggiunto l'endpoint, con un HR di 0.82 (CI 0.75-0.93); nel FIGARO si è osservata una riduzione degli eventi renali sovrapponibile, ma non statisticamente significativa, con un HR di 0.87 (CI 0.76-1.01). In entrambi gli studi è stato raggiunto l'endpoint cardiovascolare.

I dati dei due trial sono stati successivamente aggregati in una pooled analysis nell'ambito del FIDELITY Trial Programme Analysis [20] a formare una eterogenea popolazione di 13026 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e CKD in trattamento massimale con RAS inibitori: il 40% dei pazienti era in stadio 1-2 di CKD, il 60% dei pazienti in stadio 3-4; il 67% dei pazienti aveva una UACR maggiore di 300 mg/g, il 21.3% una UACR minore 300 mg/g, l'1.7% dei pazienti aveva una UACR < 30 mg/g.

È stato definito un outcome composito di un decremento sostenuto per 4 settimane del GFR \geq del 57%, arrivo alla insufficienza renale terminale e morte per cause renali.

I risultati hanno dimostrato che nel gruppo trattato con Finerenone l'outcome composito è stato raggiunto nel 5.5% dei casi mentre nel gruppo placebo è stato raggiunto nel 7.1% dei casi. Tale differenza corrisponde ad una riduzione dell'HR del 23% per l'outcome composito (HR 0.77, CI 0.67-0.88).

Valutando i singoli eventi, la riduzione dell'HR per il peggioramento funzionale renale è stata del 30% (HR 0.70, CI 0.60-0.83); la riduzione dell'HR per l'arrivo alla insufficienza renale terminale è stata del 20% (HR 0.80, CI 0.64-0.99); l'incidenza della morte per cause renali è stata talmente bassa in entrambi i gruppi da precludere ogni tipo di analisi (2 pazienti nel gruppo trattato, 4 pazienti nel gruppo placebo).

Da questi risultati emerge che l'NNT stimato è 20, ossia che per prevenire un evento occorre trattare 60 pazienti con DM2 e malattia renale cronica negli stadi da 1 a 4, proteinurica o non proteinurica, per 3 anni.

Analizzando l'impatto del farmaco sulla proteinuria, nel FIDELITY il Finerenone ha dimostrato un marcato effetto antiproteinurico indipendente dall'entità della proteinuria al baseline: nei microalbuminurici la riduzione dell'UACR è stata del 33% nei pazienti trattati contro un aumento del 3% nel gruppo placebo, mentre nei macroalbuminurici la riduzione della proteinuria è stata del 39% nei pazienti trattati contro una riduzione del 12% nel gruppo placebo.

Tuttavia, a fronte di un effetto antiproteinurico sovrapponibile, l'analisi per sottogruppi mostra chiaramente come i benefici del finerenone siano concentrati sulla popolazione macroalbuminurica: in questi pazienti l'HR per l'outcome composito è di 0.75 (CI 0.65-0.87), mentre nei pazienti microalbuminurici il risultato è inconsistente, con un HR di 0.94 e CI compreso tra 0.60-1.47.

Tale differenza può essere imputata ad un'incidenza dell'outcome renale notevolmente ridotta nei pazienti microalbuminurici (78 eventi su 4099 pazienti) rispetto ai pazienti macroalbuminurici (745 eventi su 8692 pazienti).

Per spiegare questa differenza si possono analizzare i dati relativi agli eventi cardiovascolari, i quali hanno mostrato una distribuzione indipendente dall'UACR. Allo stesso modo il beneficio del trattamento sull'outcome cardiovascolari si è mantenuto a prescindere dall'UACR.

Mentre nei pazienti macroalbuminurici l'incidenza degli eventi cardiovascolari e di quelli renali è nello stesso ordine di grandezza (su 8692 pazienti si sono registrati 1185 eventi cardiovascolari e 745 eventi renali), su 4099 pazienti microalbuminurici si sono registrati 552 eventi cardiovascolari ma solo 78 eventi renali.

Premesso che i trial in esame hanno dimostrato che sia la malattia cardiovascolare che la malattia renale nel paziente diabetico siano allo stesso modo sostenute dall'attivazione del recettore mineralcorticoide, il beneficio del finerenone nei pazienti microalbuminurici potrebbe essere postulato considerando la riduzione degli eventi cardiovascolari.

Si può dunque ipotizzare che nel paziente microalbuminurico, per definizione a rischio minore di progressione della malattia renale, siano necessari tempi di osservazione più lunghi per provare un beneficio renale, e quindi necessario un follow-up maggiore per osservare un effetto significativo [21].

Un'attenta analisi dei due studi si è concentrata anche sull'iperkaliemia, effetto collaterale che nella pratica clinica ha costituito da sempre de facto la principale limitazione all'uso degli MRA. Nei due trial sono stati esclusi tutti i pazienti che, sotto trattamento massimale con RAS inibitori, avevano una kaliemia pari o superiore a 4.8 mmol/L. Nel gruppo trattato l'incidenza di iperkaliemia necessitante la sospensione del trattamento è stata del 2.4% contro lo 0.8% registrato nel gruppo placebo; l'incidenza di iperkaliemia necessitante ospedalizzazione nel gruppo trattato è stata dell'1.4% contro lo 0.3% registrato nel gruppo placebo. Nessun evento fatale attribuibile ad iperkaliemia è stato osservato nei due studi.

Conclusioni

Dati gli ottimi risultati ottenuti nell'ambito della malattia renale diabetica, è lecito chiedersi se l'effetto nefroprotettivo possa essere ipotizzabile anche nella malattia renale non diabetica.

A questa domanda risponderà il trial FIND-CKD [22], la cui conclusione è prevista nel 2026 il quale è stato progettato incentrando il disegno sulla nefroprotezione: l'outcome primitivo è infatti costituito dalla perdita di GFR.

Nello studio sono stati arruolati 1584 pazienti affetti da malattia renale cronica non diabetica con eGFR tra 25 e 90 mL/min e UACR tra 200 e 3500 mg/g, con esclusione dei pazienti affetti da malattia renale immunomediata o che abbiano ricevuto una terapia immunosoppressiva ed i pazienti affetti da rene policistico autosomico dominante. Il follow-up è compreso tra un minimo di 32 ed un massimo di 49 mesi. Tra gli endpoint è degno di nota un composito cardiorenale di decremento sostenuto del GFR \geq 57%, ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte cardiovascolare.

Nella tabella 1 sono elencati i principali trial in corso sul finerenone. I risultati di tali trial, se favorevoli, probabilmente apriranno la strada per un impiego routinario del finerenone anche nel paziente con CKD non diabetico.

TRIAL	CRITERI DI INCLUSIONE	ENDPOINTS	OBIETTIVI
FINEROD Osservazionale In reclutamento (2500 pz), 2024	Diabete mellito di tipo 2 Malattia renale cronica stadio 2-4 UACR > 30 mg/g Già in trattamento con Finerenone	Descrittivo	Osservare una coorte di pazienti in trattamento con Finerenone
CONFIDENCE RCT multicentrico Fase 2 Attivo (807 pz) 2025	Diabete mellito di tipo 2 con Hb glicata < 11% Malattia renale cronica con eGFR 20-90 mL/min o 30-90 mL/min UACR tra 100 e 5000 mg/g	Primari: Variazione dell'UACR Secondari: Variazione del GFR Incidenza di danno renale acuto Incidenza di Iperpotassiemia Incidenza di eventi renali avversi acuti	Valutare il profilo di rischio e di efficacia del trattamento combinato Finerenone+Empagliflozin nel diabetico tipo 2 con malattia renale cronica
EFFEKTOR RCT multicentrico Fase 2 In reclutamento (150), 2025	Riceventi di trapianto renale eGFR > 25mL/min UACR > 30 mg/g	Primari: Reclutamento di un numero adeguato di pazienti Secondari: Sospensione del farmaco Incidenza di eventi avversi Incidenza di iperpotassiemia Incidenza di eventi renali avversi acuti Ospedalizzazione per scompenso cardiaco % istologica di fibrosi interstiziale ed atrofia tubulare Variazione dei parametri valutati con risonanza magnetica funzionale renale	Valutare il profilo di rischio e di efficacia del Finerenone nel paziente trapiantato con albuminuria, valutazione istologica dell'effetto del Finerenone
REDEFINE-HF RCT multicentrico Fase 3 In reclutamento (5200 pz), 2026	Scompenso cardiaco a frazione di eiezione lievemente ridotta o preservata NTproBNP > 1000, BNP > 250; NTproBNP > 2000, BNP > 500 se presente fibrillazione atriale eGFR > 25 mL/min	Primari: Composito di ospedalizzazione o visita urgente per scompenso cardiaco, morte da causa cardiovascolare Numero di eventi avversi Numero di eventi avversi richiedenti sospensione del trattamento Secondari: Tempo di insorgenza degli outcome Numero totale di HF	Valutare il profilo di rischio e di efficacia del Finerenone nello scompenso cardiaco a frazione d'eiezione lievemente ridotta o conservata
FIND-CKD RCT multicentrico Fase 3 Attivo (1584 pz), 2026	Malattia renale cronica stadio 2-4 non diabetica, non immunomediata eGFR 25-90 mL/min UACR 200-3500 Trattamento massimale con RAS inibitori	Primari: Variazione del GFR a 32 mesi Secondari: Composito di arrivo all'ESRD, perdita di GFR del 57%, scompenso cardiaco e morte cardiovascolare	Valutare il profilo di rischio e di efficacia del Finerenone nella malattia renale cronica non diabetica.
FINE-REAL Osservazionale In reclutamento (5500 pz) 2027	Diabete mellito di tipo 2 Malattia renale cronica Già in trattamento con Finerenone	Descrittivo	Osservare una coorte di pazienti in trattamento con Finerenone

Tabella 1. Principali Ongoing Trials sul Finerenone

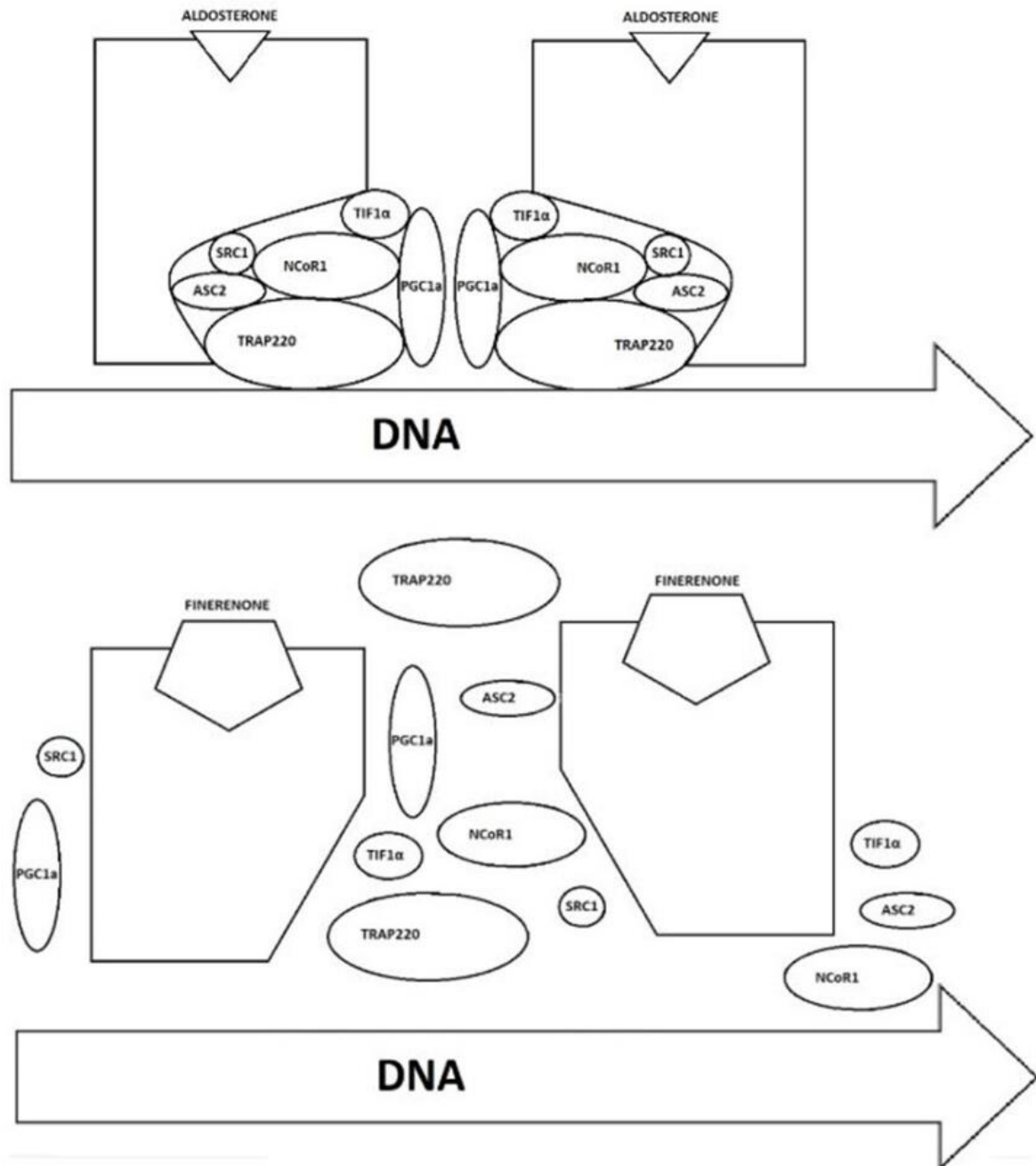


Figura 1. In presenza di aldosterone, il MR viene attivato e recluta dei cofattori trascrizionali che permettono l'assemblaggio del complesso trascrizionale e la trascrizione dei geni bersaglio. In presenza di Finerenone, la funzione recettoriale del MR e la capacità di reclutare cofattori sono inibite. I geni bersaglio non sono trascritti. MR, mineralocorticoid receptor; ASC2, activating signal cointegrator 2; NCoR, nuclear receptor corepressor 1; TIF1α: transcriptional intermediary factor α; TRAP220, mediator of RNA polymerase II transcription subunit 1

BIBLIOGRAFIA

1. Epstein M. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor Signaling as Determinants of Cardiovascular and Renal Injury: From Hans Selye to the Present. *Am J Nephrol*. 2021;52(3):209-216. doi: 10.1159/000515622. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33857953.
2. Epstein M, Kovesdy CP, Clase CM, Sood MM, Pecoits-Filho R. Aldosterone, Mineralocorticoid Receptor Activation, and CKD: A Review of Evolving Treatment Paradigms. *Am J Kidney Dis*. 2022 Nov;80(5):658-666. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.04.016. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36057467.
3. Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):925-6. doi: 10.1056/NEJM200109203451215. PMID: 11565535.
4. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;1(5):940-51. doi: 10.2215/CJN.00240106. Epub 2006 Jul 19. PMID: 17699311.
5. Bertocchio JP, Warnock DG, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: an emerging paradigm in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011 May;79(10):1051-60. doi: 10.1038/ki.2011.48. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21412221.
6. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006 Dec;70(12):2116-23. doi: 10.1038/sj.ki.5001854. Epub 2006 Oct 11. PMID: 17035949.
7. Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertens*. 2005 Jan;18(1):44-9. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.06.029. PMID: 15691616.
8. Schrier RW. Aldosterone 'escape' vs 'breakthrough'. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Feb;6(2):61. doi: 10.1038/nrneph.2009.228. PMID: 20111044.
9. Jain G, Campbell RC, Warnock DG. Mineralocorticoid receptor blockers and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Oct;4(10):1685-91. doi: 10.2215/CJN.01340209. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19729430.
10. Nagase M, Fujita T. Role of Rac1-mineralocorticoid-receptor signalling in renal and cardiac disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Feb;9(2):86-98. doi: 10.1038/nrneph.2012.282. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23296296.
11. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, Miyoshi J, Takai Y, Fujita T. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease. *Nat Med*. 2008 Dec;14(12):1370-6. doi: 10.1038/nm.1879. Epub 2008 Nov 23. PMID: 19029984.
12. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol*. 1996 Oct 15;78(8):902-7. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00465-1. PMID: 8888663.
13. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21. doi: 10.1056/NEJMoa030207. Epub 2003 Mar 31. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003 May 29;348(22):2271. PMID: 12668699.
14. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492. Epub 2010 Nov 14. PMID: 21073363.
15. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocco R, Barany P, Jernberg T, Lund LH, Carrero JJ. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail*. 2018 Aug;20(8):1217-1226. doi: 10.1002/ejhf.1199. Epub 2018 Apr 18. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2019 Apr;21(4):540. doi: 10.1002/ejhf.1367. PMID: 29667759; PMCID: PMC6607478.
16. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, Zannad F. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J*. 2021 Jan 7;42(2):152-161. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa736. PMID: 33099609; PMCID: PMC7813624.
17. Grune J, Beyhoff N, Smeir E, Chudek R, Blumrich A, Ban Z, Brix S, Betz IR, Schupp M, Forst-Ludwig A, Klopffleisch R, Stawowy P, Houtman R, Kolkhof P, Kintscher U. Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity. *Hypertension*. 2018 Apr;71(4):599-608. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10360. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29437893.
18. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-

- DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33264825.
19. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Ruilope LM; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34449181.
20. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Gebel M, Ruilope LM, Bakris GL; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022 Feb 10;43(6):474-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 May 21;43(20):1989. doi: 10.1093/eurheartj/ehab886. PMID: 35023547; PMCID: PMC8830527.
21. Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, Fried L, Roy-Chaudhury P, Sarafidis P, Ahlers C, Brinker M, Joseph A, Lawatscheck R, Agarwal R; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2023 Jan;103(1):196-206. doi: 10.1016/j.kint.2022.08.040. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36367466.
22. Heerspink HJL, Agarwal R, Bakris GL, Cherney DZI, Lam CSP, Neuen BL, Sarafidis PA, Tuttle KR, Wanner C, Brinker MD, Dizayee S, Kolkhof P, Schloemer P, Vesterinen P, Perkovic V; FIND-CKD investigators. Design and baseline characteristics of the Finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in patients with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease (FIND-CKD) randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Jun 11:gfae132. doi: 10.1093/ndt/gfae132. Epub ahead of print. PMID: 38858818.

Iperuricemia della malattia renale cronica: trattare o non trattare?

La gestione della malattia renale cronica: vecchi e nuovi approcci

Marco Manganaro

già Direttore SC Nefrologia e Dialisi, ASO "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo", Alessandria.

Corrispondenza a:

Marco Manganaro,
via Giordano Bruno 63/d, 10134 Torino (Italia).
E-mail: giurima@alice.it



Marco Manganaro

ABSTRACT

Numerosi studi hanno dimostrato come l'iperuricemia (HU) costituisca un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo della malattia renale cronica (CKD) e di eventi patologici cardiovascolari. Pur tuttavia, benché alcune evidenze sembrino attribuire all'acido urico (UA) un ruolo non solo predittivo, ma anche causale nei confronti degli eventi sopra citati, una robusta e definitiva dimostrazione di ciò continua tuttora a mancare.

Inoltre, a dispetto di quello che parrebbe un logico razionale a sostegno dell'impiego della cosiddetta "urate-lowering therapy" (ULT) a scopo nefroprotettivo nel paziente iperuricemico con CKD, studi e meta-analisi al riguardo, peraltro talora gravati da limiti che potrebbero averne inficiato i risultati, hanno sinora fornito risultati tra loro assai divergenti lasciando incertezza circa la possibilità che una riduzione farmaco-indotta dell'uricemia possa davvero consentire di rallentare la progressione della CKD e prevenirne le complicanze cardiovascolari.

Il presente articolo riassume le attuali conoscenze sul metabolismo dell'UA e sui farmaci che con esso interferiscono, illustra le teorie sui possibili plurimi meccanismi patogenetici che sarebbero alla base del danno renale HU-correlato e passa in rassegna risultati e limiti dei più recenti studi che hanno sostenuto o negato il ruolo nefroprotettivo della ULT nella CKD alimentando una controversia scientifica che tuttora si protrae.

PAROLE CHIAVE: Acido urico, iperuricemia asintomatica, gotta, malattia renale cronica, urate-lowering therapy.

Introduzione

I rapporti tra iperuricemia (HU) e malattia renale cronica (CKD) sono complessi e di difficile interpretazione per la presenza di fattori confondenti legati alla duplice potenzialità della prima di poter essere sia conseguenza, sia causa della seconda. Da un lato infatti la riduzione del filtrato glomerulare (GFR) che si verifica nella CKD comporta una ridotta escrezione urinaria di acido urico (UA) che può innalzarne i livelli serici, il concomitante impiego di diuretici aggrava tale difetto e le principali cause di CKD, cioè diabete ed ipertensione, sono spesso già di per sé condizioni iperuricemiche(1-3). D'altra parte, ormai assodato che l'HU costituisca un fattore predittivo indipendente per lo sviluppo della CKD e di eventi cardiovascolari patologici, il suo possibile ruolo causale in tali situazioni resta incerto: in particolare, per quanto attiene quello relativo al danno renale, esso risulta meglio provato nella forma da deposito di cristalli di urato, ma meno definito, anche se con crescenti indizi a suo suffragio, nelle conseguenze ascritte all'azione dell'UA solubile. Analogamente rimane ancora controverso, a causa dei contrastanti risultati sinora forniti da studi e meta-analisi sull'argomento, il possibile ruolo nefroprotettivo dalla cosiddetta urate-lowering therapy (ULT)(4-5).

Nella trattazione che segue esamineremo gli studi più recenti e le motivazioni che sono alla base di differenti punti di vista rispetto alle sopra descritte diatribe.

Fisiologia

L'acido urico o $C_5H_4N_4O_3$ o 2,6,8-triossi-1H-purina, composto organico eterociclico con massa molecolare pari a 168,11 unità di massa atomica, è un acido debole che nel comparto extracellulare, al pH fisiologico, è presente al 98-99% nella forma ionizzata di urato monosodico (MSU).

La sintesi dell'UA, prodotto finale del catabolismo delle purine esogene (da cui derivano quotidianamente circa 100-200 mg di UA) ed endogene (da cui derivano ulteriori 600-700 mg/die di UA) avviene nel fegato ad opera dell'enzima xantina ossidoreduttasi (XOR), mentre l'eliminazione dell'UA è per 1/3 gastrointestinale, poi seguita da uricolisi batterica, e per 2/3 renale. In quest'ultima sede il 95% dell'UA viene filtrato dal glomerulo (la restante quota non filtrata è quella legata alle proteine), poi riassorbito al 99% nel tratto S1 del tubulo prossimale e successivamente secreto nel tratto S2, in entrambi i casi ad opera di trasportatori di membrana specifici per ciascuna delle due direzioni e situati in parte sul versante apicale (URAT1 o SLC22A12, OAT4 o SLC22A11, OAT10 o SLC22A13, GLUT9 o SLC2A9 deputati al riassorbimento e ABCG2, ABCC2 o MRP2, ABCC4 o MRP4, NPT1 o SLC17A1, NPT4 o SLC17A3 deputati alla secrezione) ed in parte sul versante baso-laterale (GLUT9 o SLC2A9 deputato al riassorbimento e OAT1 o SLC22A6, OAT2 o SLC22A7, OAT3 o SLC22A8 deputati alla secrezione) della cellula epiteliale del tubulo; alla fine del processo la quota di UA eliminata con le urine rappresenta circa il 10% di quella filtrata(6-10).

Definizione, cause e conseguenze della HU

Negli esseri umani i livelli plasmatici di UA sono più elevati rispetto a quelli degli animali dotati di attività uricasica che permette loro di trasformarlo in allantoina (rispettivamente 3-7 mg/dl contro 1-2 mg/dl), e sono inferiori nella donna rispetto all'uomo per effetto dell'attività uricosurica propria degli estrogeni.

La mutazione responsabile della perdita dell'uricasasi (o urato ossidasi) da parte dell'uomo e dei primati superiori sarebbe avvenuta nel Miocene, tra 25 e 12 milioni di anni fa, comportando almeno quattro rilevanti vantaggi in termini evolutivisti: il rimpiazzo dell'attività antiossidante conseguente alla perdita della capacità di sintesi della vitamina C, importante per la longevità e la

neuro-protezione; la stimolazione mentale dovuta ad analogie strutturali con la caffeina, importante per lo sviluppo dell'intelligenza; la stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) per il mantenimento di un adeguato regime pressorio in concomitanza con l'assunzione della stazione eretta nonostante un'alimentazione all'epoca povera di sodio; l'incremento delle capacità di accumulare grasso in risposta alla ridotta disponibilità di frutti causata dal raffreddamento della terra(7,11).

Nella seconda metà del secolo scorso, nei paesi economicamente avanzati, i livelli medi di uricemia della popolazione sono progressivamente saliti con il progredire del benessere(12) e l'incremento dell'assunzione di cibi ricchi in purine (soprattutto proteine animali, crostacei, birra, vino, e bevande alcoliche) e fruttosio (bevande zuccherate).

Benché da lungo tempo siano considerati valori di uricemia patologici quelli superiori a 7.0 mg/dl nell'uomo e a 6.0 mg/dl nella donna, alcuni invitano a considerare l'uricemia normale per entrambi soltanto fino a 6.0-6.4 mg/dl poiché questi sono i limiti di solubilità del MSU rispettivamente a 35° e 37°(13-14); al momento questo orientamento non sembra tuttavia trovare ancora il completo accordo di tutti gli esperti.

Cause acquisite o congenite di aumentata introduzione (dieta iperipurinica) o di aumentata produzione di UA (malattie mielo-linfoproliferative, neoplasie, chemioterapia, psoriasi, sindrome di Lesch-Nyhan, iperattività della fosforibosilpirofosfato sintetasi), ma soprattutto (90% dei casi) di ridotta eliminazione dell'UA (ipovolemia, CKD, farmaci, saturnismo, tubulopatia autosomica dominante uromodulina-associata) inducono HU, condizione a rischio per il successivo sviluppo di patologie. Come già anticipato in premessa, queste conseguono alla formazione di cristalli di MSU e alla loro successiva precipitazione intra- tissutale (gotta articolare, nefropatia gottosa cronica, AKI da massiva precipitazione intra- tubulare acuta) o nelle vie urinarie (calcolosi), ma potenzialmente anche ad effetti emodinamici e cellulari attribuiti alla forma solubile di UA: questi ultimi comprendono attivazione del RAAS (ipertensione arteriosa), ma anche infiammazione e stress ossidativo con risvolti sia renali (disfunzione endoteliale, glomerulosclerosi, fibrosi tubulo-interstiziale) che sistemici (danno cardiovascolare, aumentata resistenza all'insulina, sindrome metabolica)(15). Va infatti considerato il ruolo ambiguo dell'UA che ha proprietà antiossidanti quando circolante nell'ambiente idrofilo extracellulare, ma ha effetti pro- ossidanti che sarebbero alla base del danno cardio-nefro-metabolico nell'ambiente idrofobico intracellulare(16).

Epidemiologia della HU e della gotta

Nel paziente adulto con GFR normale la prevalenza di iperuricemia asintomatica (aHU) è circa del 20%, mentre quella della gotta oscilla tra lo 0.7 e il 3.9%, con trend complessivo in crescita, ampia variabilità nelle diverse aree geografiche ed etnie, e valori anche superiori nella parte più anziana della popolazione. Nel paziente affetto da CKD la prevalenza di aHU sale fino all'80% e quella della gotta fino al 32% e ciò avviene in modo direttamente proporzionale alla severità della malattia renale. Inoltre, in modo quasi speculare, anche nei pazienti iperuricemici e gottosi si osserva un incremento della prevalenza di CKD dal 6-12% fino al 50% ed al 70% rispettivamente(4,8,17).

Esiste davvero il danno renale cronico da UA?

Come già detto, la patologia da cristalli comprende, oltre al danno renale acuto (AKI) da precipitazione intra-tubulare massiva di cristalli di MSU, e alla calcolosi da precipitazione di MSU nelle vie urinarie, anche la nefropatia da deposizione intra-parenchimale cronica di MSU. Quest'ultima è istologicamente caratterizzata da deposizione focale di cristalli di MSU nei tubuli, fibrosi interstiziale evolvente verso la fibrosi dell'interstizio e l'atrofia tubulare, glomerulosclerosi

ed arteriosclerosi di grado variabile, mentre si manifesta clinicamente dapprima con un deficit della capacità di concentrazione delle urine e successivamente con una graduale riduzione del GFR(6).

Benché assai ben descritta già in un lontano passato, la reale esistenza di questa forma cronica di nefropatia è stata tuttavia rimessa in discussione verso la fine del XX secolo prima di essere nuovamente riaffermata. Come riporta un antico testo scientifico(18), infatti, già verso la metà del XIX secolo Robert Bentley Todd, irlandese divenuto professore al King's College di Londra, descriveva il quadro del rene gottoso come caratterizzato dalla presenza di *“linee bianche di materiale simile al gesso nella porzione piramidale del rene che prendono la direzione dei tubuli retti e che risultano cristallizzate in forma di prismi quando osservate al microscopio e costituite da urato di soda quando sottoposte ai test chimici”*. L'identità di tale riscontro, poi confermato in ampie casistiche, autoptiche e non, della metà del XX secolo(19-20), venne successivamente confutata negli anni ottanta con la pubblicazione di alcuni articoli(21-23) che formulavano le seguenti obiezioni: il riscontro biotico di una focale deposizione di cristalli di MSU, peraltro osservabile anche in soggetti senza malattia renale, non può spiegare la diffusa presenza di cicatrici renali; il concomitante danno vascolare renale sembra dipendere da altre più rilevanti cause di nefropatia, quali ad esempio la coesistente ipertensione arteriosa; il danno interstiziale può anche conseguire al largo impiego di antiinfiammatori non steroidei (FANS) nel paziente gottoso. Così, per un certo periodo, l'UA non venne più considerato come possibile causa di CKD e l'HU venne ritenuta piuttosto una mera conseguenza della ridotta escrezione di UA dovuta alla riduzione del GFR(2).

Nuovi elementi a suffragio della possibilità di un nesso causale tra UA e CKD giunsero dall'evidenza che ratti con CKD, se resi iperuricemici, avevano una progressione più rapida della malattia anche in assenza di deposizione intrarenale di cristalli (24): ciò riaprì la ricerca e la discussione sul possibile ruolo nefrolesivo dell'UA non solo nella sua forma cristallina, ma anche nella sua forma solubile.

Dopo un appello di alcuni ad adoperare maggior cautela prima di estrapolare conclusioni valide per l'uomo da studi condotti su roditori dotati di attività uricasica, cioè abituati a uricemie ben inferiori a quelle umane e resi severamente iperuricemici in via sperimentale(25), successive ricerche evidenziarono reali effetti pro-infiammatori e di immuno-attivazione dell'UA solubile nei confronti rispettivamente delle cellule dell'epitelio tubulare e delle cellule mesangiali umane(26-27).

Nuovi studi effettuati nel corrente secolo e qui di seguito descritti, sono poi giunti a identificare la HU come fattore indipendente di rischio cardiovascolare e renale nella CKD. Nel 2012 Kanbay e coll. hanno pubblicato i risultati di uno studio condotto su 303 pazienti con CKD e follow-up medio di 39 mesi che mostravano una significativa associazione tra HU ed eventi cardiovascolari fatali e non in maniera indipendente da altri fattori di rischio(28).

Nel 2014 Zhu e coll. hanno dimostrato, in una meta-analisi di 15 studi di coorte che avevano complessivamente arruolato oltre 99.000 individui, un'associazione positiva tra livelli di UA e sviluppo di CKD, con un rischio relativo di 1.22 per ogni mg/dl di incremento dell'uricemia e in maniera indipendente da altri fattori di rischio(29).

Nel 2018 Srivastava e coll. hanno confermato il suddetto riscontro evidenziando una curva conformata a “J” tra livelli di uricemia e rischio di morte per ogni causa (30).

Più recentemente i risultati del progetto URRAH, uno studio osservazionale multicentrico retrospettivo italiano su una coorte di 26.971 soggetti, hanno evidenziato un'associazione indipendente tra livelli di UA e mortalità cardiovascolare e globale, con soglie di uricemia predittive di mortalità anche inferiori a quello che viene attualmente ritenuto il cut off di normalità dell'uricemia(31), oltre che una prevalenza di HU crescente con il decrescere del GFR e maggiore nei pazienti con macroalbuminuria rispetto a quelli con micro e normoalbuminuria(17).

Anche una meta-analisi condotta da Autori brasiliani su 24 studi osservazionali riguardanti oltre 400.000 pazienti, pubblicata nel 2022(32), ha documentato una significativa correlazione tra

uricemie inferiori e minor sviluppo e progressione di CKD.

Uno studio prospettico multicentrico osservazionale del gruppo di studio francese CKD- REIN(33), condotto su 2.781 pazienti con CKD in stadio 3-5 seguiti mediamente per oltre 3 anni, dopo aver pianificato l'esecuzione di una determinazione basale e di almeno 5 successive determinazioni dell'UA per ciascun paziente, ha confrontato in modo longitudinale il rapporto tra uricemia e rischio di insufficienza renale e di morte: ne è emerso che il rischio di insufficienza renale aumenta con il crescere dell'uricemia, con un plateau tra i 6 ed i 10 mg/dl ed un brusco incremento al di sopra degli 11 mg/dl, mentre il rischio di morte palesa una curva conformata ad "U" in cui, al di sotto dei 3 mg/dl (forse per il venir meno dell'azione anti-ossidante dell'UA) e al di sopra degli 11 mg/dl, esso è doppio rispetto a quello osservato con valori di uricemia attorno ai 5 mg/dl. Ne è altresì emerso che analoghe curve, costruite solo in funzione delle uricemie basali, non sono in grado di fornire i medesimi risultati: ciò potrebbe spiegare perché alcuni precedenti lavori non abbiano trovato correlazione tra livelli di UA e insufficienza renale.

Schwartz e coll.(34), in uno studio longitudinale su 693 bambini o adolescenti con CKD ad eziologia glomerulare e non glomerulare, hanno trovato un'importante correlazione tra livelli di UA e rischio di progressione della nefropatia: la perdita annuale di GFR in tre fasce pre-definite (<5.5 mg/dl, 5.5-7.5 mg/dl e >7.5 mg/dl) di uricemia basale era infatti rispettivamente -1,4%, -7,7% e -14,7% nelle glomerulopatie e -1,4%, -4,1% e -8,6% nelle nefropatie ad eziologia non glomerulare. Esaminando poi la perdita di GFR osservata per ogni successivo mg/dl di incremento dell'UA nei pazienti che al controllo basale appartenevano alle prime due fasce si evinceva una significativa perdita del GFR, di -5,7% e -4,3% nelle glomerulopatie e di -5,1% e -3,3% nelle nefropatie non glomerulari.

Assodato il ruolo dell'UA come fattore di rischio per lo sviluppo della nefropatia, sono in molti a ritenere plausibile un suo ruolo attivo e non solo predittivo in tal senso, ipotizzando differenti e coesistenti meccanismi lesivi per la sua forma cristallina e per quella solubile. Da un lato la precipitazione a livello tubulare di cristalli di MSU in grado di indurre flogosi interstiziale. Dall'altro una duplice possibilità, immunologica la prima, non immunologica la seconda, che l'UA solubile, identificato come sostanza pericolosa dai recettori dell'immunità innata, inneschi una risposta infiammatoria evolvente verso la fibrosi, ma anche che, attraverso l'attivazione del RAAS e l'avvio di stress ossidativo, induca vasocostrizione, disfunzione endoteliale e proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari alle quali conseguono glomerulosclerosi e fibrosi interstiziale (9,15,35,36). Una recente divergente osservazione sostiene invece la possibilità che la forma solubile dell'UA abbia effetti soppressivi, e non stimolanti, sull'immunità innata e che sia implicata, insieme ad altri fattori, nello sviluppo della cosiddetta *immunodeficienza secondaria alla malattia renale* (SIDKD), tipica dell'uremia in fase avanzata, che si caratterizza per alterate difese nei confronti dei patogeni, scarsa risposta ai vaccini e attenuazione delle patologie infiammatorie croniche non infettive(37). Questo contrasta con gli studi citati in precedenza conferendo invece all'UA solubile effetti anti-infiammatori e anti-ossidanti e avvalorando l'ipotesi che la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e il rilascio di citochine pro-infiammatorie non derivino dalla HU, bensì dalla contestuale attivazione della XOR(5). Per quanto attiene invece la patologia da cristalli, i noti limiti della biopsia renale nei riguardi dell'identificazione della nefropatia gottosa, difficoltosa soprattutto nelle fasi iniziali di malattia perché il prelievo di tessuto renale avviene perlopiù in sede corticale mentre la patologia ha prevalente estrinsecazione midollare, ed anche perché alcuni fissativi causano la dissoluzione dei cristalli stessi(15), sembrano oggi superabili grazie alla Dual-energy computed tomography (DECT) e/o all'impiego combinato dell'ultrasonografia B-mode e Power Doppler-mode. La DECT è infatti in grado di fornire immagini dei depositi di MSU consentendo di applicare loro un codice colore che li distingue dalle calcificazioni, mentre con l'ultrasonografia l'iperecogenicità midollare apprezzabile in B-mode corrisponde alla presenza di artefatti scintillanti all'indagine in modalità Power Doppler (38- 39).

Il possibile ruolo della XOR

La XOR è un enzima del peso molecolare di 300 kDa regolato a più livelli e dotato di due forme, la xantina deidrogenasi (XDH) presente nell'ambiente intracellulare e la xantina ossidasi (XO) che deriva dalla conversione della precedente quando rilasciata a livello plasmatico. La sua struttura è composta da due sub-unità identiche, ciascuna delle quali costituita da un duplice gruppo Fe/S all'estremo N-terminale, da un cofattore flavin- adenina dinucleotide (FAD) dotato di attività NADH-ossidasi nella porzione intermedia e da un cofattore molibdoterico all'estremo C-terminale responsabile delle attività enzimatiche xantino-deidrogenasica, xantino-ossidasi e nitrito/nitrato-reduttasi. La XOR provvede al catabolismo delle purine trasformando l'ipoxantina in xantina e quest'ultima in UA. Essa è inoltre in grado di interferire sullo stato ossido-riduttivo e sulla dinamica dei segnali dell'ambiente cellulare mediante la produzione di ROS e di specie reattive dell'azoto (RNS). Ne deriva che un'eventuale inadeguata attivazione della XOR possa indurre danni tissutali sia di tipo ossidativo che di tipo infiammatorio, assumendo dunque un ruolo patogenetico nelle fasi iniziali della CKD e nelle altre patologie HU- correlate (ipertensione arteriosa, obesità, resistenza all'insulina) che potrebbero quindi anche conseguire più all'iperattività della XOR che non alla HU di per sé.

In questa differente prospettiva, il trattamento con farmaci inibitori della XOR (XORi) quali allopurinolo e febuxostat, oltre a ridurre l'uricemia prevenendo la deposizione tissutale di cristalli di MSU, ridurrebbe la produzione di ROS indotta dalla XOR prevenendo il danno ossidativo tissutale. In aggiunta, gli XORi non competitivi (febuxostat), attraverso l'azione della ipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasi (HGPRT) del cosiddetto "purine salvage pathway", promuoverebbero il riutilizzo dell'ipoxantina, convertita in inosin-monofosfato (IMP) utilizzabile per incrementare la produzione di ATP. Quest'ultima azione potrebbe anche spiegare gli eventi cardiaci sfavorevoli, descritti in alcuni pazienti al momento della sospensione della terapia con febuxostat, come conseguenti ad un disturbo della conduzione e della contrazione da improvvisa ridotta disponibilità di ATP(40-41).

L'approccio terapeutico alla HU sintomatica nel paziente con CKD

L'approccio terapeutico alla HU sintomatica(6,9,10,42,43) deve sempre innanzitutto prevedere l'analisi delle sue possibili cause, l'adozione di appropriate variazioni dello stile di vita e dell'alimentazione (incoraggiamento dell'attività fisica e del calo ponderale; eliminazione di birra, vino, alcoolici e bevande zuccherate; riduzione dell'apporto di proteine animali; mantenimento di un adeguato apporto di fluidi, frutta e verdura), nonché la ricerca e il governo di eventuali altri fattori di rischio concomitanti (fumo, ipertensione, iperglicemia, dislipidemia, obesità). Poiché queste prime obbligatorie misure possono non essere sufficienti, si rende spesso poi necessario anche il ricorso anche alla ULT che può contare sull'esistenza di farmaci appartenenti a tre distinte categorie: **XORi, uricosurici e uricasi ricombinanti**. Una recente review di Jenkins e coll.(43) ha censito l'esistenza di 36 sostanze ipouricemizanti, 10 delle quali approvate da una o più organizzazioni nazionali di controllo del farmaco (allopurinolo, febuxostat, topiroxostat, benzbromarone, lesinurad, dotinurad, probenecid, sulfipirazone, pegloticase, rasburicase) e 26 in studio; di particolare interesse tra queste ultime nuove forme di uricasi ricombinante a minor immunogenicità e farmaci con duplice meccanismo d'azione.

Tra i farmaci finora approvati, gli **XORi** restano al momento la prima scelta per la buona efficacia nella riduzione dell'uricemia, la semplicità d'utilizzo e, nonostante tutto, la relativa buona sicurezza d'impiego se somministrati nel rispetto di alcune ben specificate cautele.

L'**allopurinolo** è un analogo purinico, inibitore competitivo non specifico di XOR, che agisce tramite il suo metabolita attivo ossipurinolo ad eliminazione renale. Oltre alla nota interferenza con il

metabolismo di altri farmaci (azatioprina, warfarin, diuretici), la sua complicità più temibile è la sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo (AHS): essa è legata alla presenza dell'allele HLA-B*58.01, peraltro più frequente nelle popolazioni asiatica e afro-americana, le sole per le quali ha indicazione il test genetico per ricercarlo, mentre si riscontra solo nello 0.7% dei soggetti di razza bianca. Anche il supposto ruolo della CKD nel favorire la AHS è oggi ridimensionato e ritenuto limitato ai casi di avvio del trattamento a dosi troppo alte, più che non alla necessità di adeguare al GFR la successiva dose di mantenimento. Nella CKD è pertanto indicato iniziare con 100 mg/die se il GFR è 30-60 ml/min e con 50 mg/die se il GFR è <30 ml/min, salendo con gradualità ogni 2-5 settimane fino alla dose che consente di raggiungere il target di uricemia <6 mg/dl, e potendo arrivare anche sino a 300 mg/die finché il GFR resta >15 ml/min. Nel paziente in trattamento sostitutivo occorre ricordare che la dialisi rimuove l'UA, ma che, mentre la dialisi peritoneale lo fa in modo continuo, l'emodialisi lo fa ad intermittenza, con una modalità che potrebbe da sola non essere sufficiente nelle forme di gotta severa; a questo proposito va quindi tenuto presente che l'eventuale assunzione dell'allopurinolo deve avvenire dopo la seduta dialitica perché l'emodialisi rimuove il suo metabolita attivo(9,10,43).

Il **febuxostat** è un inibitore selettivo non purinico di XOR, più costoso dell'allopurinolo, per il quale occorre ricordare che, come quest'ultimo, interferisce con il metabolismo dell'azatioprina. Esso è anche in grado di inibire ABCG2 e di rallentare così l'eliminazione dei propri metaboliti senza tuttavia innalzare significativamente l'uricemia. Avendo un metabolismo prevalentemente epatico è utilizzabile nella CKD a 40 mg/die, ma probabilmente anche a dosi maggiori, con buon profilo di sicurezza, finché il GFR si mantiene >15 ml/min. Se l'avvio del trattamento avviene quando il paziente ha già GFR <30 ml/min, è opportuno farlo a posologia ridotta; in dialisi, pur con pochi dati al riguardo, dosi di 20-40 mg sembrano ben tollerate(9,10,43).

Il **topiroxostat** è un altro inibitore selettivo non purinico di XOR, approvato solo in Giappone e con profilo di sicurezza non dissimile dai precedenti, che si somministra alla dose di mantenimento di 60-80 mg due volte al dì (9,43).

Gli **URICOSURICI** sono farmaci ULT di seconda scelta che non funzionano se il GFR è inferiore a 20-30 ml/min, possono indurre nefrolitiasi e vengono generalmente impiegati, pur con tutti i limiti appena descritti, in caso di intolleranza agli XORi o in associazione a questi ultimi quando la monoterapia si rivela insufficiente.

Il **probenecid** è un inibitore non selettivo di URAT1, che in minor misura agisce anche su GLUT9, OAT1 e OAT3, del quale occorre tener presente la capacità di alterare la clearance di altri farmaci quali ad esempio penicilline, furosemide e methotrexate. Si somministra a una dose variabile da 0.5 a 2 g al giorno(43).

Il **benzbromarone** è un uricosurico non selettivo più potente del precedente, che agisce allo stesso modo e che può dare epatotossicità. Si somministra alla dose 50-200 mg al giorno(43).

Il **lesinurad** è un inibitore selettivo di URAT1 che si somministrava alla dose di 200 mg al giorno, ma del quale l'industria farmaceutica ha recentemente cessato la produzione(9,10,43). Il **dotinurad** è un inibitore selettivo di URAT1 in grado di inibire anche l'infiammasoma NLRP3 che si somministra alla dose di 0.5-4 mg al giorno(43).

Il **sulfinpirazone** è un altro uricosurico non selettivo in via di cessazione di produzione la cui dose quotidiana varia da 100 a 800 mg suddivisi in due somministrazioni(43).

Le **URICASI RICOMBINANTI** hanno potente attività ipouricemizzante derivante dalla loro capacità di trasformare l'UA in allantoina, ma sono gravate dalla necessità di somministrazione per via endovenosa, da costi elevati e soprattutto dalla loro immunogenicità.

La **rasburicase** è indicata nelle HU di origine tumorale e nella sindrome da lisi tumorale alla dose endovenosa di 2 mg/kg/die per 1-5 giorni. Non sono consigliati cicli di trattamento ripetuti in quanto può indurre sia reazioni anafilattiche, sia sviluppo di anticorpi anti-farmaco che ne compromettono l'efficacia(43).

La **pegloticase** è la forma peghilata della precedente utilizzabile nella gotta severa e non responsiva ai farmaci delle categorie precedentemente illustrate. Ha lunga emivita per cui è sufficiente una somministrazione endovenosa di 8 mg ogni 2 settimane e, nel paziente con CKD, non necessita di adeguamento della dose al GFR. Suoi limiti sono rappresentati dalla necessità di infusione della durata di almeno 2 ore, dal costo elevato, dalle frequenti reazioni infusionali, dal rischio di sviluppo di anticorpi anti-farmaco che ne compromettono l'efficacia e dalla controindicazione all'impiego nei pazienti con favismo nei quali può scatenare crisi emolitiche(43).

Occorre poi tenere presente che esistono svariati **farmaci concepiti per altre scopi che possiedono anche un effetto ipouricemizzante** mediato dall'inibizione di URAT1. La conoscenza di questa loro caratteristica può consentire di sfruttarli laddove, insieme alla patologia per la quale sono primariamente indicati, coesista anche una HU: tra essi il losartan, i calcio-antagonisti diidropiridinici, gli SGLT2-inibitori (soprattutto empaglifozin), il fenofibrato e l'atorvastatina, le alte dosi di aspirina, la leflunomide, alcuni FANS (indometacina e fenilbutazone), il desametasone e gli estrogeni(10,44).

Parimenti esistono **farmaci e sostanze che inducono HU**, sempre mediata dell'interazione con trasportatori dell'UA della parete tubulare, effetto collaterale del quale è opportuno essere a conoscenza: i diuretici tiazidici e dell'ansa, alcuni beta-bloccanti (propranololo, atenololo, metoprololo e sotalolo), alcuni antitubercolari (pirazinamide e etambutolo), gli inibitori delle calcineurine, le basse dosi aspirina (effetto peraltro trascurabile rispetto al beneficio cardiovascolare indubbiamente offerto dal farmaco), l'insulina, il testosterone e il lattato(44).

È plausibile che la somministrazione della ULT nella CKD possa esercitare anche un'azione nefroprotettiva?

Un piccolo trial randomizzato e controllato (RCT) del 2006 condotto a Hong Kong su 54 pazienti iperuricemici con CKD(45) documentava un rallentamento del calo del GFR rispetto ai controlli dopo 12 mesi di trattamento con allopurinolo.

Giungevano ad analoghe conclusioni, dopo 24 mesi di trattamento con allopurinolo, anche due studi spagnoli del 2010 e del 2015, peraltro non disegnati in doppio-cieco, rispettivamente su 113 e 107 pazienti con CKD(46-47).

Lo studio RENAAL, disegnato per valutare gli effetti antiipertensivi del losartan(48-49), evidenziava anche un effetto ipouricemizzante del farmaco che determinava una riduzione del 6% del rischio di progressione della CKD per ogni 0.5 mg/dl di riduzione dell'uricemia. Le linee guida KDIGO per la gestione della CKD, la cui stesura risale peraltro ormai al 2012, riportavano tuttavia l'inesistenza di sufficienti evidenze sia per supportare, sia per controindicare l'impiego della ULT allo scopo di rallentare la progressione della nefropatia nel paziente con CKD ed HU sintomatica o asintomatica(50), lasciando del tutto all'orientamento personale di ogni medico la scelta del comportamento da adottare di fronte a ciascun singolo caso. Purtroppo, anche l'ormai lunga serie di studi al riguardo successivi a quella data ha continuato a fornire dati non univoci e spesso criticabili. Nel 2017 uno studio con 7 anni di follow up condotto con il criterio della randomizzazione mendeliana su 3.896 caucasici finnici affetti da diabete di tipo 1(51) concludeva che la HU è indipendentemente associata al calo del GFR, ma non con un rapporto causale.

Anche da una revisione a ombrello di precedenti meta-analisi di Li e coll. del 2017(52) emergeva un nesso causale tra livelli di UA e sviluppo di gotta o nefrolitiasi, ma non tra livelli di UA e ipertensione o CKD, la cui semplice associazione veniva ritenuta insufficiente ad autorizzare la prescrizione della ULT a scopo nefroprotettivo. Un'altra meta-analisi cinese del 2017(53) su 16 RCT comprendenti 1.211 pazienti con CKD trovava invece un tasso di declino significativamente inferiore nei pazienti trattati con ULT.

I risultati dello studio FEATHER, un RCT di confronto tra febuxostat e placebo su 443 pazienti con HU asintomatica e CKD in stadio 3, pubblicati da Kimura e coll. nel 2018(54), non mostravano differenze significative nel tasso di riduzione del GFR tra i due gruppi, anche se emergeva invece un significativo beneficio in un sottogruppo di pazienti con malattia meno avanzata, cioè senza proteinuria e con creatinemia inferiore alla media complessiva.

Uno studio retrospettivo del 2018(55) su 12.751 pazienti con CKD stadio 2-4, confrontando quelli trattati con ULT fino a raggiungere un'uricemia inferiore a 6 mg/dl rispetto ai non trattati, concludeva che i primi avevano una significativa maggior probabilità di miglioramento del GFR, soprattutto negli stadi 2 e 3, ma non nello stadio 4.

Kojima e coll hanno pubblicato nel 2019 i risultati dello studio FREED(56), un RCT multicentrico giapponese con 3 anni di follow up su 1.070 anziani iperuricemici con ipertensione, diabete, CKD o patologia cardiovascolare, nell'ambito del quale l'andamento del gruppo di quelli trattati con febuxostat è stato confrontato con quello dei non trattati, dimostrando che il raggiungimento di un end-point composito, costituito dal tasso di eventi cerebrali, cardiovascolari, renali o mortali, era significativamente inferiore tra i primi. Una meta-analisi di studi condotti su pazienti di origine europea eseguita con il metodo della randomizzazione mendeliana e pubblicata nel 2019(57) dimostrava invece nuovamente, pur in presenza di un nesso causale tra livelli di UA e rischio di gotta, l'assenza di un analogo nesso rispetto al rischio di riduzione del GFR per cui gli Autori giudicavano improbabile un effetto nefroprotettivo da parte della ULT.

Due importanti studi pubblicati nel 2020(58-59), a seguito descritti, sui quali erano riposte le aspettative di molti per una definitiva dimostrazione della possibile utilità della ULT per rallentare il calo del GFR nella HU della CKD non hanno invece raggiunto questo traguardo. Lo studio PERL(58), RCT effettuato su 530 pazienti statunitensi e canadesi con diabete tipo 1 e CKD stadio 1-3a, non ha mostrato differenze significative nel tasso medio di declino del GFR tra il gruppo trattato con l'allopurinolo e quello trattato con il placebo. Lungo l'elenco delle successive osservazioni riguardanti i limiti che potrebbero aver inficiato le conclusioni di questo studio: casistica relativamente piccola, reclutamento pianificato per pazienti con uricemia >4.5 mg/dl (quindi anche con uricemia normale) ed attuato in soggetti con diabete mediamente di lunga durata, mal controllato e con nefropatia ad andamento fast- progressive(4,9,36,60).

Lo studio australiano e neozelandese CKD-FIX(59), RCT su 363 pazienti con CKD in stadio 3- 4 senza gotta, diabetici e non, trattati in parte con allopurinolo ed in parte con placebo e seguiti per 2 anni, ha ottenuto una riduzione delle uricemie nel braccio con allopurinolo senza ottenere differenze significative nel tasso annuo di riduzione del GFR rispetto al braccio con placebo. Anche in questo caso sono stati elencati svariati limiti che potrebbero aver inficiato le conclusioni dello studio: casistica relativamente piccola e comprendente pazienti con CKD già troppo avanzata, arruolamento avvenuto in modo incompleto (solo al 60% rispetto al numero preventivamente pianificato), elevata (17-30%) percentuale di interruzione della terapia senza conseguente esclusione di questi pazienti dalla casistica, eccessiva eterogeneità delle uricemie basali per mancata adozione tra i criteri di inclusione di un range ben definito(4,9,36,60).

Da segnalare a questo proposito anche altre non dirette e più generali osservazioni, valide per ottimizzare il disegno di eventuali futuri studi, sul fatto che i benefici del trattamento con ULT potrebbero anche variare in funzione dell'età(60), della durata(60) e della tipologia della nefropatia di base(35,61), oltre che del tipo, della dose e della durata(4) del trattamento ipouricemizzante.

Sempre nel 2020 Chen e coll.(62) hanno effettuato una revisione sistematica con meta- analisi di 28 RCT, tra i quali erano inclusi anche gli studi FEATHER, PERL e CKD-FIX e complessivamente riguardanti 3.934 pazienti, senza trovare benefici cardio-nefroprotettivi della ULT. Anche un successivo aggiornamento di questo studio, riportato nelle linee-guida CARI messe a punto in Australia e Nuova Zelanda nel 2022(63), nel quale sono stati selezionati 17 dei 28 RCT analizzati nel lavoro precedente,

nello specifico quelli nei quali almeno il 66% dei soggetti reclutati risultasse affetto da CKD, e ne sono stati aggiunti 2 con analoghe caratteristiche, pur appurando che la ULT riduce gli attacchi gotta e non è meno sicura del placebo, ha confermato l'assenza di benefici cardionefroprotettivi e la non indicazione al suo impiego con questo scopo. Costituisce tuttavia un limite di entrambi questi studi il fatto che non tutti i pazienti avessero una HU e una CKD(4).

Nel 2022 Tien e coll. di Taiwan(64) hanno pubblicato una revisione sistematica con meta- analisi di 13 RCT riguardanti complessivamente 2.842 pazienti con aHU rilevando benefici nefroprotettivi della ULT rispetto al placebo, dove però raggiungevano la significatività quelli trattati con allopurinolo, ma non quelli trattati con febuxostat.

Un'altra revisione sistematica con meta-analisi di Tsukamoto e coll.(65) su 10 RCT che includevano 1.480 pazienti con CKD ha documentato una significativa azione nefroprotettiva del topiroxostat e del febuxostat nei pazienti con HU, ma non dell'allopurinolo e della pegloticase.

Al contrario, uno studio retrospettivo statunitense su 269.651 pazienti con GFR >60 ml/min e senza albuminuria non solo non mostrava benefici nefroprotettivi nell'avvio della ULT, ma addirittura rilevava un maggior rischio di insorgenza di CKD(66).

Sempre nel 2022, il trail randomizzato ALL-HEART ha arruolato 5.721 ultrasessantenni del Regno Unito con cardiopatia ischemica e senza gotta non trovando differenze nel raggiungimento di un endpoint composito, riguardante eventi cardiovascolari sfavorevoli, tra trattati anche con allopurinolo e trattati solo con le cure usuali(67).

Nel 2023 una meta-analisi, eseguita da Autori brasiliani(68) su 18 RCT complessivamente riguardanti 2.463 pazienti con CKD, ha documentato significativi effetti nefroprotettivi della ULT rispetto al placebo.

Ancora nel 2023 i risultati pubblicati da Yang e coll.(69), relativi ad un RCT multicentrico cinese su 100 pazienti con CKD in stadio 3-4 seguiti per 12 mesi, mostrano un rallentamento del declino del GFR nel gruppo trattato con febuxostat rispetto a quello trattato con placebo.

Per quanto attiene il confronto tra i diversi farmaci utilizzabili per la ULT nella CKD, sia in termini di sicurezza di impiego, sia in termini di maggior o minor efficacia cardionefroprotettiva, alcuni articoli di più recente pubblicazione forniscono indicazioni, anche anche in questo caso non tali da consentire di trarne univoche conclusioni.

Lo studio CARES del 2018(70), un RCT su 6.190 pazienti con gotta e patologia cardiovascolare, stratificati per livelli di GFR, dimostra la non inferiorità del febuxostat rispetto all'allopurinolo per tasso di eventi cardiovascolari avversi, ma ne palesa una maggior mortalità totale e cardiovascolare. I risultati di questo studio sono stati peraltro messi in discussione per l'alto tasso di sospensione del trattamento e di perdita al follow- up, la mancanza di un gruppo di controllo con placebo e l'insufficiente associata prescrizione di farmaci cardioprotettivi nei cardiopatici arruolati per lo studio(43).

Nel 2021 Pawar e coll., per rivalutare il problema della sicurezza cardiovascolare in un contesto reale, hanno esaminato retrospettivamente i dati relativi a 467.461 pazienti del sistema statunitense Medicare giungendo alla conclusione che il febuxostat non aumenta il rischio cardiovascolare rispetto all'allopurinolo(71).

La già citata revisione sistematica con meta-analisi di Tsukamoto e coll. del 2022(65) su studi relativi a pazienti con CKD documenta una significativa azione nefroprotettiva del topiroxostat e del febuxostat, ma non dell'allopurinolo e della pegloticase.

Altri 2 RCT cinesi pubblicati nel 2022 e condotti per 6 mesi rispettivamente su 100 e 120 pazienti con CKD mostrano nel primo caso(72) la superiorità del febuxostat rispetto all'allopurinolo sia come effetto nefroprotettivo, sia come sicurezza d'impiego, e nel secondo caso(73), la maggior nefroprotezione offerta delle basse dosi di febuxostat rispetto a quelle di allopurinolo (20 mg e 200 mg rispettivamente) con sicurezza d'impiego non inferiore.

Uno studio retrospettivo del 2023 condotto da Lai e coll.(74) su 13.661 pazienti di Taiwan con aHU in trattamento con ULT evidenzia minor rischio di sviluppare CKD con il benzbromarone che non con l'allopurinolo.

Un'analisi post-hoc del 2023 di Kohagura e coll.(75), riferita a 707 dei 1.070 pazienti dello studio FREED(56) che avevano un GFR <60 ml/min, evidenzia che il rischio relativo di sviluppo o peggioramento della macroalbuminuria era del 56% inferiore nel gruppo con febuxostat rispetto ai controlli.

In un altro studio randomizzato di Kohagura e coll. su 95 pazienti con ipertensione, HU e CKD in stadio 3(76) non sono emerse differenze nel declino del GFR fra quelli trattati con febuxostat e quelli trattati con benzbromarone. Il declino del GFR era peraltro significativamente inferiore con febuxostat nel sottogruppo con CKD in stadio 3a, ma non in quello in stadio 3b: tutto sommato una non trascurabile conferma che, anche i farmaci che mostrano un'efficacia nefroprotettiva nelle fasi più precoci della CKD, tendono a perderla nei pazienti con CKD in stadio più avanzato.

La già citata meta-analisi di Bignardi e coll.(68), che documenta l'utilità della ULT ai fini nefroprotettivi, non ha trovato differenze di efficacia in tal senso fra i tre XORi studiati. Va infine per completezza ricordato che, una recente ricognizione dello stato dell'arte sui rapporti tra HU e CKD anche nell'ambito del trapianto renale, riporta un analogo clima di incertezza caratterizzato dall'evidenza che la HU, presente nel 28% dei casi, costituisca un indubbio fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di insufficienza del rene trapiantato, ma con rapporto di causalità e indicazioni all'impiego della ULT ancora oggetto di dubbi(77).

In conclusione, come ben dimostrato non solo dall'insieme dei risultati delle ricerche sin qui citate, ma anche dall'accesa diatriba consegnata alla Letteratura(78-80) da gruppi di Autori in dissenso su quali caratteristiche conferiscano maggiore o minore attendibilità agli studi (degne di menzione, a questo proposito, anche le critiche ai lavori nei cui gruppi di controllo non era avvenuta, come lecito attendersi, una significativa progressione della nefropatia), e come ben riporta il titolo di un'ampia revisione sull'argomento recentemente pubblicata(4), probabilmente molto resta ancora da fare.

Quali comportamenti clinici e quali future ricerche gli esperti suggeriscono di adottare alla luce dell'attuale stato delle conoscenze?

Alcuni Autori(4) suggeriscono di affrontare il problema del trattamento della HU nella CKD distinguendo i comportamenti da adottare nei pazienti con gotta da quelli nei pazienti con aHU: nel primo caso la ULT, che trova comunque indicazione per ridurre il rischio di ricorrenza degli attacchi artritici e di peggioramento del danno articolare perseguendo un target di uricemia <5-6 mg/dl(81-85), ha buona probabilità di interferire favorevolmente sulla patologia da deposito di cristalli che si sviluppa anche in sede extra-articolare (renale e vascolare)(4,39); nel secondo caso, poiché i controversi risultati delle meta-analisi si spiegherebbero anche con il fatto che alcuni sottogruppi di pazienti potrebbero giovare più di altri della ULT, sembra trovare crescenti consensi l'idea che la ricerca venga orientata verso l'individuazione di tali sottogruppi(4,9,36,60). In particolare, secondo Johnson e coll.(4), potrebbero essere da tenere in maggior considerazione quelli con patologia tissutale da cristalli ancora silente, oggi meglio identificabili con le indagini ecografiche e DECT già in precedenza citate, quelli con *cristalluria ricorrente e/o nefrolitiasi uratica e quelli con aumentati livelli intracellulari di UA*, questi ultimi indirettamente individuabili attraverso il rilievo di un'incrementata attività plasmatica della XOR. Altri punti fondamentali da tenere presente nel disegnare futuri studi sono rappresentati: dal momento d'inizio della ULT (4,9,36,41), che dovrebbe essere quanto mai tempestivo e precoce perché il danno renale da UA solubile, una volta avviato, progredisce poi indipendentemente dai livelli di uricemia per l'iperfiltrazione e l'ipertensione glomerulare; dalla durata del trattamento(4) che sembra possa offrire benefici maggiori se protratto

per almeno due anni; dalla verifica se il target di uricemia per ottenere l'effetto nefroprotettivo può essere o meno il medesimo adottato per la prevenzione della gotta(42).

Altri Autori(5,40,42) suggeriscono inoltre di chiarire fino a che punto gli effetti dei farmaci XORi dipendano in modo diretto dalla loro azione ipouricemizante e non da altri effetti quali ad esempio l'azione anti-ossidante indotta dal blocco di altri substrati della XOR.

Conclusioni

E' assodato che la HU costituisca un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo della CKD con crescenti anche se non definitive dimostrazioni di causalità legate a possibili plurimi meccanismi patogenetici.

In considerazione delle differenze nel metabolismo delle purine tra una specie e l'altra va ricordato che, qualunque risultato ottenuto in proposito da esperimenti su animali dotati di attività uricasica, necessita comunque di essere riconfermato nell'uomo.

A dispetto della presenza di un logico razionale per l'impiego della ULT ai fini del rallentamento della progressione della nefropatia nei pazienti con HU e CKD, i risultati controversi e i limiti degli studi a ciò rivolti non hanno finora portato a robuste e definitive dimostrazioni di reale efficacia in tal senso.

Poiché il danno renale UA-correlato, una volta indotto e consolidato, sembrerebbe mantenuto da meccanismi indipendenti dai livelli di uricemia, resta da confermare se un precoce avvio della ULT nelle fasi iniziali della nefropatia abbia maggiori probabilità di fornire reale nefroprotezione. Analogamente occorre appurare se esistano altri specifici sottogruppi di pazienti che per età, sesso, tipologia di danno, nefropatia di base o altre caratteristiche abbiano maggiori probabilità di potersi giovare di tale trattamento.

Sono pertanto auspicabili futuri più ampi RCT che, adeguatamente disegnati, e dotati di criteri di inclusione tali da superare i limiti di alcuni di quelli sin qui prodotti, analizzino la risposta ai differenti farmaci somministrati in fase iniziale di malattia, per un tempo sufficiente e in dosi idonee al raggiungimento di un target di uricemia che va anch'esso meglio ridefinito.

Nel frattempo, nella pratica clinica quotidiana, è opportuno tenere sempre presente che quella dell'utilità della ULT a scopo nefroprotettivo nella CKD rimane una questione aperta e che tale terapia, per ora non raccomandata dalle linee guida per il protrarsi della mancanza di sicure evidenze, potrebbe in realtà essere di grande utilità almeno per alcuni dei nostri pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Kanbay M, Solak Y, Dogan E et al. Uric acid in hypertension and renal disease: the chicken or the egg? *Blood Purif* 2010;30(4):288-295. [https://doi.org/ 10.1159/000321074](https://doi.org/10.1159/000321074).
2. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal DI et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2221-2228. [https://doi.org/ 10.1093/ndt/gft029](https://doi.org/10.1093/ndt/gft029).
3. Jalal DI. Hyperuricemia. The kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. *Curr Med Res Opin* 2016 Nov;32(11):1863-1869. [https://doi.org/ 10.1080/03007995.2016.1218840](https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1218840).
4. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanaspas M et al. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int Rep* 2023;8(2):229-239. [https://doi.org/ 10.1016/j.ekir.2022.11.016](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.11.016).
5. Anders HJ, Li Q, Steiger S. Asymptomatic hyperuricaemia in chronic kidney disease: mechanisms and clinical implications. *Clin Kidney J* 2023;16(6):928-938. [https://doi.org/ 10.1093/ckj/sfad006](https://doi.org/10.1093/ckj/sfad006).
6. Delbarba E, Terlizzi V, Dallera N et al. Iperuricemia e Gotta. *G Ital Nefrol* 2016;33(S68). PMID: 27960024.
7. Zacchia M, Capolongo G, Rinaldi L et al. Fisiologia dell'handling renale dell'acido urico. *G Ital Nefrol* 2015;32(S62). PMID: 26005871.
8. Dalbeth N, Gosling AI, Gaffo A et al. Gout. *Lancet* 2021 May 15;397(10287):1843-1855. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00569-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00569-9).
9. Ponticelli C, Podestà MA, Moroni G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020 Nov;98(5):1149-1159. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.056>.
10. Sun H, Wu Y, Bian H et al. Function of Uric Acid Transporters and Their Inhibitors in Hyperuricaemia. *Front Pharmacol* 2021 July;12:667753. [https://doi.org/ 10.3389/fphar.2021.667753](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.667753).
11. Kratzer JT, Lanaspas MA, Murphy MN et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 March 11;111(10):3763-3768. <https://doi.org/10.1073/pnas.1320393111>.
12. Glynn RJ, Campion EW, Silbert JE. Trends in serum uric acid levels 1961-1980. *Arthritis Rheum* 1983 Jan;26(1):87-93. <https://doi.org/10.1002/art.1780260115>.
13. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:1296-1306. PMID: 24867507.
14. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine* 2015 May;82(3):141-143. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.01.002>.
15. Piani F, Johnson RJ. Does gouty nephropathy exist, and is it more common than we think? *Kidney Int* 2021;99:31-33. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.015>.
16. Chen C, Lu JM, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit* 2016;22:2501-2512. [https://doi.org/ 10.1186/s13277-016-0600-4](https://doi.org/10.1186/s13277-016-0600-4).
17. Russo E, Viazzi F, Pontremoli R et al. Association of uric acid with kidney function and albuminuria: the Uric Acid Right for heArt Health (URRAH) Project. *J Nephrol* 2022;35:211-221. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-00985-4>.
18. Garrod AB et al. The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout. *Br Foreign Med Chir Rev* 1860 Apr;25(50):419-435.
19. Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)* 1960 Dec;39:405-467. PMID: 13775026
20. Barlow KA, Beilin LJ. Renal disease in primary gout. *Q J Med* 1968 Jan;37:79-96. PMID: 5657765.
21. Reif MC, Constantiner A, Levitt MF. Chronic gouty nephropathy: a vanishing syndrome? *New Engl J Med* 1981 Feb;304:535-536. <https://doi.org/10.1056/NEJM198102263040909>.
22. Porter GA. Gouty nephropathy: fact or fiction? *Am J Kidney Dis* 1983 Mar;2(5):553-554. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(83\)80099-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(83)80099-7).
23. Beck LH. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int* 1986 Aug;30:280-287. <https://doi.org/10.1038/ki.1986.179>.
24. Kang DH, Nakagawa T, Feng L et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888-2897. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000034910.58454.f0>.
25. Moe OW. Posing the Question Again: Does Chronic Uric Acid Nephropathy Exist? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:395-397. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008101115>.
26. Xiao J, Zhang X, Fu C et al. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 β expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway. *Int J Mol Med* 2015 May;35(5):1347-1354. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2148>.
27. Xiao J, Fu C, Zhang X et al. Soluble monosodium urate, but not its crystals, induces toll like receptor 4-dependent immune activation in renal mesangial cells. *Mol Immunol* 2015 Aug;66(2):310-318. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.03.250>.
28. Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A et al. Serum Uric Acid Independently Predicts Cardiovascular Events in Advanced Nephropathy. *Am J Nephrol* 2012;36:324-331. <https://doi.org/10.1159/000342390>.
29. Zhu P, Liu Y, Han L et al. Serum Uric Acid is Associated with Incident Chronic Kidney Disease in Middle-Aged Populations: A Meta-Analysis of

- 15 Cohort Studies. *PLoS One* 2014 Jun 24;9(6):e100801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100801>.
30. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ et al. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis* 2018 Mar;71(3):362-370. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.08.017>.
31. Del Pinto R, Viazzi F, Pontremoli R et al. The URRAH study. *Panminerva Med.* 2021 Dec;63(4):416-423. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.21.04357-3>.
32. Gonçalves DLN, Moreira TR, da Silva LS. A systematic review and meta-analysis of the association between uric acid levels and chronic kidney disease. *Sci Rep* 2022 Apr 15;12(1):6251. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10118-x>.
33. Prezelin-Reydit M, Combe C, Fouque D et al. Longitudinal uric acid has nonlinear association with kidney failure and mortality in chronic kidney disease. *Sci Rep* 2023 Mar 9;13(1):3952. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30902-7>.
34. Schwartz GJ, Roem JL, Hooper SR et al. Longitudinal changes in uric acid concentration and their relationship with chronic kidney disease progression in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2023 Feb;38(2):489-497. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05620-3>.
35. Tsukamoto SI, Wakui H, Tamura K. Effects of Uric Acid-Lowering Therapy on the Kidney (HTR-2023-0096.R2). *Hypertens Res* 2023 Jun;46(6):1447-1449. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01252-8>.
36. Leoncini G, Barnini C, Manco L et al. Uric acid lowering for slowing CKD progression after the CKD-FIX trial: a solved question or still a dilemma? *Clin Kidney J* 2022;15(9):1666–1674. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac075>
37. Steiger S, Rossaint J, Zarbock A et al. Secondary Immunodeficiency Related to Kidney Disease (SIDKD) – Definition, Unmet Need, and Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2022 Feb;33(2):259-278. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021091257>.
38. Bardin T, Tran KM, Nguyen QD et al. Renal medulla in severe gout: typical findings on ultrasonography and dual-energy CT study in two patients. *Ann Rheum Dis* 2019 mar;78(3):433-434. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214174>.
39. Bardin T, Nguyen QD, Tran KM et al. A cross-sectional study of 502 patients found a diffuse hyperechoic kidney medulla pattern in patients with severe gout. *Kidney Int* 2021;99:218-226. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.08.024>.
40. Furuhashi M. New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020 Nov;319(5):E827- E834. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00378.2020>.
41. Polito L, Bortolotti M, Battelli MG et al. Chronic kidney disease: Which role for xanthine oxidoreductase activity. *Pharmacol Res* 2022 Oct; 184:106407. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106407>.
42. Vettoretti S, Pontremoli R, Messa P. Treatment of hyperuricemia in CKD. *G Ital Nefrol* 2015;32 Suppl 62:gin/32.S62.9. PMID: 26005876.
43. Jenkins C, Hwang JH, Kopp JB et al. Review of Urate-Lowering Therapeutics: From the Past to the Future. *Front Pharmacol* 2022;13:925219. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.925219>.
44. Leung N, Yip K, Pillinger MH et al. Lowering and Raising Serum Urate Levels: Off-Label Effects of Commonly Used Medications. *Mayo Clin Proc.* 2022 July;97(7):1345-1362. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.02.027>.
45. Siu YP, Leung KT Tong MKH et al. Use of Allopurinol in Slowing the Progression of Renal Disease Through Its Ability to Lower Serum Uric Acid Level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:51–59. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.10.006>
46. Goicoechea M, De Vinuesa SG, Verdalles U et al. Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388–1393. <https://doi.org/10.2215/CJN.01580210>
47. Goicoechea M, De Vinuesa SG, Verdalles U et al. Allopurinol and Progression of CKD and Cardiovascular Events: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 2015;65:543–549. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.016>.
48. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD et al. Effect of a Reduction in Uric Acid on Renal Outcomes During Losartan Treatment: A Post Hoc Analysis of the Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension* 2011, 58, 2–7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171488>.
49. Smink PA, Bakker SJ, Laverman GD et al. An initial reduction in serum uric acid during angiotensin receptor blocker treatment is associated with cardiovascular protection: a post-hoc analysis of the RENAAL and IDNT trials. *J Hypertens* 2012;30:1022-28. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835200f9>
50. 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.* 2013;3 1-150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
51. Ahola AJ, Sandholm N, Forsblom C et al. The serum uric acid concentration is not causally linked to diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Kidney Int* 2017 May;91(5):1178-1185. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.025>.
52. Li X, Meng X, Timofeeva M et al. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies. *BMJ* 2017; 357:j2376. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2376>.

53. Su X, Xu B, Yan B et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017 Nov 2;12(11):e0187550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187550>.
54. Kimura K, Hosoya T, Uchida S et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2018;72(6):798-810. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.028>
55. Levy G, Shi JM, Cheetham TC et al. Urate-lowering therapy in moderate to severe chronic kidney disease. *Perm J* 2018;22:17-142. <https://doi.org/10.7812/TPP/17-142>.
56. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDY. *Eur Heart J* 2019;40:1778–1786. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz119>
57. Jordan DM, Choi HK, Verbanck M et al. No causal effects of serum urate levels on the risk of chronic kidney disease: A Mendelian randomization study. *PLoS Med* 2019 Jan 15;16(1):e1002725. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002725>.
58. Doria A, Galecki AT, Spino C et al. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes *N Engl J Med*. 2020 June 25; 382(26): 2493–2503. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916624>.
59. Badve SV, Pascoe EM, Biostat M et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;382:2504-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915833>
60. Russo E, Verzola D, Leoncini G et al. Treating Hyperuricemia: The Last Word Hasn't Been Said Yet. *J Clin Med* 2021;10:819-826. <https://doi.org/10.3390/jcm10040819>.
61. Watanabe K, Nakayama M, Yamamoto T et al. Different clinical impact of hyperuricemia according to etiologies of chronic kidney disease: Gonryo Study. *PLoSOne* 2021;16(3):e0249240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249240>.
62. Chen Q, Wang Z, Zhou J et al. Effect of Urate-Lowering Therapy on Cardiovascular and Kidney Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Nov 6;15(11):1576-1586. <https://doi.org/10.2215/CJN.05190420>.
63. Stanley IK, Phoon RKS, Toussaint ND et al. Caring for Australians and New Zealanders With Kidney Impairment Guidelines: Rapid Development of Urate Lowering Therapy Guidelines for People With CKD. *Kidney Int Rep* 2022 Oct 5;7(12):2563-2574. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.09.024>.
64. Tien YY, Shih MC, Tien CP et al. To Treat or Not to Treat? Effect of Urate-Lowering Therapy on Renal Function, Blood Pressure and Safety in Patients with Asymptomatic Hyperuricemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J AM Board Fam Med* 2022;35:140-151. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2022.01.210273>.
65. Tsukamoto S, Okami N, Yamada T et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2022 Mar;41(3):911-919. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05956-5>.
66. Hassan W, Shrestha P, Sumida K et al. Association of Uric Acid-Lowering Therapy With Incident Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open* 2022 Jun 1;5(6):e2215878. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.15878>.
67. Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022 Oct 8;400(10359):1195-1205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01657-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01657-9).
68. Bignardi PR, Ido DH, Lopes Garcia FA et al. Does uric acid-lowering treatment slow the progression of chronic kidney disease? A meta-analysis of randomized controller trials. *Nefrologia* 2023;43(2):167-181. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.04.005>.
69. Yang H, Li R, Li Q et al. Effects of febuxostat on delaying chronic kidney disease progression: a randomized trial in China. *Int Urol Nephrol* 2023 May;55(5):1343-1352. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03437-5>.
70. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378:1200-1210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>.
71. Pawar A, Desai RJ, Liu J et al. Updated Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e020045. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020045>
72. Liao Z, Xu L, Wan B et al. Comparison of Febuxostat and Allopurinol in the Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease Stage 3~5 with Hyperuricemia. *Emerg Med Int* 2022 Oct 11;2022:1177946. <https://doi.org/10.1155/2022/1177946>.
73. Yang N, Cao B. Low-dose febuxostat exhibits a superior renal-protective effect and non-inferior safety profile compared to allopurinol in chronic kidney disease patients complicated with hyperuricemia: A double-centre, randomized, controlled study. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Dec;47(12):2214-2222. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13794>.
74. Lai SW, Liao KF, Kuo YH et al. Comparison of benzbromarone and allopurinol on the risk of chronic kidney disease in people with asymptomatic hyperuricemia. *Eur J Intern Med* 2023 Jul;113:91-97. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.04.025>.

75. Kohagura K, Kojima S, Uchiyama K et al. Febuxostat and renal outcomes: post-hoc analysis of a randomized trial. *Hypertension Res* 2023;46:1417–1422. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01198-x>.
76. Kohagura K, Satoh A, Kochi M et al. Urate-lowering drugs for chronic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia and hypertension: a randomized trial. *J Hypertens* 2023 Sep 1;41(9):1420-1428. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003484>.
77. Imasuen UJ, Swanson KJ, Parajuli S. Serum uric acid levels in kidney transplant recipients: A cause for concern? A review of recent literature. *Transplant Rev* 2023 Jul; 37(3):100775. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2023.100775>.
78. Sato Y, Feig DI, Stack AG et al. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Dec;15(12):767-775. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0174-z>.
79. Steiger S, Ma Q, Anders HJ. The case for evidence-based medicine for the association between hyperuricaemia and CKD. *Nat Rev Nephrol* 2020 Jul;16(7):422. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0288-3>.
80. Sato Y, Feig DI, Stack AG et al. Reply to 'The case for evidence-based medicine for the association between hyperuricaemia and CKD'. *Nat Rev Nephrol* 2020 Jul;16(7):422-423. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0289-2>.
81. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout Arthritis *Care Res (Hoboken)* 2020 Jun;72(6):744-760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>.
82. Ughi N, Prevete I, Ramonda R et al. The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of gout. *Reumatismo* 2019 Sep 23;71(S1):50-79. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2019.1176>.
83. Afinogenova Y, Danvea A, Neogi T. Update on gout management: what is old and what is new. *Curr Opin Rheumatol* 2022, 34:118–124. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000861>.
84. Stamp LK, Farquhar H. Treatment advances in gout. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2021 Dec;35(4):101719. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101719>.
85. Stamp LK, Farquhar H, Pisaniello HL et al. Management of gout in chronic kidney disease: a G-CAN Consensus Statement on the research priorities *Nat Rev Rheumatol* 2021 Oct;17(10):633-641. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00657-4>.

Metabolismo del ferro e terapia marziale nella insufficienza renale cronica

La gestione dell'anemia e della malattia metabolica dell'osso nella malattia renale cronica

Chiara Carla Maria Brunati¹, Davide Barraco¹, Francesco Munforte¹, Enrico Minetti¹

1 UO Nefrologia Dialisi e Trapianto, ASST Grande ospedale Metropolitano Niguarda

Corrispondenza a:

Piazza Ospedale Maggiore 3

20162 Milano

Tel 0264442121

E mail: chiara.brunati@ospedaleniguarda.it



Chiara Carla Maria
Brunati

ABSTRACT

Intervenire con una terapia marziale nel paziente nefropatico permette di ottimizzare il trattamento con eritropoietina umana ricombinante (EPO), individuando la dose minima efficace in grado di migliorare la qualità di vita del paziente. Gli studi più recenti sul metabolismo marziale e sull'interferenza della sindrome sideropenica sulla funzionalità di alcuni organi, in particolare il miocardio, suggeriscono la necessità di intervenire molto precocemente soprattutto nel paziente con cardiomiopatia e deficit sistolico.

Impostare una terapia marziale nel nefropatico richiede prima di tutto una diagnosi corretta, diagnosi che risulta particolarmente difficile nel paziente comorbido ed infiammato. Data la scarsa affidabilità diagnostica in questi pazienti dei principali biomarcatori (ferritina e saturazione della transferrina), diventa importante ampliare utilizzare marker non influenzati dallo stato infiammatorio, non costosi e facilmente accessibili: l'emoglobina reticolocitaria potrebbe rispondere a tali requisiti.

Lo studio Pivotal, randomizzato su più di 2000 pazienti emodializzati incidenti in terapia con EPO, ha evidenziato che la somministrazione mensile di 400 mg di ferro per via endovenosa utilizzando come target superiori livelli di ferritina di 700 mg/l e saturazione della transferrina del 40%, permette di ridurre la dose di EPO e il rischio composto di morte per tutte le cause, per infarto miocardico e ictus non fatali e insufficienza cardiaca.

È ancora da determinare, però, se i risultati del Pivotal siano riproducibili in pazienti più comorbidi, considerando, inoltre, i nuovi e diversi scenari terapeutici che l'impiego della prolin-idrossilasi del fattore inducibile da ipossia verranno a determinare.

Già dalla prima pubblicazione sul trattamento con eritropoietina umana ricombinante (EPO) nel paziente emodializzato, emergeva il concetto che fosse necessario somministrare una terapia con ferro per trattare efficacemente il paziente vista la graduale riduzione dei livelli di ferritina [1].

Negli anni successivi sia gli studi sulla normalizzazione dei valori di emoglobina e le loro post hoc analysis [2-6], sia gli studi sugli effetti non eritropoietici dell'EPO [7] hanno portato al concetto che il trattamento ottimale richiede di individuare la "dose minima efficace" in grado di migliorare la qualità di vita del paziente. Ottimizzare la risposta eritropoietica all'EPO richiedeva, in prima analisi, la correzione di eventuali fattori carenziali, primo fra tutti quello marziale [8].

Dal 2009, anno della pubblicazione del Treat [5], in letteratura, sono stati pubblicati molti studi o "review analysis" per definire la terapia marziale ottimale nel nefropatico [9-11]. Il nefrologo ha acquisito nel corso degli anni sempre più informazioni dalla letteratura ematologica, una letteratura che è andata arricchendosi da quando nel 2000 è stata isolata e caratterizzata la molecola dell'epcidina [12]. Grazie agli studi sulle malattie congenite del metabolismo marziale e alla loro riproduzione sull'animale tramite la manipolazione genetica, è stato possibile determinare i meccanismi molecolari che sono alla base dei sintomi della sindrome sideropenica [13, 14].

Il ferro è elemento fondamentale in tutti gli organismi viventi come dimostra l'assenza in natura di pompe attive per la sua eliminazione. Il ferro in eccesso viene immagazzinato ma mai eliminato. Questa unicità del ferro deriva dalla sua capacità di passare facilmente attraverso diversi stati di ossidazione liberando e acquisendo elettroni, e fungendo, così, da cofattore ideale per l'attività enzimatica di almeno un centinaio di proteine oltre l'emoglobina. Il legame con le proteine, che permette la mobilizzazione del ferro nei liquidi biologici, ne determina la partecipazione in tutta una serie di attività biologiche quali la sintesi e regolazione degli acidi nucleici, alcune funzioni del sistema immunocompetente e alcune attività ormonali. Il ferro è inoltre parte attiva della glicolisi aerobica partecipando alla respirazione mitocondriale e alla produzione di ATP [15, 16]. Ciò spiega perché la carenza marziale interferisca con la performance muscolare, fra cui quella cardiaca. Le evidenze emerse degli effetti della sottrazione di ferro nelle colture di cardiomiociti sulla respirazione mitocondriale [17] hanno portato ai trial clinici sui benefici della correzione della carenza marziale, a prescindere dai valori di emoglobina, nel paziente con cardiomiopatia con riduzione della funzione contrattile [18, 19]. Questi sono studi che hanno visto coinvolti numerosi pazienti con insufficienza renale cronica, suggerendo l'indicazione ad iniziare un trattamento con ferro nei pazienti nefropatici e cardiopatici molto precocemente, prima dello sviluppo dell'anemia [20].

Il problema della diagnosi della carenza marziale nel paziente nefropatico ha, comunque, sempre rappresentato per il nefrologo una delle grandi sfide terapeutiche [21].

Da quando Escbach pubblicava nel 1987, i risultati sulla terapia con EPO [1], la diagnosi di carenza marziale è stata formulata utilizzando due biomarcatori: la saturazione della transferrina e la ferritina sierica [22]. Questi biomarcatori però, essendo profondamente influenzati dalla presenza di uno stato infiammatorio, non permettono di definire in maniera affidabile quale paziente presenti una carenza di ferro. Nei pazienti infiammati, infatti, si ha un aumento della sintesi epatica di epcidina la quale, interagendo con il suo recettore, la ferroportina, e poi degradandolo a livello basocellulare dell'enterocita e della cellula reticolo endoteliale blocca la biodisponibilità di ferro determinando la comparsa di una carenza funzionale di ferro [23]. L'aumento della ferritina nel paziente infiammato con malattia renale cronica può essere determinato sia da un incremento effettivo del ferro depositato a livello reticolo endoteliale, ma non sempre disponibile per l'eritropoiesi (blocco epcidinico), sia da un incremento "aspecifico" legato alla stimolazione della sintesi di ferritina da parte di citochine infiammatorie [24].

La saturazione della transferrina pur essendo stata associata, se ridotta, ad un peggioramento degli outcome, è influenzata anch'essa dalla presenza di uno stato infiammatorio e/o di uno stato di denutrizione [25, 26].

Tutte queste considerazioni portano alla necessità di individuare marcatori che siano meno influenzati dallo stato infiammatorio [27].

Nel corso degli anni, nel paziente nefropatico, sono stati studiati diversi indicatori di sideropenia sia da soli che in combinazione fra di loro. Sebbene alcuni studi abbiano mostrato risultati promettenti, molti di questi biomarcatori richiedono test di laboratorio complessi oltre che costosi [28, 29].

Un biomarcatore precoce e sensibile per la valutazione di una eritropoiesi ferropriva è il contenuto di emoglobina reticolocitaria. Studiato per lo più in campo ematologico, viene considerato un indicatore affidabile di sideropenia e poco influenzato dall'infiammazione [30]. La concentrazione di emoglobina reticolocitaria è stata valutata anche nel paziente con nefropatia cronica in una serie di piccole casistiche per valutarne specificità e sensibilità nel predire la risposta alla terapia marziale, sia come test singolo, sia se confrontato con i biomarcatori tradizionali [30-34]. Il fatto che i Coulter in grado di fornire questo parametro siano sempre più diffusi potrebbe permettere di eseguire studi prospettici su larga scala, su numeri adeguati e soprattutto su pazienti infiammati [27].

Determinare uno stato di carenza marziale, soprattutto nel paziente infiammato, implica inoltre la necessità di intervenire con lo schema terapeutico migliore.

La terapia con ferro nel nefropatico è più efficace se somministrata in endovena, questo sia per la riduzione dell'assorbimento a livello intestinale epcidino-mediato, sia per una scarsa compliance del paziente soprattutto in presenza di pluriterapie [35, 36]. Va comunque ricordato che alcuni autori hanno sottolineato una maggiore cautela nell'utilizzo estensivo del ferro endovena soprattutto nei pazienti non in dialisi e maggiormente comorbidi, dati i possibili effetti collaterali (sovraccarico di ferro, rischio infettivo, effetto tossico sull'endotelio) [37]. L'utilizzo dei preparati marziali di ultima generazione, grazie alla minore immunogenicità e soprattutto alla maggiore stabilità dei preparati, ha comunque determinato una maggiore maneggevolezza terapeutica [38].

Lo schema terapeutico con il ferro endovena nel dializzato ha visto generalmente due approcci diversi: l'uno definito come "proactive", l'altro come "reactive". Uno schema "proactive" prevede che la terapia con ferro venga somministrata continuativamente per raggiungere e mantenere livelli di ferritina e saturazione della transferrina adeguati (target superiore). L'altro schema terapeutico, viceversa, suggerisce la somministrazione di ferro a "boli" per mantenere il paziente al di sopra di quei livelli di ferritina e saturazione della transferrina indicativi di una carenza marziale assoluta (target inferiore) [39, 40]. I livelli di saturazione della transferrina e ferritina per determinare i target superiori e inferiori sono da sempre molto variabili, soprattutto a seconda dell'area geografica in cui è avvenuta la stesura delle linee guida [41]. Tutto ciò a causa della profonda interferenza sui parametri utilizzati dell'infiammazione, che viene a sua volta influenzata sia da fattori genetici che ambientali.

Fondamentale, al di là dell'approccio terapeutico utilizzato, è la "dose" di ferro da somministrare, la quale è stato il fattore prevalentemente correlato con l'aumento del rischio clinico. Gli studi sulla correlazione fra dose di ferro somministrata e rischio clinico, hanno generato una ricca letteratura per lo più costituita da studi osservazionali, anche su grandi numeri estratti dai registri nazionali, da alcuni studi randomizzati e da alcune metanalisi [42-44]. Fino alla pubblicazione dello studio Pivotal nel 2019 [45] la correlazione fra dose e rischio non ha, comunque, portato a conclusioni definitive.

Lo studio Pivotal che ha arruolato più di 2000 pazienti (incidenti con PCR negative) seguiti per un follow-up di 2 anni ha permesso di concludere che uno schema proactive (livelli target di ferritine

fino a 700 mic/l e di saturazione della transferrina fino al 40%) utilizzando una dose mensile di ferro saccarato di 400 mg, rispetto ad un protocollo reattivo (livelli di ferritine maggiori 200 mic/l e di saturazione della transferrina maggiore del 20%), portava ad una minore incidenza di eventi cardiovascolari, un minore rischio di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e di infarto miocardico pur a parità di rischio di eventi infettivi [46, 47].

Lo studio Pivotal resta un lavoro fondamentale nel definire, con l'utilizzo dei marcatori tradizionali e con l'impiego di EPO, come trattare con ferro il paziente nefropatico in emodialisi.

Resta però da definire, nella "real life", quanto i risultati del Pivotal siano riproducibili in una popolazione di emodializzati più fragili (non incidenti, infiammati). In questi pazienti la presenza di una severa carenza di ferro funzionale richiede, come già detto prima, una diagnosi affidabile. La terapia marziale endovena determina un incremento del ferro intracellulare e, di conseguenza, un aumento di sintesi di ferroportina che viene però rapidamente degradata dagli alti livelli epcidinici [48]. Per aumentare la biodisponibilità del ferro, in questi pazienti, è necessario ridurre i livelli di epcidina. Tutto ciò può essere ottenuto incrementando l'eritroferone, che è il fisiologico inibitore del polipeptide, tramite un'espansione dell'eritropoiesi ottenuta con un aumento della dose di eritropoietina [49]. Il ruolo degli inibitori della prolil-idrossilasi del fattore inducibile da ipossia, considerando il loro effetto direttamente inibitorio sull'epcidina, sarà un ulteriore ed intrigante aspetto da definire [50].

BIBLIOGRAFIA

1. Escbach JW, Egrie JC, Downing MR et al. Correction of 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;316:73-78
2. Besarab A, Goodkin DA, Nissenson AR et al. The normal hematocrit study—follow up. *N Engl J Med.* 2008;358:433-434
3. Singh Ak, Szczech L, Tang KL et al. Correction of anemia with Epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355:2085-2098
4. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2071-2084
5. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A trial of darbopoietin alfa in type 2 Diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2019 – 2032
6. Szczec L, Barnhart HX, Inring JK et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin alfa dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int.* 2008;74:791-798
7. Locatelli F, Del Vecchio L, Minutolo R et al. Anemia: a connection between heart failure and kidney failure. *Cardiol Clin.* 2021;39:319-333
8. Eknoyan J, Eckardt K, Kasiske BL et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2012;2:279 -335
9. Richardson D, Bartlett C, Eric J. Will. Optimizing Erythropoietin Therapy in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jul; 38(1):109-117
10. Shirazian S, Grant C, Miller I, Fishbanet S. How can erythropoietin-stimulating agent use be reduced in chronic dialysis patients?: The use of iron supplementation to reduce ESA dosing in hemodialysis. *Semin Dial.* 2013 Sep-Oct; 26(5):534-536
11. Pandey R, Daloul R, Coyne DW. Iron Treatment Strategies in Dialysis-Dependent CKD. *Seminars in Nephrology.* 2016; 36(2):105-111
12. Krause A, Neitz S, Magert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett.* 2000 Sep 1; 480(2-3):147-150
13. Andrews NC. Forging a field: the golden age iron biology. 2008 Jul 15; 112(2):219-230
14. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet.* 2021 Jan 16; 397(10270):233-248
15. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol.* 2018 Jan;107(1):16-30
16. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica.* 2020 Jan 31;105(2):260-272
17. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H, Pluhacek T, Spatenka J, Kovalcikova J, Drahota Z, Kautzner J, Pirk J, Houstek J. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail.* 2017 Apr;19(4):522-530
18. Zhang H, Zhabyeyev P, Wang S, Oudit GY. Role of iron metabolism in heart failure: From iron deficiency to iron overload. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019 Jul 1;1865(7):1925-1937
19. Ponikowsky P, Kirwan B, Aker S et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020 Dec 12; 396(10266):1895-1904
20. Eisenga M, Minovic I, Berger SP et al. Iron deficiency, anemia, and mortality in renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2016 Nov;29(11):1176-1183
21. Kalantar-Zadeh K, Höffken B, Wunsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis.* 1995 Aug; 26 (2):292-9
22. Chung M, Moorthy D, Hadar N, Salvi P, Iovin RC, Lau J. Biomarkers for Assessing and Managing Iron Deficiency Anemia in Late-Stage Chronic Kidney Disease [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Oct. Report No.: 12 (13)-EHC140-EF. PMID: 23230575
23. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1011–1023
24. Diebold M, Kistler AD. Evaluation of iron stores in hemodialysis patients on maintenance ferric Carboxymaltose dosing. *BMC Nephrol.* 2019 Mar 1; 20 (1): 76
25. Eisenga MF, Nolte IM, van der Meer P, Bakker SJL, Gaillard CAJM. Association of different iron deficiency cutoffs with adverse outcomes in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2018 Sep12;19(1):225
26. Cho ME, Hansen JL, Peters CB, Cheung AK, Greene T, Sauer BC. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic Veterans with predialysis chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2019 Sep;96(3):750-760
27. Babbitt JL, Eisenga MF, Haase VH, Kshirsagar AV, Levin A, Locatelli F, Małyszko J, Swinkels DW, Targ 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

28. Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hematol.* 2005;11:14-23
29. Brugnara C, Adamson J, Auerbach M, Kane R, Macdougall I, Mast A. Iron deficiency: what are the future trends in diagnostics and therapeutics? *Clin Chem.* 2013 May;59(5):740-5
30. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. 2002 Feb 15;99(4):1489-91.
31. Cai J, Wu M, Ren J, Du Y, Long Z, Li G, Han B, Yang L. Evaluation of the Efficiency of the Reticulocyte Hemoglobin Content on Diagnosis for Iron Deficiency Anemia in Chinese Adults. 2017 May 2;9(5):450
32. Tessitore N, Solero GP, Lippi G et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1416–1423
33. Mittman N, Sreedhara R, Mushnick R, Chattopadhyay J, Zelmanovic D, Vaseghi M, Avram MM. Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. *Am J Kidney Dis.* 1997 Dec;30(6):912-22
34. Chuang CL, Liu RS, Wei YH, Huang TP, Tarrg DC. Early prediction of response to intravenous iron supplementation by reticulocyte haemoglobin content and high-fluorescence reticulocyte count in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Feb;18(2):370-7
35. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafer U, Gafer-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016 Nov;68(5):677-690
36. Auerbach M, MacDougall IC. Oral Iron Therapy: After Three Centuries, It Is Time for a Change? *Am J Kidney Dis.* 2016;68:665-666
37. Agarwall R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88:905-914
38. Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *Hemodial Int.* 2017 Jun;21 Suppl 1:S83-S92
39. Del Vecchio L, Locatelli F. Clinical practice guidelines on iron therapy: A critical evaluation. *Hemodial Int.* 2017 Jun;21 Suppl 1:S125-S131
40. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Is iron maintenance therapy better than load and hold? *J Am Soc Nephrol.* 2013 Jun;24(7):1028-31
41. Del Vecchio L, Ekart R, Ferro CJ, Malyszko J, Mark PB, Ortiz A, Sarafidis P, Valdivielso JM, Mallamaci F; ERA-EDTA European Renal and Cardiovascular Medicine Working (EURECA-m) Group. Intravenous iron therapy and the cardiovascular system: risks and benefits. *Clin Kidney J.* 2020 Nov 26;14(4):1067-1076
42. Robinson BM, Larkina M, Bieber B, Kleophas W, Li Y, Locatelli F, McCullough KP, Nolen JG, Port FK, Pisoni RL. Evaluating the effectiveness of IV iron dosing for anemia management in common clinical practice: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *BMC Nephrol.* 2017 Nov 9;18(1):330
43. Hougen I, Collister D, Bourrier M, Ferguson T, Hochheim L, Komenda P, Rigatto C, Tangri N. Safety of Intravenous Iron in Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Mar 7;13(3):457-467
44. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Oct;16(10):3070-80
45. Macdougall IC, White C, Anker SD. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2019;380:447-458
46. Macdougall IC, Bhandari S, White C et al. Intravenous Iron Dosing and Infection Risk in Patients on Hemodialysis: A Prespecified Secondary Analysis of the PIVOTAL Trial. *JASN* 2020;31: 1118–1127
47. Jhund PS, Petrie MC, Robertson M, Mark PB, MacDonald MR, Connolly E, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, Wheeler DC, Tomson CRV, Ford I, McMurray JJV, Macdougall IC; PIVOTAL Investigators and Committees. Heart Failure Hospitalization in Adults Receiving Hemodialysis and the Effect of Intravenous Iron Therapy. *JACC Heart Fail.* 2021 Jul;9(7):518-527.
48. Macdougall IC, Geisser P. Use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease: an update. *Iran J Kidney Dis.* 2013 Jan;7(1):9-22.
49. Coyne DW, Kapoian T, Suki W. 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;18: 975–984
50. Del Vecchio L, Minutolo R. ESA, Iron Therapy and New Drugs: Are There New Perspectives in the Treatment of Anaemia? *J Clin Med.* 2021 Feb 18;10(4):839

Quasi quarant'anni di terapia eritropoietinica: successi e limiti

La gestione dell'anemia e della malattia metabolica dell'osso nella malattia renale cronica

Lucia Del Vecchio¹, Giulio Pucci Bella¹, Francesco Locatelli²

1 U.O. Nefrologia e Dialisi, ASST Lariana, Como

2 U.O. Nefrologia e Dialisi, ASST Lecco, Lecco (Past Director)



Lucia Del Vecchio

Corrispondenza a:

Lucia Del Vecchio

UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale Sant'Anna, ASST Lariana, Via Ravona 20,

22042 San Fermo della Battaglia, Como, Italia

Tel +390315859552

E-mail: lucia.delvecchio@asst-lariana.it

ABSTRACT

L'anemia è una complicanza frequente della malattia renale cronica; se severa e non trattata comporta un peggioramento della qualità della vita e un aumentato rischio di ricorrere a emotrasfusioni. Partendo dagli studi di fisiopatologia iniziati alla fine dell'Ottocento e poi proseguiti nel XX secolo, si è arrivati prima all'identificazione dell'eritropoietina, poi alla sua purificazione, identificazione del gene coinvolto e infine alla sintesi dell'eritropoietina ricombinante umana e dei suoi analoghi "long-acting". Oggi la terapia con gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), spesso in associazione alla terapia marziale, rappresenta lo standard di cura dei pazienti con malattia renale cronica e anemia. Recentemente agli ESA si sono aggiuntigli inibitori della HIF-PHD. Purtroppo, entrambe le categorie di farmaci, seppur efficaci e ben tollerati nella maggior parte dei casi, possono essere associati ad un possibile aumento del rischio cardiovascolare e trombotico, soprattutto in particolari categorie di pazienti. Per tale motivo, la scelta della terapia con ESA e HIF-PHD deve essere personalizzata sia in termine di target di emoglobina, che di tipo di molecola che in termini di dosaggi da usare.

PAROLE CHIAVE: anemia, malattia renale cronica, eritropoietina, agenti stimolanti l'eritropoiesi malattia cardiovascolare, inibitori della HIF-PHD

Introduzione

L'anemia è una complicanza frequente della malattia renale cronica (MRC). Essa è una condizione multifattoriale, determinata principalmente da una carenza relativa di eritropoietina dai reni malati rispetto al grado di anemia. Oltre a ciò, è spesso presente una carenza marziale, relativa o assoluta, e uno stato infiammatorio cronico che contribuisce a un ridotto assorbimento intestinale di ferro e al sequestro dei depositi marziali e a una ridotta sensibilità del midollo osseo allo stimolo eritropoietico, sia esso endogeno o esogeno. Infine, diversi dati in letteratura hanno evidenziato la presenza di una ridotta sopravvivenza eritrocitaria, il contributo negativo di un aumento dello stress ossidativo, dell'iperparatiroidismo secondario, se di grado severo e dell'accumulo di tossine uremiche aggravato dai pazienti in dialisi da una dose dialitica insufficiente. Inoltre, nei pazienti in emodialisi, contribuiscono alla carenza marziale le perdite di sangue che rimane sequestrato nelle linee e filtri di dialisi dopo la reinfusione al termine della seduta dialitica. Infine, sono da considerare i frequenti prelievi ematici, le aumentate perdite gastro-intestinali, molto frequenti e spesso occulte nei pazienti con MRC, specialmente in emodialisi, la frequente malnutrizione, spesso severa, la carenza di folati e vitamina B12 e le frequenti neoplasie.

La comparsa di anemia è influenzata dalla severità della MRC; si stima che circa l'80% dei pazienti in dialisi ne sia affetto, con la conseguente necessità di ricevere una terapia con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) e/o ferro.

Si parla di anemia quando i valori di emoglobina (Hb) scendono al di sotto del limite di normalità definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. In particolare, nei pazienti con MRC si parla di anemia nei soggetti con concentrazione di Hb <13.0 g/dL negli uomini e <12.0 g/dL nelle donne [1].

In ambito nefrologico è ancora oggetto di dibattito quando e se l'anemia non di grado severo debba essere trattata. I dati di numerosi studi osservazionali hanno evidenziato con chiarezza che i pazienti con valori di Hb normali in assenza di terapia hanno la prognosi migliore. D'altra parte, una lieve anemia nella MRC viene considerata quasi parafisiologica e in parte protettiva dal rischio di trombotici o eventi cardiovascolari. Al contrario, la presenza di anemia severa si associa ad un aumento della mortalità cardiovascolare o da tutte le cause, del rischio di ospedalizzazione e della necessità di dovere ricorrere a emotrasfusioni. Sappiamo inoltre che l'anemia, quando severa, può peggiorare in modo significativo la qualità della vita e contribuire alla comparsa di cardiopatia.

Oggi gli ESA e la terapia marziale rappresentano il "gold standard" della terapia dell'anemia nella MRC. Ad esse si sono aggiunti solo da poco tempo gli inibitori della HIF-PHD [2]. Quest'ultimi si differenziano dagli ESA perché stimolano la produzione dell'eritropoietina endogena, sono somministrati per via orale e non parenterale, non necessitano della conservazione in frigorifero, potrebbero essere più efficaci nei pazienti infiammati e, infine, potrebbero aumentare l'assorbimento del ferro e la sua disponibilità dai siti di deposito.

La scoperta dell'eritropoietina

La storia dell'eritropoietina ha origine agli inizi del secolo scorso (1905), quando Carnot e Deflandre ipotizzarono l'esistenza di un fattore umorale, capace di regolare la sintesi dei globuli rossi. Trent'anni dopo (1936), Hjort dimostrò e confermò l'esistenza di questo fattore.

Negli anni '50, Erslev dimostrò che la trasfusione di grandi quantità di plasma da ratti anemici in ratti normali determinava un aumento significativo dei reticolociti e, a seguire, dell'ematocrito [3]. L'EPO umana è stata infine purificata per la prima volta nel 1977 dalle urine di un paziente affetto da anemia aplastica [4]; il suo gene è stato poi clonato nel 1984 con la tecnica del DNA ricombinante

[5, 6]. Veniva presto notato che l'eritropoietina ottenuta dal lievito o da *Escherichia coli* aveva una debole attività o era inefficace, mentre quella prodotta dal criceto cinese aveva un'attività nettamente superiore, a causa di differenti pattern di glicosilazione. Fu proprio quest'ultima modalità che venne scelta per lo sviluppo clinico dell'eritropoietina ricombinante umana (HuEPO) per la cura dell'anemia.

L'introduzione della rHuEPO nella pratica clinica alla fine degli anni '80 ha rappresentato un'importante svolta nel trattamento dell'anemia dei pazienti con MRC. L'epoetina alfa, la prima a essere stata introdotta, è una glicoproteina di 34000 dalton, composta, come l'ormone nativo, da 165 aminoacidi. La parte proteica rappresenta il 60% del peso della molecola, mentre la componente polisaccaridica ne rappresenta il 40%. Sono inoltre presenti siti di glicosilazione che determinano una struttura globulare compatta contenente quattro alfa eliche.

Dagli albori della terapia con eritropoietina alla ricerca del target di emoglobina ottimale

Negli anni '60 i pazienti con MRC si presentavano con sintomi di estrema stanchezza, dovuti alla severa anemia, associata ad una progressiva ritenzione di tossine uremiche. In quegli anni, il trattamento dell'anemia risultava complicato e molto insoddisfacente, ed erano spesso necessarie ripetute trasfusioni per consentire una correzione dell'anemia che, tuttavia, era solo in grado di consentire una sopravvivenza, ma era associata ad una pessima qualità di vita. Inoltre, le necessarie periodiche trasfusioni comportavano un elevato rischio di trasmissione di un'epatite allora sconosciuta, definita "non A-non B" (oggi chiamata C) e causavano enorme accumulo di ferro nel reticolo-endotelio, fegato compreso. Il ferro accumulato doveva a sua volta essere rimosso, per evitare i danni d'organo da eccessivo accumulo. Tuttavia, i chelanti del ferro, a base di desferriossamina, erano gravati da serie complicanze come la mucoviscidosi.

La pubblicazione del lavoro di Eschbach quasi 40 anni fa [7], relativo al trattamento dell'anemia con gli ESA, ha rivoluzionato la qualità della vita dei pazienti con MRC. Si può quindi immaginare l'enorme entusiasmo con cui fu accolta da medici, infermieri e poi soprattutto dai pazienti, la possibilità di poter utilizzare l'eritropoietina ricombinante per il trattamento dell'anemia renale, in una prima fase per i soli pazienti in dialisi, ma successivamente anche per i pazienti in terapia conservativa. Pazienti che a malapena sopravvivevano con livelli di Hb anche inferiori a 5 g/dl, con una stanchezza indicibile e con innumerevoli sintomi, allora attribuiti all'intossicazione uremica, tornavano a vivere, vedendo sparire, o almeno drasticamente ridursi molti dei loro sintomi. Un'iniezione di eritropoietina nelle linee dei filtri di dialisi, 3 volte alla settimana, bastava a procurare ai pazienti un recupero di relativo benessere, comunque incomparabile rispetto alla situazione clinica precedente.

Un'intuizione ad utilizzare la somministrazione sottocute del farmaco anziché endovenosa, facilitò l'estensione dell'uso del farmaco anche ai pazienti in terapia conservativa, in dialisi peritoneale e successivamente anche ai trapiantati di rene, qualora la loro funzione renale si fosse deteriorata. La somministrazione sottocute evidenziò anche un altro vantaggio, per via di una più bassa concentrazione ematica dell'eritropoietina (alti dosaggi, come noto, sono potenzialmente associati a danneggiamento dell'endotelio dei vasi sanguigni) ed una più prolungata persistenza in circolo, consentendo la riduzione della frequenza di somministrazione a due ed anche una sola volta alla settimana, oltretutto con un risparmio del 30% della dose [8]. Tutto questo ha portato ad un radicale cambio di paradigma rispetto a quanto si era fatto sino ad allora. Era, infatti, necessaria una contemporanea somministrazione di ferro, non solo per la nota frequente carenza di ferro nei pazienti con MRC che non ricevevano più trasfusioni, perché non più necessarie, ma anche per la necessità di avere ferro sufficiente per produrre un'ulteriore quantità di globuli rossi per mantenere gli adeguati livelli di Hb, consentiti dal trattamento con eritropoietina.

Tale era l'entusiasmo dei nefrologi nel poter finalmente correggere efficacemente la grave anemia dei loro pazienti, che si arrivò ad una correzione troppo rapida ed eccessiva dei valori di Hb, con conseguenti complicanze, come un aumento dei valori pressori sino a severe crisi ipertensive e, a volte, convulsioni. Oggi si usa più cautela rispetto a quegli anni e i rialzi pressori sono spesso impercettibili, in quanto la correzione dell'anemia inizia gradualmente ed a livelli di Hb solitamente non inferiori a 10 g/dL, per raggiungere e mantenere un target di 10-12 g/dL, come suggerito dal "position statement" pubblicato sull'argomento dalla European Renal Best Practice (ERBP) [9].

Non c'è dubbio quindi che gli ESA siano farmaci efficaci, in grado di correggere l'anemia e mantenere adeguati livelli di Hb nella maggioranza dei pazienti con CKD, migliorando il loro senso di fatica e, più in generale, la loro qualità di vita, riducendo drasticamente la necessità trasfusionale, vantaggio non da poco, anche in previsione di un eventuale successivo trapianto. Inoltre, gli studi osservazionali hanno evidenziato una chiara associazione positiva tra livelli di Hb e sopravvivenza, suggerendo l'esecuzione di trial randomizzati, con l'intento di dimostrare i vantaggi di una completa normalizzazione dei livelli di Hb. Ma i risultati hanno deluso le notevoli aspettative. Un trial randomizzato con pazienti in dialisi [10] e ben tre trial randomizzati con pazienti in fase conservativa [11-13], tra cui molti diabetici (20% nel CREATE [11], 50% nel CHOIR [12] e 100% nel TREAT [13]), hanno complessivamente dimostrato che l'uso degli ESA, con l'intento di raggiungere livelli di Hb più elevati rispetto alla pratica clinica di allora, poteva avere un effetto neutro o addirittura aumentare il rischio di morte o eventi cardiovascolari.

Molto interessante è stata l'osservazione che l'aumento del rischio di complicanze si verificava soprattutto nei pazienti che non erano in grado di raggiungere i target di Hb prefissati dai trial, indipendentemente dal fatto che fosse il target più alto o più basso, nonostante (o forse anche per questo) l'uso di dosaggi elevati di ESA per cercare di raggiungere i target. È stato quindi ipotizzato che l'ipo-responsività agli ESA e, di conseguenza l'uso di dosi elevate di ESA, fossero fattori prognostici negativi più significativi rispetto al raggiungimento di valori di Hb più elevati [14, 15]. Preoccupante era anche il rischio d'insorgenza di neoplasia o la progressione di un'eventuale neoplasia già in essere [13]. D'altra parte, cercare di raggiungere valori di Hb più elevati non aveva prodotto un chiaro e clinicamente significativo miglioramento della qualità della vita (anche se una rianalisi dei dati dello studio TREAT ha mostrato un significativo miglioramento [16]). Di conseguenza le linee-guida internazionali (KDIGO [1], ERBP [9], NICE [17], KDOQI [18] e CARI [19]) sono state tutte concordi nel suggerire un approccio cauto, bilanciando i pro e i contro del trattamento in modo personalizzato e correggendo solo parzialmente l'anemia con gli ESA. In Europa si suggerisce un valore target di Hb compreso tra 10 g/dL e 12 g/dL [9], mentre le linee-guida KDIGO [1] e KDOQI [18] hanno un atteggiamento più conservativo, suggerendo valori di Hb <10 g/dL per iniziare il trattamento con ESA e la sospensione della terapia nei pazienti in fase conservativa o in dialisi la cui Hb superi 11,5 g/dL. Vi è, comunque, comune accordo che non si debba intenzionalmente cercare di raggiungere intenzionalmente valori di Hb >13 g/dL.

Nel valutare le scelte non uniformi dei target di Hb, vale la pena ricordare che la pubblicazione di questi trial è stata contemporanea al cambiamento della politica di rimborso del trattamento dialitico negli Stati Uniti, applicando il "bundle" (tutto incluso). Il rimborso dell'ESA è ora incluso nella tariffa forfettaria per il rimborso del costo del trattamento del paziente con CKD in dialisi, provocando una possibile influenza economica sulle indicazioni al trattamento, dosi da usare e target da raggiungere. L'introduzione del "bundle" ha fatto sì che trattare il paziente con ESA si traducesse in una perdita economica per la struttura, a causa del costo del farmaco, senza rimborso aggiuntivo.

Indicazioni attuali alla terapia con ESA sull'inizio della terapia

Il trattamento con ESA deve essere avviato dopo avere appurato la presenza di adeguate riserve marziali, vitaminiche ed esclusa la presenza di sanguinamenti attivi o altre cause di anemia potenzialmente curabili.

Il timing ottimale su quando iniziare la terapia con ESA è un argomento ancora controverso, come confermato dal fatto che le diverse linee guida-position papers danno indicazioni tra loro diverse.

Le linee guida KDIGO del 2012 sconsigliano di iniziare il trattamento con ESA in pazienti con MRC di stadio V per valori superiori a 10 g/dL, senza indicare una soglia oltre la quale si debba iniziare necessariamente la terapia con ESA. Per i pazienti in dialisi viene consigliato d'iniziare la terapia con ESA per valori di Hb compresi tra 9 e 10 g/dL.

L'anno successivo è stato pubblicato il position paper dell'ERBP, che si discosta dalle Linee Guida KDIGO in alcuni punti. In particolare, viene consigliato in generale d'iniziare la terapia con ESA nei pazienti con valori di Hb <10 g/dL. Veniva inoltre consigliato di tenere in considerazione il tasso di caduta della concentrazione di Hb, la precedente risposta alla terapia con ferro, il rischio di dover ricorrere a una trasfusione, i rischi correlati alla terapia con ESA e alla presenza di sintomi attribuibili all'anemia. Come nelle KDIGO, nel caso dei pazienti in emodialisi le ERBP consigliano di iniziare la terapia con ESA in caso di valori di Hb compresi tra 9 e 10 g/dL.

Sempre nel 2013 le linee guida KDOQI e della società canadese di nefrologia hanno fornito i medesimi valori come cut-off per cominciare la terapia con ESA.

Il gruppo di lavoro del National Institute for Health and care excellence (NICE) suggeriscono di iniziare il trattamento con ESA a valori di Hb <11 g/dL indifferentemente dalla classe di MRC o se fosse in terapia conservativa o in dialisi.

Nel 2025 sarà probabilmente disponibile la versione aggiornata delle linee guida KDIGO sulla terapia dell'anemia. Non si prevedono modifiche sostanziali su quando iniziare la terapia con ESA o sul target di Hb a cui mantenere i pazienti durante la terapia, ma ci saranno indicazioni relative agli HIF-PHD inibitori.

L'eritropoietina ricombinante umana, i suoi biosimilari e le molecole long-acting

L'epoetina alfa e l'epoetina beta sono praticamente uguali all'eritropoietina endogena, di cui conservano la medesima struttura aminoacidica, mentre differiscono minimamente nella componente glucidica. Per la loro relativamente breve emivita (8 ore se somministrate endovena, 24 ore se somministrate per via sottocutanea), vengono definite "short-acting". Dai primi studi di registrazione, inizialmente il loro uso era raccomandato con somministrazioni trisettimanali, soprattutto se in fase di correzione. Si è poi visto che, in realtà, possono essere somministrati anche in modo più dilazionato, fino a una volta al mese, soprattutto nei pazienti con basse necessità di dosaggio. Tuttavia, la frequenza dilazionata viene ottenuta spesso a prezzo di un aumento della dose somministrata e di escursioni al di sopra ma anche al di sotto della zona ottimale di stimolo alla produzione di Hb (aumentato rischio cardiovascolare legato alle elevate concentrazioni ematiche e, all'opposto, apoptosi dei globuli rossi quando si scende al disotto di determinati livelli di concentrazione ematica).

Dopo l'immissione in commercio delle prime due epoetine, la ricerca scientifica ha cercato di modificare la struttura dell'eritropoietina, per migliorarne la farmacocinetica e la farmacodinamica, e poterne quindi dilazionare la frequenza di somministrazione. La prima molecola "long-acting" ottenuta, in ordine cronologico, è la darbepoietina alfa. Essa si differenzia dall'eritropoietina

ricombinante umana nella struttura aminoacidica per due sostituzioni; ciò permette alla molecola di avere due ulteriori catene di carboidrati attaccate con legame azotato, che ne modificano la struttura tridimensionale e ne aumentano il peso molecolare. La molecola ottenuta ha una ridotta affinità recettoriale rispetto all'eritropoietina, ma un'emivita più lunga (24 ore per via endovenosa, 48 ore per via sottocutanea, ma sono riportate in letteratura anche durate maggiori) [20]. Può essere quindi somministrata con frequenza monosettimanale, fino ad arrivare a quella mensile, senza le problematiche evidenziate per le eritropoietine "short-acting".

La seconda molecola "long-acting" è il metossipolietilene glicol epoetina beta, ottenuta mediante pegilazione con legame covalente [21]. La molecola ha un peso molecolare ancora più elevato della darbepoetina alfa, un maggior ingombro sterico, una minore affinità recettoriale e un'emivita ancora più lunga (tra le 100 e le 130 ore, sia per via sottocutanea che endovenosa). Viene somministrata con frequenza mensile. Come per la darbepoetina alfa, e differenziandosi dalle molecole "short-acting", se somministrata per via endovenosa, non comporta la necessità di aumentare la dose rispetto alla somministrazione endovenosa. Inoltre, le molecole "long-acting" si differenziano da quelle "short-acting" per una maggiore stabilità a temperatura ambiente e quindi possono essere conservate anche per giorni fuori dal frigorifero prima di essere somministrate, se la temperatura ambiente è ottimale. Come per l'insulina, ciò può avvenire una sola volta. Come per gli "short-acting", le molecole "long-acting" necessitano quindi di una stretta catena del freddo, partendo dai siti produttivi, passando al trasporto e poi all'immagazzinamento della catena distributiva, fino ai luoghi dove il farmaco viene conservato prima della somministrazione.

Circa 10 anni fa, è entrata in commercio negli Stati Uniti, per brevissimo tempo, un'altra molecola "long-acting", la peginesatide. Essa si differenzia dagli altri ESA perché non è ottenuta con la tecnica del DNA ricombinante, dato che è una molecola di sintesi. Si tratta di un piccolo peptide, in grado di essere riconosciuto dal recettore dell'eritropoietina e determinarne l'attivazione, a cui è stata aggiunta una catena di carboidrati mediante pegilazione, per aumentarne l'emivita e renderlo utilizzabile in ambito clinico [22]. Il farmaco era estremamente interessante, perché aveva le caratteristiche delle molecole "long-acting", ma con un processo produttivo molto più semplice ed economico, senza necessità di essere conservato in frigorifero e con un prezzo finale di vendita negli Stati Uniti persino inferiore o simile a quello dei biosimilari. Purtroppo, il farmaco è stato ritirato dal commercio solo dopo qualche mese a seguito di alcune severe reazioni allergiche, anche mortali [23]. Inoltre, nei pazienti con MRC in fase conservativa i pazienti randomizzati a peginesatide avevano avuto un rischio aumentato di raggiungere endpoint cardiovascolari (in particolare morte, angina instabile e aritmie) rispetto a quelli assegnati al trattamento con darbepoetina alfa [24]. In epoca recente, lo sviluppo clinico del farmaco è stato ripreso da una compagnia cinese [25].

In generale, la terapia con ESA è costosa. Al termine della durata del brevetto prima dell'epoetina alfa, poi dell'epoetina beta e della darbepoetina alfa, sono stati sviluppati diversi biosimilari di queste molecole, con il fine ultimo di potere abbassare i costi della terapia. Questo ha comportato a sua volta una riduzione del prezzo di vendita anche delle molecole "originator", con un risparmio economico significativo. Allo scadere del brevetto, infatti, la struttura della molecola viene resa nota e quindi copiabile. Al contrario, il processo produttivo resta esclusivo dello sviluppatore del farmaco. Ne consegue che i produttori di biosimilari hanno dovuto sviluppare a loro volta i processi produttivi delle molecole, che in quanto biosimilari e non farmaci generici, hanno caratteristiche simili, ma non identiche alla molecola "originator". In Europa e negli Stati Uniti la "European Medicine Agency (EMA) e la "Food and Drug Administration" (FDA) hanno sviluppato una precisa e stretta regolamentazione per lo sviluppo ed immissione in commercio dei farmaci biosimilari (definizione riservata dall'EMA ai farmaci approvati, mentre quelli non approvati sono definite copie), garantendo un profilo di sicurezza ed efficacia accettabili e stabilendo un range massimo di

variabilità rispetto alla molecola “originator” [26]. Tuttavia, proprio perché il processo produttivo non è identico a quello del suo “originator”, piccole differenze possono portare alla produzione di lotti con efficacia diversa (sia maggiore che minore) o con una maggiore immunogenicità, con conseguente rischio di sviluppare una rara complicanza della terapia con ESA, l’aplasia midollare della serie rossa. Tale complicanza, non esclusiva dei biosimilari, ma descritta anche per gli “originator”, è stata principalmente riportata quando il farmaco viene somministrato per via sottocutanea [27]. Al contrario, il rischio di sviluppare aplasia midollare della serie rossa dopo somministrazione endovenosa è praticamente nullo. In generale quindi, è preferibile evitare di sostituire la molecola di ESA in corso di terapia con somministrazione sottocutanea, se non in presenza di motivazioni cliniche rilevanti. Al contrario il passaggio da una molecola ad un’altra risulta essere una pratica meno rischiosa, e ormai diffusa in ambito clinico, nei pazienti che ricevono il farmaco per via endovenosa (ad esempio quando iniziano il trattamento emodialitico sostitutivo) [28].

Pur se con differente affinità recettoriale ed emivita, tutti gli ESA hanno il medesimo meccanismo d’azione, riconoscendo tutti il recettore dell’eritropoietina e determinandone l’attivazione. Tuttavia, proprio le differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche delle molecole potrebbero comportare sottili differenze nella modalità di attivazione del recettore, che potrebbero portare all’attivazione di diverse cascate enzimatiche [29]. Inoltre, i diversi picchi ematici di eritropoietina potrebbero comportare l’attivazione del recettore dell’eritropoietina su tessuti diversi, con differenti effetti pleiotropici (sia positivi che negativi). I nefrologi si sono concentrati per quasi due decenni sull’individuazione del target migliore di Hb a cui mirare con la terapia con ESA e hanno considerato solo in modo marginale la possibilità che le diverse molecole di ESA potessero avere un profilo di sicurezza tra loro differente. Peraltro, alcuni studi e metanalisi non avevano evidenziato segnali di rischio in tal senso [30]. Tuttavia, uno studio osservazionale giapponese di registro, su circa 200.000 pazienti, ha riportato un aumento del rischio di morte per ogni causa e per cause cardiovascolari nei pazienti trattati con molecole “long-acting” rispetto a quelle “short-acting” [31]. Questo era particolarmente vero nei soggetti trattati con elevate dosi di ESA. Lo studio però presentava una serie di bias che ne complicano l’interpretazione. In particolare, per motivi di rimborsabilità, i pazienti con elevati necessità di dose di ESA short acting (9.000 U.I./settimana) erano obbligatoriamente (autorità regolatorie giapponesi) passati a long acting. Inoltre, una quota importante di pazienti era stata esclusa dall’analisi per assenza di informazioni sulla terapia in corso con eritropoietina [31].

Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti dallo studio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), ma per il solo Giappone, ovviamente, essendo il database lo stesso. Al contrario, il rischio di morte era sovrapponibile, o addirittura inferiore, tra le molecole “short-acting” e “long-acting” nei pazienti americani ed europei.

Anche uno studio randomizzato, effettuato per fine registrativi di farmacovigilanza su una popolazione mista di pazienti in dialisi e non, non ha dimostrato differenze nel rischio di sviluppare eventi cardiovascolari o morte tra il trattamento con metossipoli-etilene glicol epoetina beta o altri ESA [32]. Dati opposti sono stati ottenuti da un altro studio osservazionale italiano, effettuato in pazienti con MRC in fase conservativa, con evidenza di un possibile aumento del rischio di morte e rischio di dialisi nei trattati con molecole “short-acting” ad alto dosaggio [33].

Recentemente, un’analisi di circa 60.000 pazienti emodializzati con Medicare negli Stati Uniti ha mostrato, come lo studio italiano sopracitato, un aumento del rischio di morte in chi riceveva le molecole “short-acting” rispetto alle “long-acting”, senza nessuna differenza sul rischio di endpoint cardiovascolari maggiori (MACE) [34].

Complessivamente, come anche dimostrato da una recente metanalisi, l'utilizzo delle singole molecole di ESA non sembra avere relazione con il rischio di morte ed eventi cardiovascolari se vengono rispettate le frequenze di somministrazione autorizzate [35]; i dati disponibili a supporto di possibili differenze sembrano essere influenzati principalmente da bias prescrittivi.

Le ombre della terapia con gli agenti stimolanti l'eritropoiesi

La terapia con ESA è, ormai da decenni, largamente diffusa nel mondo per la cura dell'anemia nei pazienti con MRC. Il farmaco si è dimostrato nel tempo relativamente sicuro e ben tollerato, anche grazie all'acquisizione da parte dei clinici di una maggiore esperienza nell'utilizzo di queste molecole.

Il recettore per l'eritropoietina umana, quando attivato dall'ormone, viene internalizzato, subisce un processo di degradazione dell'eritropoietina ad esso legato e viene nuovamente reso disponibile in superficie per un nuovo legame, evitando la saturazione dei recettori in superficie. Questa particolare cinetica è condizionata dalla concentrazione dell'ormone, rendendo possibile un'attivazione massiccia in caso di anemia severa [36]. Al contrario, però, manca un sistema di protezione in caso di utilizzo dell'eritropoietina esogena, soprattutto quando utilizzata ad alte dosi.

È noto che il recettore dell'eritropoietina è presente in diversi tessuti, tra cui il sistema nervoso centrale, l'endotelio, i cardiomiociti e le cellule lisce muscolari. Negli anni sono stati ipotizzati numerosi effetti pleiotropici, una parte di questi protettivi sia a livello cardiaco [37, 38] che neurologico [39-41].

D'altro canto, diversi dati sperimentali sono a supporto di una possibile azione dell'eritropoietina, soprattutto se somministrata ad alte dosi, nell'accentuare il rischio di trombosi ed eventi cardiovascolari, in modo indipendente dal solo aumento della viscosità ematica dato dalla correzione dell'anemia. Ad esempio, nelle cellule endoteliali, l'eritropoietina potrebbe avere un'azione di attivazione endoteliale, aumento dell'angiogenesi e produzione di endotelina 1 [42, 43]. Il meccanismo potrebbe essere accentuato dalla presenza di ischemia [44]. Il recettore dell'eritropoietina è espresso anche sui megacariociti, dove potrebbe accelerarne sia la maturazione e l'attività pro-trombotica [45]. È ancora oggi controverso come e in quale misura queste evidenze sperimentali possano contribuire ad un aumentato rischio cardiovascolare e trombotico nei pazienti trattati con ESA. Sebbene i primi studi effettuati con gli ESA non fossero finalizzati a dimostrare un effetto cardiovascolare, non hanno messo in luce un aumentato rischio di morte rispetto a placebo per valori di Hb intorno ai 10 g/dL [46]. Al contrario, la correzione dell'anemia severa comporta vantaggi in termini di miglioramento della qualità della vita, riduzione della necessità di emotrasfusioni e riduzione della massa ventricolare sinistra [47].

L'utilizzo degli ESA negli anni '90 e 2000 in trial randomizzati, come trattato nella precedente sezione sul target ottimale di Hb a cui mirare con la terapia, ha invece messo in luce con chiarezza un aumentato rischio cardiovascolare e trombotico nei pazienti trattati con ESA a target di Hb prossimi alla normalizzazione. Risultano essere a particolare rischio di complicanze i pazienti affetti da diabete, con precedenti eventi cardiovascolari, o affetti da arteriopatia agli arti inferiori. È inoltre emerso che la presenza d'infiammazione e d'iporesponsività alla terapia con ESA possano rappresentare ulteriori ed importanti fattori di rischio per le complicanze trombotiche e cardiovascolari in corso di terapia [48-50].

Un'altra ombra della terapia con ESA riguarda un possibile effetto pro-oncogenico. Tale preoccupazione nasce in primis dal fatto che l'eritropoietina è un fattore di crescita. Oltre a ciò, negli anni la ricerca di base ha dimostrato l'espressione del recettore dell'eritropoietina nelle cellule tumorali; restano però ancora dubbi sull'entità della loro attivazione, soprattutto in corso di terapia

con ESA, e il loro ruolo prognostico [51]. Inoltre, l'eritropoietina potrebbe avere un'azione sul "vascular endothelial growth factor" [52], contribuendo all'angiogenesi, con effetto di aumento della rapidità di crescita del tumore e della sua diffusione a distanza.

L'interpretazione dei dati sperimentali è resa ulteriormente complicata dal fatto che l'espressione del recettore dell'eritropoietina è influenzata dal tipo di tumore.

Infine, la terapia con ESA ha verosimilmente un effetto protrombotico, che potenzierebbe quello già di per sé aumentato dei pazienti oncologici [53].

Negli anni 2000 diversi trial randomizzati e metanalisi hanno evidenziato una possibile riduzione della sopravvivenza [54] o un aumento della crescita tumorale per alcuni tumori solidi in pazienti anemici trattati con ESA con un target di Hb prossimo alla normalità. Altre metanalisi non hanno confermato il dato [55, 56]. Sulla scorta di queste esperienze, oggi nei pazienti oncologici la terapia con ESA è riservata solo ai pazienti sottoposti a chemioterapia, mirando a target di Hb più bassi [57, 58].

I dati in letteratura su un possibile effetto prooncologici degli ESA nei pazienti con MRC sono limitati e poco conclusivi [13, 59]. La loro interpretazione è ulteriormente complicata dal fatto che la MRC di per sé è associata ad un aumento della prevalenza di neoplasie, in parte a causa di una riduzione delle difese immunitarie nei pazienti uremici [60]. A titolo precauzionale, è consigliato di soppesare il rischio beneficio nel singolo paziente oncologico con MRC di un'eventuale terapia con ESA, soprassedendo, ove possibile, nei pazienti dove si prevede una possibile cura della malattia oncologica [61].

Alternative terapeutiche e prospettive future

Da un paio di anni sono diventati disponibili nuove molecole per la cura dell'anemia nei pazienti con malattia renale cronica, gli inibitori delle HIF-PHD (hypoxia inducible factor prolyl hydroxylases). Queste molecole si differenziano dagli ESA perché agiscono andando a stimolare l'eritropoietina endogena, dimostrandosi efficaci anche nelle fasi più avanzate della MRC, fino ai pazienti anefrici. Date le ombre sui possibili rischi cardiovascolari degli ESA, gli enti regolatori (EMA e FDA) hanno imposto per la loro registrazione l'esecuzione di diversi trial randomizzati di fase 3, finalizzati non solo a dimostrare l'efficacia delle molecole (superiorità rispetto al placebo o non inferiorità rispetto agli altri ESA), ma anche a garantirne la sicurezza, soprattutto dal punto di vista cardiovascolare. A tale scopo sono stati arruolati nel mondo decine di migliaia di pazienti.

Delle sei molecole oggi disponibili nel mondo, tre sono state sviluppate solo in India o Estremo Oriente (molidustat, desidustat, enarodustat) e non sono quindi disponibili per uso clinico negli Stati Uniti o Europa. Le altre tre molecole (roxadustat, vadadustat, daprodustat) hanno avuto destini diversi in termini di approvazione e successiva commercializzazione in Europa e Stati Uniti, principalmente sulla base dei diversi risultati dei singoli trial clinici e di alcuni segnali di possibile aumento degli eventi cardiovascolari o delle trombosi emersi da analisi secondarie. Ad oggi, il roxadustat è in commercio in Europa sia per i pazienti in dialisi che per quelli in fase conservativa. Il vadadustat è approvato e in fase di commercializzazione in Europa e Stati Uniti solo per i pazienti in dialisi prevalenti. Analogamente, il daprodustat è stato approvato solo per i pazienti in dialisi da entrambi gli enti regolatori, ma non è stato commercializzato in Europa per una scelta aziendale.

Nonostante le aspettative verso questa nuova classe di farmaci fossero molte, soprattutto in termini di un miglior profilo di sicurezza cardiovascolare rispetto agli ESA, i risultati dei trials non hanno confermato l'ipotesi iniziale, ponendoli solo come una possibile alternativa terapeutica agli ESA, con un profilo di sicurezza a questi sovrapponibili nella maggior parte dei casi [62-64].

Dal punto di vista pratico, gli inibitori delle HIF-PHD si differenziano dagli ESA perché vengono somministrati per via orale e perché sono conservati a temperatura ambiente. Inoltre, grazie alla loro azione di stimolazione del sistema HIF, potrebbero aumentare l'assorbimento e la disponibilità del ferro ed essere più efficaci nei pazienti infiammati iporesponsivi agli ESA [65, 66].

Dal punto di vista delle prospettive future, dopo anni di intensa ricerca e sviluppo clinico per gli HIF-PHD inibitori, il panorama scientifico nel campo della terapia dell'anemia nei pazienti con MRC ha subito un notevole rallentamento, sia in termini di finanziamenti che di numero di nuove molecole innovative in sviluppo [67]. Ad oggi la strategia più promettente, e con maggiori possibilità di entrare nel breve-medio termine in commercio, sembra essere quella che va ad agire su alcune interleuchine, riducendo l'infiammazione e quindi migliorando gli outcome cardiovascolari. L'effetto antinfiammatorio comporta anche il miglioramento dell'anemia e/o la risposta agli ESA [68].

Conclusioni

La terapia con ESA, e in epoca recente con gli HIF-PHD inibitori, rappresentano una rivoluzione scientifica che ha permesso il trattamento dell'anemia sintomatica in milioni di persone nel mondo. Purtroppo, entrambe le categorie di farmaci, seppur efficaci e ben tollerati nella maggior parte dei casi, possono essere associati ad un possibile aumento del rischio cardiovascolare e trombotico, soprattutto in particolari categorie di pazienti.

Per tale motivo, la scelta della terapia con ESA o HIF-PHD inibitore deve essere personalizzata il più possibile, sia in termine di target di Hb, che di tipo di molecola che in termini di dosaggi da usare.

BIBLIOGRAFIA

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:279-335.
2. Locatelli F, Del Vecchio L, Esposito C, et al. Consensus commentary and position of the Italian Society of Nephrology on KDIGO controversies conference on novel anemia therapies in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2024;37(3):753-767. doi: 10.1007/s40620-024-01937-4. Epub 2024 May 6. PMID: 38705934; PMCID: PMC11150321.
3. Erslev A. Humoral regulation of red cell production. 1953;8(4):349-57. PMID: 13032205.
4. Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem*. 1977 Aug 10;252(15):5558-64. PMID: 18467.
5. Lin FK, Suggs S, Lin CH, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(22):7580-4. doi: 10.1073/pnas.82.22.7580. PMID: 3865178; PMCID: PMC391376.
6. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature*. 1985;313(6005):806-10. doi: 10.1038/313806a0. PMID: 3838366.
7. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med*. 1989 Dec 15;111(12):992-1000. doi: 10.7326/0003-4819-111-12-992. PMID: 2688507.
8. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002 Sep;40(3):439-46. doi: 10.1053/ajkd.2002.34881. PMID: 12200793.
9. Locatelli F, Bárány P, Covic A, et al.; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jun;28(6):1346-59. doi: 10.1093/ndt/gft033. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23585588.
10. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998 Aug 27;339(9):584-90. doi: 10.1056/NEJM199808273390903. PMID: 9718377.
11. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al.; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006 Nov 16;355(20):2071-84. doi: 10.1056/NEJMoa062276. PMID: 17108342.
12. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al.; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006 Nov 16;355(20):2085-98. doi: 10.1056/NEJMoa065485. PMID: 17108343.
13. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al.; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009 Nov 19;361(21):2019-32. doi: 10.1056/NEJMoa0907845. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19880844.
14. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al.; 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 Sep 16;363(12):1146-55. doi: 10.1056/NEJMoa1005109. PMID: 20843249.
15. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int*. 2008 Sep;74(6):791-8. doi: 10.1038/ki.2008.295. Epub 2008 Jul 2. PMID: 18596733; PMCID: PMC2902279.
16. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al.; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009 Nov 19;361(21):2019-32. doi: 10.1056/NEJMoa0907845. Epub 2009 Oct 30. PMID: 19880844.
17. Disponibile su: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203> visionato il 28 agosto 2024.
18. Disponibile su: [http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(13\)00978-5/fulltext](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(13)00978-5/fulltext) visionato il 28 agosto 2024
19. Disponibile su <https://www.cariguideelines.org/guidelines/chronic-kidney-disease/cardiovascular-disease/> visionato il 28 agosto 2024
20. Egrie JC, Dwyer E, Browne JK, Hitz A, Lykos MA. Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp Hematol*. 2003 Apr;31(4):290-9. doi: 10.1016/s0301-472x(03)00006-7. PMID: 12691916.
21. Locatelli F, Reigner B. C.E.R.A.: pharmacodynamics, pharmacokinetics and efficacy in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Oct;16(10):1649-61. doi: 10.1517/13543784.16.10.1649. PMID: 17922628.
22. Verma R, Green JM, Schatz PJ, Wojchowski DM. A dimeric peptide with erythropoiesis-stimulating activity uniquely affects

- erythropoietin receptor ligation and cell surface expression. *Exp Hematol*. 2016 Aug;44(8):765-769.e1. doi: 10.1016/j.exphem.2016.04.015. Epub 2016 May 9. PMID: 27174804; PMCID: PMC4956517.
23. Locatelli F, Del Vecchio L. Peginesatide as a new approach for treating anemia of CKD patient: is it like a falling star? *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Jul;14(10):1277-80. doi: 10.1517/14656566.2013.799139. Epub 2013 May 16. PMID: 23675762.
 24. Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, et al.; PEARL Study Groups. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med*. 2013 Jan 24;368(4):320-32. doi: 10.1056/NEJMoa1203166. PMID: 23343062.
 25. Ping Zhang, Yan Jiang, Chunping Xu, et al. Pegmolesatide for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis: a randomized clinical trial. *eClinicalMedicine* 2023;65:102273.
 26. Minghetti P, Rocco P, Del Vecchio L, Locatelli F. Biosimilars and regulatory authorities. *Nephron Clin Pract*. 2011;117(1):c1-7. doi: 10.1159/000319640. Epub 2010 Aug 3. PMID: 20689318.
 27. Macdougall IC. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): epidemiology, immunogenicity and risks. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 May;20 Suppl 4:i9-15. doi: 10.1093/ndt/gfh1087. PMID: 15827058.
 28. Belleudi V, Trotta F, Addis A, et al.; Italian Biosimilar Network (ItaBioNet). Effectiveness and Safety of Switching Originator and Biosimilar Epoetins in Patients with Chronic Kidney Disease in a Large-Scale Italian Cohort Study. *Drug Saf*. 2019 Dec;42(12):1437-1447. doi: 10.1007/s40264-019-00845-y. PMID: 31228010; PMCID: PMC6858470.
 29. El-Komy MH, Schmidt RL, Widness JA, Veng-Pedersen P. Differential pharmacokinetic analysis of in vivo erythropoietin receptor interaction with erythropoietin and continuous erythropoietin receptor activator in sheep. *Biopharm Drug Dispos* 2011; 32(5): 276-288.
 30. Wilhelm-Leen ER, Winkelmayer WC. Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66(1):69-74.
 31. Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, et al. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(6):1037-1048.
 32. Locatelli F, Hannedouche T, Fishbane S, et al. Cardiovascular safety and all-cause mortality of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta and other erythropoiesis-stimulating agents in anemia of CKD: a randomized noninferiority trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(12):1701-1710.
 33. Minutolo R, Garofalo C, Chiodini P, et al. Types of erythropoiesis-stimulating agents and risk of end-stage kidney disease and death in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(2):267-274.
 34. Desai R, Unigwe I, Riaz M, et al. Comparative Safety of Long-Acting vs. Short-Acting Erythropoiesis-Stimulating Agents Among Patients Undergoing Hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2024 Jul;116(1):217-224. doi: 10.1002/cpt.3271. PMID: 38629679.
 35. Chung EY, Palmer SC, Saglimbene VM, Craig JC, Tonelli M, Strippoli GF. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Feb 13;2(2):CD010590. doi: 10.1002/14651858.CD010590.pub3. PMID: 36791280; PMCID: PMC9924302.
 36. Becker V, Schilling M, Bachmann J, et al. Covering a broad dynamic range: information processing at the erythropoietin receptor. *Science*. 2010;328(5984):1404-1408.
 37. Ruifrok WP, de Boer RA, Westenbrink BD, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Erythropoietin in cardiac disease: new features of an old drug. *Eur J Pharmacol* 2008;585(2-3):270-277.
 38. Klopsch C, Furlani D, Gäbel R, et al. Intracardiac injection of erythropoietin induces stem cell recruitment and improves cardiac functions in a rat myocardial infarction model. *J Cell Mol Med* 2009;13(4):664-679.
 39. Yamada M, Burke C, Colditz P, Johnson DW, Gobe GC. Erythropoietin protects against apoptosis and increases expression of non-neuronal cell markers in the hypoxia-injured developing brain. *J Pathol*. 2011;224(1):101-109.
 40. Cherian L, Goodman JC, Robertson C. Improved cerebrovascular function and reduced histological damage with darbepoetin alfa administration after cortical impact injury in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;337(2):451-456.
 41. Juenemann M, Braun T, Schleicher N, et al. Neuroprotective mechanisms of erythropoietin in a rat stroke model. *Transl Neurosci*. 2020;11(1):48-59.
 42. Ashley RA, Dubuque SH, Dvorak B, Woodward SS, Williams SK, Kling PJ. Erythropoietin stimulates vasculogenesis in neonatal rat mesenteric microvascular endothelial cells. *Pediatr Res*. 2002;51(4):472-478.
 43. Larivière R, Lebel M. Endothelin-1 in chronic renal failure and hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*. 2003;81:607-621.
 44. Beleslin-Cokic BB, Cokic VP, Yu X, Weksler BB, Schechter AN, Noguchi CT. Erythropoietin and hypoxia stimulate erythropoietin receptor and nitric oxide production by endothelial cells. *Blood*. 2004;104:2073-2080.
 45. Fraser JK, Tan AS, Lin FK, Berridge MV. Expression of specific high-affinity binding sites

- for erythropoietin on rat and mouse megakaryocytes. *Exp Hematol.* 1989;17(1):10-16.
46. Strippoli GF, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):3154-3165.
 47. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(4):755-762.
 48. Luo J, Jensen DE, Maroni BJ, Brunelli SM. Spectrum and burden of erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness among contemporary hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(5):763-771.
 49. Kim T, Streja E, Soohoo M, et al. Serum Ferritin Variations and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol.* 2017;46(2):120-130.
 50. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int.* 2008;74(6):791-798.
 51. Zhang Y, Zhu Y, Wang S, Feng YC, Li H. Erythropoietin receptor is a risk factor for prognosis: A potential biomarker in lung adenocarcinoma. *Pathol Res Pract.* 2023;251:154891. doi: 10.1016/j.prp.2023.154891. Epub 2023 Oct 13. PMID: 37844485.
 52. Liu P, Zhou Y, An Q, Song Y, Chen X, Yang GY, Zhu W. Erythropoietin Stimulates Endothelial Progenitor Cells to Induce Endothelialization in an Aneurysm Neck After Coil Embolization by Modulating Vascular Endothelial Growth Factor. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(9):1182-9. doi: 10.5966/sctm.2015-0264. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27352930; PMCID: PMC4996438.
 53. Gao S, Ma JJ, Lu C. Venous thromboembolism risk and erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of cancer-associated anemia: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014 Jan;35(1):603-13. doi: 10.1007/s13277-013-1084-5. PMID: 23959477.
 54. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer—meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;2009(3):CD007303. doi: 10.1002/14651858.CD007303.pub2. PMID: 19588423; PMCID: PMC7208183.
 55. Aapro M, Moebus V, Nitz U, et al. Safety and efficacy outcomes with erythropoiesis-stimulating agents in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):688-695. doi: 10.1093/annonc/mdu579. Epub 2014 Dec 26. PMID: 25542926.
 56. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer.* 2010 Jan 19;102(2):301-15. doi: 10.1038/sj.bjc.6605498. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20051958; PMCID: PMC2816662.
 57. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al.; American Society of Hematology and the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update Committee. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. 2010 Nov 18;116(20):4045-59. doi: 10.1182/blood-2010-08-300541. Epub 2010 Oct 25. PMID: 20974674.
 58. Aapro M, Scherhag A, Burger HU. Effect of treatment with epoetin-beta on survival, tumour progression and thromboembolic events in patients with cancer: an updated meta-analysis of 12 randomised controlled studies including 2301 patients. *Br J Cancer.* 2008 Jul 8;99(1):14-22. doi: 10.1038/sj.bjc.6604408. Epub 2008 Jun 10. PMID: 18542079; PMCID: PMC2453026.
 59. Rashidi A, Garimella PS, Al-Asaad A, Kharadjian T, Torres MN, Thakkar J. Anemia Management in the Cancer Patient With CKD and End-Stage Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2022 Mar;29(2):180-187.e1. doi: 10.1053/j.ackd.2022.03.005. PMID: 35817525.
 60. Volovat SR, Volovat C, Miron I, et al. Oncogenic mechanisms in renal insufficiency. *Clin Kidney J.* 2020 Oct 23;14(2):507-515. doi: 10.1093/ckj/sfaa122. PMID: 33623673; PMCID: PMC7886561.
 61. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Feb;24(2):348-54. doi: 10.1093/ndt/gfn653. Epub 2008 Nov 26. PMID: 19037082.
 62. Zheng Q, Wang Y, Yang H, et al. Cardiac and Kidney Adverse Effects of HIF Prolyl-Hydroxylase Inhibitors for Anemia in Patients With CKD Not Receiving Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2023 Apr;81(4):434-445.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.09.014. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36396085.
 63. Yang J, Xing J, Zhu X, Xie X, Wang L, Zhang X. Effects of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors vs. erythropoiesis-stimulating agents on iron metabolism in non-dialysis-dependent anemic patients with CKD: A network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Mar 16;14:1131516. doi: 10.3389/fendo.2023.1131516. PMID: 37008953; PMCID: PMC10060950.

64. Guimarães MGM, Tapioca FPM, Neves FC, Moura-Neto JA, Passos LCS. Association of Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors with Cardiovascular Events and Death in Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Purif.* 2023;52(7-8):721-728. doi: 10.1159/000531274. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37459846.
65. Ku E, Del Vecchio L, Eckardt KU, et al.; for Conference Participants. Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2023 Oct;104(4):655-680. doi: 10.1016/j.kint.2023.05.009. Epub 2023 May 24. PMID: 37236424.
66. Stoumpos S, Crowe K, Sarafidis P, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors for anaemia in chronic kidney disease: a document by the European Renal Best Practice board of the European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Apr 4:gfae075. doi: 10.1093/ndt/gfae075. Epub ahead of print. PMID: 38573822.
67. Del Vecchio L, Girelli D, Vinchi F, et al. Iron biology. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Apr 24:gfae095. doi: 10.1093/ndt/gfae095. Epub ahead of print. PMID: 38658189.
68. Pergola PE, Davidson M, Jensen C, et al. Effect of Ziltivekimab on Determinants of Hemoglobin in Patients with CKD Stage 3-5: An Analysis of a Randomized Trial (RESCUE). *J Am Soc Nephrol.* 2024 Jan 1;35(1):74-84. doi: 10.1681/ASN.0000000000000245. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38088558; PMCID: PMC10786611.

Inibitori dell'enzima prolil-idrossilasi del fattore inducibile da ipossia: una nuova terapia per l'anemia nei pazienti con insufficienza renale cronica

La gestione dell'anemia e della malattia metabolica dell'osso nella malattia renale cronica

Andrea Stucchi¹, Lorenza Magagnoli^{1,2}, Anila Cara^{1,2}, Mario Cozzolino^{1,2}

1 UO Nefrologia, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, IT

2 Università degli Studi di Milano, Milano, IT

Corrispondenza a:

Andrea Stucchi

UO Nefrologia, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo

Via Antonio di Rudini 8, 20142 Milano, IT

Tel 02.8184.4270

E-mail: andrea.stucchi@asst-santipaolocarlo.it

ABSTRACT

L'anemia è una delle principali complicanze della malattia renale cronica (MRC). La sua prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età e con la progressione della malattia renale. La principale causa di anemia legata alla MRC è rappresentata dalla riduzione della produzione di eritropoietina. L'aumento del rischio cardiovascolare e della mortalità è strettamente associato alla presenza di anemia, incrementando con la severità del quadro anemico, come descritto in numerosi studi. Le principali terapie per il controllo dell'anemia sono state rappresentate fino ad ora dalla supplementazione di ferro, dall'utilizzo di eritropoietina sintetica e dalle emotrasfusioni. Nonostante la disponibilità di terapie adeguate, la prevalenza dell'anemia nella MRC continua ad essere significativa. I farmaci inibitori dell'enzima prolil-idrossilasi del fattore inducibile dall'ipossia (HIF-PHi), sono in grado di mimare una condizione di ipossia e aumentare la produzione di eritropoietina endogena. Gli HIF-PHi rappresentano quindi una importante alternativa terapeutica per il controllo dell'anemia legata alla MRC. Numerosi studi hanno confermato la capacità di HIF-PHi di correggere l'anemia e mantenere l'emoglobina su valori adeguati; inoltre hanno evidenziato altri potenziali benefici fattori pleiotropici sul controllo del colesterolo e sull'omeostasi del ferro. Sono necessari ulteriori studi per confermare la sicurezza del farmaco, soprattutto riguardo a rischio cardiovascolare, trombosi vascolare e stimolo neoplastico. In questo articolo vengono presentati il meccanismo d'azione, gli effetti e le caratteristiche farmacologiche degli HIF-PHi.

PAROLE CHIAVE: anemia, malattia renale cronica, HIF, roxadustat

Introduzione

L'anemia è una delle complicanze della malattia renale cronica (MRC). La sua prevalenza nei pazienti affetti da MRC è il doppio rispetto alla popolazione generale, e aumenta con la progressione della MRC, colpendo fino all'85-95% dei pazienti in dialisi [1-4]. Lo sviluppo di anemia espone i pazienti affetti da MRC a un aumentato rischio di complicanze, tra cui eventi cardiovascolari (CV), mortalità CV e per tutte le cause, progressione della malattia renale e ospedalizzazioni [5-8]. Inoltre, indipendentemente dallo stadio di MRC e dalle comorbidità, i sintomi dell'anemia possono portare a una riduzione delle attività fisiche, sociali e lavorative, e avere un impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti [9, 10].

Per lungo tempo, le principali opzioni terapeutiche per la gestione dell'anemia nella MRC consistevano nella supplementazione di ferro, l'utilizzo di agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), e la terapia trasfusionale [11]. Tuttavia, nonostante la sua prevalenza e le sue significative conseguenze, alcuni studi hanno mostrato che l'anemia è un problema sotto-diagnosticato e sotto-trattato nei pazienti con MRC [4, 12, 13], possibilmente a causa dei costi degli ESA, ai problemi legati alla loro somministrazione per via parenterale, e alle controversie sui livelli target di emoglobina da ottenere con il trattamento [11].

Recentemente, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno approvato l'utilizzo degli inibitori dell'enzima inibitore della prolil-idrossilasi del fattore inducibile da ipossia (HIF-PHi) come alternativa agli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) per il trattamento dell'anemia nella MRC [14]. Ad oggi la classe di farmaci HIF-PHi comprende sei molecole: roxadustat, daprodustat, vadadustat, molidustat, desidustat, ed enarodustat. In Italia, l'unica molecola attualmente disponibile è il roxadustat (Evrenzo®), mentre daprodustat e vadadustat sono tra i medicinali in valutazione da parte di EMA nel 2023 [15]. Questa revisione riassume il meccanismo di azione degli HIF-PHi, i risultati dei principali studi clinici sulla loro sicurezza ed efficacia, e il loro ruolo nella gestione dell'anemia nei pazienti affetti da MRC.

Meccanismo d'azione

Il fattore inducibile dall'ipossia (HIF) è un fattore di trascrizione presente in tutte le cellule del corpo umano e responsabile della risposta adattativa in caso di diminuzione dell'ossigeno disponibile nell'ambiente cellulare. È un eterodimero composto da una subunità α (HIF-1 α o HIF-2 α) altamente inducibile dall'ipossia e una subunità β costitutiva (HIF-1 β) [16]. Tale complesso è regolato da un complesso di enzimi inibitori della idrossilazione prolina (PH) che, in presenza di ossigeno, idrossilano HIF- α indirizzandolo alla degradazione proteasomica. Viceversa, in condizioni di ipossia, l'attività degli enzimi PH viene soppressa e HIF- α sfugge alla degradazione proteasomica, trasloca nel nucleo cellulare e si lega ad HIF-1 β , formando l'eterodimero che attiva la trascrizione dei geni bersaglio [17-19] (Figura 1).

I principali effetti di questa attivazione riguardano l'eritropoiesi e il metabolismo del ferro [20, 21]. Infatti, le cellule renali deputate alla produzione di eritropoietina (EPO) si trovano nell'interstizio peri-tubulare in una zona relativamente ipossica, dove anche lievi diminuzioni del contenuto di ossigeno possono attivare il sistema HIF, con conseguente induzione della trascrizione genica e aumento della sintesi di EPO [22-24]. Oltre ad incrementare i livelli circolanti di EPO, l'attivazione del sistema HIF porta all'aumento dei recettori dell'EPO, con conseguente aumento dell'internalizzazione del ferro da parte dei proeritrociti e promozione della maturazione degli eritrociti [24]. A livello intestinale, l'attivazione del sistema HIF aumenta l'espressione del citocromo B duodenale (DCYTB), enzima responsabile della riduzione del ferro trivalente a bivalente, e del

trasportatore di metalli bivalenti (DMTI), responsabile del trasporto del ferro bivalente dal lume intestinale all'interno dell'enterocita [23]. Infine, a livello epatico l'attivazione del sistema HIF inibisce la sintesi di epcidina, ormone che riduce la biodisponibilità del ferro intrappolandolo negli enterociti e nelle cellule del sistema reticoloendoteliale, solitamente elevato nei pazienti affetti da MRC a causa dell'uremia e dell'infiammazione cronica [25].

In questo sistema, gli inibitori di HIF-PH, anche detti stabilizzatori di HIF, agiscono inibendo la degradazione proteosomica di HIF α , anche in assenza di ipossia, e portano all'attivazione del sistema HIF con conseguente stimolazione dell'eritropoiesi e promozione dell'assorbimento e dell'utilizzo del ferro [26-28].

Utilizzo degli HIF-PHi nella gestione dell'anemia da MRC

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia degli HIF-PHi nel correggere e mantenere i livelli di emoglobina nei pazienti affetti da MRC sia in fase pre-dialitica, sia in pazienti dializzati.

Nei malati con MRC non ancora in dialisi, sia roxadustat che daprodustat si sono rivelati superiori al placebo nel raggiungere e mantenere i livelli di emoglobina entro i target (10-12 g/dL o 11-12 g/dL a seconda degli studi) nel lungo termine (fino a 4 anni), riducendo la necessità di emotrasfusioni o di terapia con ESA [29-33]. In particolare, una metanalisi sui risultati degli studi ALPS [32], ANDES [30] e OLYMPUS [31] ha mostrato un aumento dell'emoglobina nei pazienti trattati con roxadustat di 1.9 g/dL, rispetto all'aumento di 0.2 g/dL nel gruppo placebo [34]. Oltre che la loro efficacia rispetto al placebo, diversi studi clinici hanno convalidato la non inferiorità degli HIF-PHi rispetto agli ESA nel migliorare e mantenere i livelli di emoglobina entro i target, sia nei pazienti che erano già in terapia con ESA, sia nei pazienti ESA-naive [35-42]. Inoltre, in alcuni di questi studi si è osservato addirittura un aumento molto rapido dell'emoglobina in corso di terapia con HIF-PHi, tale da richiedere un aggiustamento precoce della posologia [39, 41, 43].

Anche negli studi su pazienti con MRC in dialisi, la terapia con HIF-PHi ha mostrato un'efficacia non inferiore alla terapia con ESA nella correzione e nel mantenimento dei valori di emoglobina, sia nei pazienti che iniziano la dialisi [43-47] che nei pazienti prevalenti [33, 37, 38, 45, 46, 48-52]. Tuttavia, è da segnalare che in alcuni di questi studi i pazienti randomizzati a HIF-PHi hanno avuto maggior bisogno di "terapia di salvataggio" con emotrasfusioni o somministrazione di ESA [37, 44, 45, 50].

Altri effetti benefici associati all'utilizzo di HIF-PHi

Dagli studi clinici effettuati, l'utilizzo di HIF-PHi si è dimostrato associato anche ad ulteriori effetti benefici, oltre alla correzione dell'anemia e al mantenimento dei livelli di emoglobina entro i target. Tra questi sono stati descritti effetti sull'omeostasi del ferro, l'infiammazione, il metabolismo lipidico, la progressione di malattia renale e la qualità di vita.

Riguardo all'omeostasi del ferro, la terapia con HIF-PHi ha mostrato un mantenimento dei livelli di sideremia e una riduzione dei livelli di ferritina maggiore rispetto al placebo [30, 31, 33] e simile o talvolta maggiore rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con ESA [36-39, 41, 43-51, 53], secondaria all'aumento dell'eritropoiesi e della mobilizzazione del ferro. Inoltre, i pazienti trattati con HIF-PHi hanno mostrato una maggiore riduzione dei livelli di epcidina sia rispetto ai pazienti trattati con placebo [30], che rispetto ai pazienti trattati con ESA [33, 36-39, 41-47, 49-53]. Minori livelli di epcidina consentono un maggior assorbimento di ferro dall'intestino e una maggior mobilizzazione del ferro dal sistema reticolo-endoteliale, rendendolo più disponibile per l'eritropoiesi. Infatti, in alcuni studi l'utilizzo di HIF-PHi si è anche associato a una minore necessità

di supplementazione marziale per via endovenosa sia rispetto al placebo [30] sia rispetto alla terapia con ESA [36, 38, 42, 44-47, 50-53], anche se questo dato non è emerso in maniera uniforme in tutti gli studi.

Nonostante la presenza di infiammazione possa generalmente peggiorare il quadro di anemia, l'efficacia della terapia con HIF-PHi si è mantenuta costante anche in presenza di livelli elevati di proteina C reattiva (PCR) [30, 35, 37, 42, 44, 46, 47, 49, 50, 53]. Inoltre, tra i pazienti con PCR elevata, quelli trattati con HIF-PHi hanno mostrato una risposta emoglobinica superiore a quelli trattati con ESA [33, 45], o una risposta simile ma con necessità di incremento della posologia nei pazienti trattati ESA [44, 46, 52]. Questi dati suggeriscono un possibile ruolo della terapia con HIF-PHi nei casi di iporesponsività agli ESA nel contesto di quadri infiammatori, ma vanno interpretati con cautela perché i pazienti con stato infiammatorio cronico sono stati esclusi dalla maggioranza degli studi clinici condotti finora.

L'utilizzo di HIF-PHi ha mostrato degli effetti vantaggiosi anche dal punto di vista del metabolismo lipidico. Infatti, in diversi studi si è osservata una significativa riduzione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e un aumento delle lipoproteine ad alta densità (HDL) nei pazienti trattati con HIF-PHi rispetto a placebo o a ESA [30, 33, 36, 39, 43-46, 50, 53]. In particolare, nella metanalisi condotta da Provenzano et al. nei pazienti trattati con roxadustat si è osservata una riduzione dei valori di LDL di -17.3 mg/dL rispetto a +2.6 mg/dL nel gruppo placebo [35]. Questo fenomeno è verosimilmente dovuto all'effetto di HIF sul metabolismo glico-lipidico. Infatti, in presenza di ipossia il sistema HIF riduce il consumo mitocondriale di ossigeno inducendo l'espressione di enzimi glicolitici e inibendo l'espressione dell'acetil coenzima A, riducendo quindi collateramente la sintesi del colesterolo [53].

Alcuni studi sperimentali hanno evidenziato che il sistema HIF svolge un ruolo regolatore anche nella riparazione del danno renale, modulando la guarigione fibrotica del parenchima renale dopo danno ischemico che porterebbe ad una riparazione incompleta ed allo sviluppo e alla progressione della malattia renale cronica [54]. Queste evidenze hanno fatto ipotizzare che l'utilizzo di HIF-PHi potrebbe regolare la risposta fibrotica e avere un'azione nefroprotettiva. Tuttavia, i risultati degli studi clinici sono disomogenei riguardo al dato di progressione di malattia renale. Infatti, la maggior parte degli studi che hanno valutato l'andamento del filtrato renale non hanno dimostrato un rallentamento della progressione di MRC con HIF-PHi rispetto alla terapia con placebo ed ESA [31, 32, 38, 40]. Solo lo studio SYMPHONY-ND [37] ha mostrato un tasso più lento di declino dell'eGFR nei pazienti trattati con enarodustat rispetto a quelli trattati con darbepoetina nell'arco di 24 settimane, con una variazione media dell'eGFR di -0.28 ml/min/1.73m² rispetto a -1.57 ml/min/1.73m². Al contrario, nello studio MIYABI ND-C [55], il gruppo di pazienti trattati con molidustat ha mostrato un'incidenza di declino della funzione renale lievemente maggiore rispetto al gruppo di pazienti trattati con darbepoetina (19.5% vs 11.4%). Per chiarire il possibile effetto nefroprotettivo degli HIF-PHi sono quindi necessari ulteriori studi, possibilmente disegnati con l'obiettivo primario di valutare la progressione del danno renale.

Risultati contrastanti si sono ottenuti anche in merito all'impatto dell'utilizzo degli HIF-PHi sulla qualità di vita correlata alla salute (HRQoL). Tra gli studi di comparazione tra HIF-PHi e placebo, solo lo studio ASCEND-NHQ [34] ha riportato un aumento del punteggio di vitalità SF-36 nei pazienti trattati con daprodustat rispetto al gruppo placebo (7.3 rispetto a 1.9 punti), mentre altri studi non hanno evidenziato cambiamenti nei parametri di HRQoL [30-32]. Allo stesso modo, negli studi di comparazione tra HIF-PHi ed ESA, solo nello studio PYRENEES [50] si è osservato un miglioramento della HRQoL nei pazienti trattati con roxadustat rispetto ad ESA, mentre i due trattamenti risultavano simili in altri studi [36, 53].

Sicurezza della terapia con HIF-PHi

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza di tali farmaci e l'insorgenza di possibili effetti collaterali, negli studi comparativi con placebo l'incidenza di eventi avversi è risultata simile tra placebo e HIF-PHi e il tasso di sospensione della terapia a causa di eventi avversi è stato superiore nei gruppi placebo [30, 31, 33, 34]. Anche negli studi con comparatore attivo l'incidenza complessiva di eventi avversi è stata simile nei due bracci di trattamento, sebbene nei gruppi di pazienti trattati con HIF-PHi di sia osservata una maggior incidenza di disturbi gastrointestinali [32, 44, 49, 50, 53, 56] e una maggiore probabilità di ritirarsi dallo studio a causa di eventi avversi [33, 36, 37, 40, 41, 45-47, 50, 52, 53]. In particolare, gli studi condotti finora hanno indagato la sicurezza degli HIF-PHi per quanto concerne il rischio di mortalità da tutte le cause, mortalità da cause CV, incidenza di eventi CV, eventi trombotici, neoplasie, retinopatia e ipertensione arteriosa.

Per quanto riguarda il rischio di mortalità, la terapia con HIF-PHi non ha comportato maggior rischio in nessuno degli studi clinici, e questo dato è stato confermato anche da tre metanalisi che hanno analizzato congiuntamente i dati degli studi clinici disponibili [35, 57, 58].

Evidenze riguardo a un maggior rischio di eventi cerebrovascolari e tromboembolici nei pazienti con policitemia dovuta a mutazioni genetiche del sistema HIF [27], nonché a una maggiore accelerazione della calcificazione vascolare in corso di attivazione del sistema HIF [11], hanno fatto emergere dei leciti dubbi sulla sicurezza CV della terapia con HIF-PHi. Tuttavia, la maggior parte degli studi di fase 3 dimostrano una non inferiorità della terapia con HIF-PHi rispetto sia al placebo che alla terapia con ESA per quanto concerne l'insorgenza di eventi CV [31, 35, 36, 38, 44-46, 48, 50, 60]. Successivamente, una metanalisi di otto studi clinici comprendenti 3839 pazienti con MRC in dialisi e 4406 con MRC non ancora in dialisi, ha mostrato un'incidenza di eventi avversi CV maggiori (MACE) significativamente minore nei pazienti trattati con daprodustat rispetto a ESA (RR 0.89, IC al 95% 0.89-0.98) nei pazienti dializzati, ma non nella coorte di pazienti con MRC in terapia conservativa [59]. Questo dato però non si è confermato in altre metanalisi che non hanno osservato differenze significative, come quella che ha confrontato daprodustat con ESA in tre studi giapponesi condotti su pazienti con dializzati e non [60], e il lavoro condotto da Xiong et al. che ha confrontato vadadustat con placebo (4 studi) o darbepoetina alfa (6 studi) in pazienti dializzati e non [58]. Al contrario, negli studi PRO₂TECT [40] e MIYABI ND-C [42] i pazienti non dializzati trattati con HIF-PHi hanno mostrato un rischio più elevato di MACE rispetto ai pazienti trattati con darbepoetina alfa. Tuttavia, nel primo studio questa differenza risultava principalmente determinata dal sottogruppo di pazienti con un target di emoglobina più elevato (10-12 g/dL rispetto a 10-11 g/dL), così come potrebbe essere spiegata nel secondo studio in cui il target di emoglobina preposto era di 11-13 g/dL. I risultati sono quindi eterogenei, e ulteriori studi sono necessari per valutare in modo mirato il rischio di eventi CV sulla base del tipo di terapia, della comorbidità e dei livelli di emoglobina ed ematocrito.

Particolare attenzione va posta sul rischio di eventi trombotici. Infatti, alcuni studi e metanalisi hanno mostrato che la terapia con HIF-PHi può associarsi a un aumento di rischio di trombosi dell'accesso arterovenoso [35, 38, 44-46], trombosi venosa profonda [35, 45, 61] e tromboembolia polmonare [35]. Tuttavia, questi dati non si sono confermati in altri studi e metanalisi che hanno riscontrato tassi di eventi tromboembolici simili o addirittura inferiori in corso di terapia HIF-PHi rispetto ad ESA [33, 49, 51].

Alcuni studi hanno anche analizzato eventuali associazioni dell'utilizzo di HIF-PHi con il rischio di eventi neoplastici. Infatti, l'attivazione del sistema HIF può portare all'espressione di fattori con potenziale effetto pro-oncogenico, come il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) [27]. Finora, solo due studi hanno mostrato dati che supportano tale associazione. Nello studio ASCEND-

ND [38] il rischio di esiti correlati a neoplasia (comprensivi di morte per tumore o progressione o recidiva del tumore) era più alto nei pazienti trattati con daprodustat rispetto a quelli trattati con ESA (RR 1.47; IC 95% 1.03-2.10). Nello studio MIYABI HD-M [37] si è registrata una maggiore incidenza di neoplasie nel braccio molidustat rispetto a darbepoetina (9.8 rispetto a 5.3%). Tuttavia, né la metanalisi condotta da Provenzano et al. sui pazienti con MRC non in dialisi randomizzati a roxadustat o placebo, né quella condotta da Nangaku et al. su pazienti con MRC dializzati e non, randomizzati a daprodustat o ESA, hanno confermato l'aumentato rischio per neoplasie maligne o eventi correlati [35].

È stato anche ipotizzato che l'effetto di neovascolarizzazione indotto dall'attivazione di HIF-PHi, e verosimilmente mediato da VEGF, peggiori alcune patologie oculari, come la retinopatia diabetica [11, 27]. Anche a questo riguardo, i risultati degli studi a disposizione sono contrastanti. Da un lato gli studi SYMPHONY-ND [37], SYMPHONY-HD [49], MIYABI HD-M [37] e ASCEND-ID [48] hanno evidenziato un aumento degli eventi avversi oculari nei pazienti trattati con HIF-PHi. Viceversa, altri studi e metanalisi non hanno rilevato differenze nel rischio di eventi oculari né aggravamento di malattie retiniche pre-esistenti [37, 39, 41].

Così come per l'utilizzo di ESA, anche la terapia con HIF-PHi sembra associarsi a una maggiore incidenza di ipertensione arteriosa rispetto al placebo, come evidenziato dalla metanalisi di Provenzano et al. (RR 1.37; IC 95% 1.13-1.65) [35]. Infatti, nella maggior parte degli studi comparativi di HIF-PHi ed ESA non si sono osservate significative differenze nello sviluppo di ipertensione, né nei pazienti con MRC in terapia conservativa né in dialisi [37, 38, 40, 43, 44, 46, 49, 50, 52]. Tuttavia, alcuni studi suggeriscono un effetto benefico dell'utilizzo di HIF-PHi rispetto all'ESA dimostrato da una minore richiesta di titolazione della terapia antipertensiva, il che sarebbe coerente con un possibile effetto di riduzione della pressione arteriosa da parte degli HIF-PHi come sembrava emergere dai precedenti studi di fase 2 [33, 39, 41, 51-53].

Conclusioni e prospettive future

Gli HIF-PHi offrono un nuovo approccio farmacologico efficace per la correzione dell'anemia in corso di MRC. Tuttavia, il sistema HIF è ubiquitario e svolge diverse funzioni, ancora non del tutto conosciute. Quindi oltre alla correzione dell'anemia, la stabilizzazione del sistema HIF media anche una serie di percorsi metabolici e di espressione genica con alcuni effetti favorevoli, ma anche sfavorevoli. Tra gli altri effetti benefici si annoverano la migliore biodisponibilità delle riserve di ferro e la riduzione dei livelli di colesterolo (sebbene non sia ancora noto se questo possa avere un impatto sul rischio CV). Inoltre, gli HIF-PHi potrebbero avere un ruolo nefroprotettivo nei confronti del danno renale ipossico, ma ulteriori studi sono necessari per testare questa ipotesi. Tra i possibili svantaggi dell'utilizzo di questi farmaci vanno invece annoverati il rischio di una maggior incidenza di eventi CV, tromboembolici, retinici e tumorali. Sebbene siano stati pubblicati diversi ampi studi di fase 3, questi valutano gli eventi avversi in un numero relativamente limitato di pazienti e in un periodo di trattamento relativamente breve (52-104 settimane), e ulteriori evidenze emergeranno con il loro progressivo utilizzo nel lungo termine. Inoltre, alcuni gruppi specifici di pazienti, tra cui i pazienti trapiantati, quelli con gravi malattie CV, e quelli con malattie infiammatorie, sono stati esclusi dagli studi clinici di fase 3 ad oggi disponibili e l'efficacia e sicurezza dell'utilizzo di HIF-PHi in queste popolazioni devono ancora essere verificati.

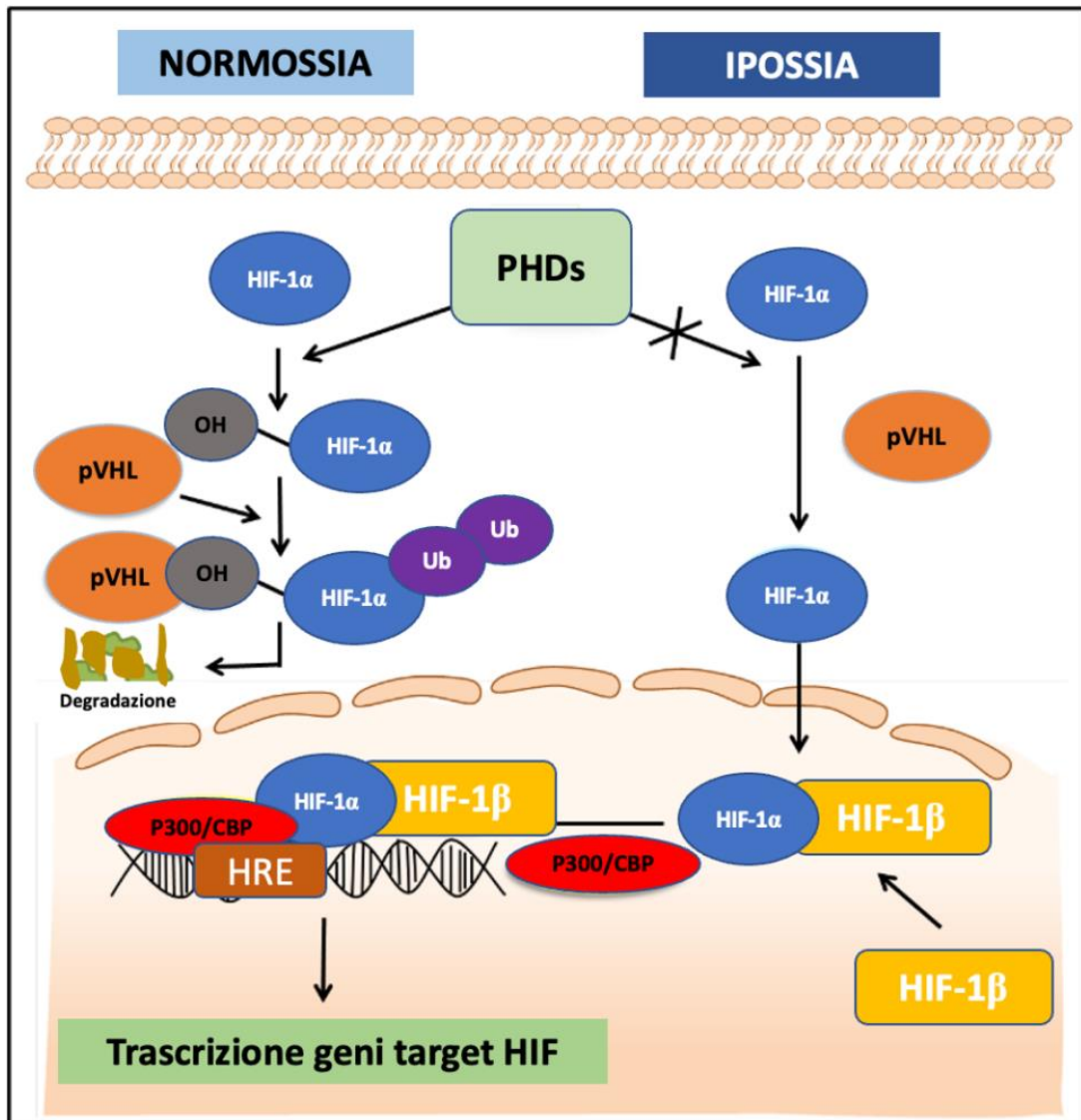


Figura 1. Regolazione dell'attività di HIF-1 in condizioni di normossia e ipossia. Abbrev: PHDs: prolil-idrossilasi; pVHL: proteina Von Hippel Lindau; OH: proline idrossilate; HRE: elementi di risposta all'ipossia; Ub: ubiquitina; CBP: proteina legante gli elementi di risposta dell'adenosina monofosfato ciclico.

BIBLIOGRAFIA

1. Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2002;162(12):1401-1408. doi:10.1001/archinte.162.12.1401
2. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One*. 2014;9(1):e84943. Published 2014 Jan 2. doi:10.1371/journal.pone.0084943
3. St Peter WL, Guo H, Kabadi S, et al. Prevalence, treatment patterns, and healthcare resource utilization in Medicare and commercially insured non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with and without anemia in the United States. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):67. Published 2018 Mar 15. doi:10.1186/s12882-018-0861-18
4. Evans M, Bower H, Cockburn E, et al. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin Kidney J*. 2020;13(5):821-827. Published 2020 May 1. doi:10.1093/ckj/sfaa054
5. Pereira AA, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl*. 2003;(87):S32-S39. doi:10.1046/j.1523-1755.64.s87.6.x
6. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [published correction appears in *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jun;19(6):1666]. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):121-132. doi:10.1093/ndt/gfg458
7. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, et al. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2006;151(2):492-500. doi:10.1016/j.ahj.2005.03.055
8. Toft G., et al., Anemia and clinical outcomes in patients with non-dialysis dependent or dialysis dependent severe chronic kidney disease: a Danish population-based study. *Journal of nephrology*, 2020. 33(1): p. 147-156.
9. Hoshino J, Muenz D, Zee J, et al. Associations of Hemoglobin Levels With Health-Related Quality of Life, Physical Activity, and Clinical Outcomes in Persons With Stage 3-5 Nondialysis CKD. *J Ren Nutr*. 2020;30(5):404-414. doi:10.1053/j.jrn.2019.11.003
10. Van Haalen H, Jackson J, Spinowitz B, et al. Impact of chronic kidney disease and anemia on health-related quality of life and work productivity: analysis of multinational real-world data. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):88. Published 2020 Mar 7. doi:10.1186/s12882-020-01746-4
11. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, et al. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:642296. Published 2021 Mar 26. doi:10.3389/fmed.2021.642296
12. Wong MMY, Tu C, Li Y, et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3-5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J*. 2019;13(4):613-624. Published 2019 Aug 3. doi:10.1093/ckj/sfz091
13. Lopes MB, Tu C, Zee J, et al. A real-world longitudinal study of anemia management in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a multinational analysis of CKDopps. *Sci Rep*. 2021;11(1):1784. Published 2021 Jan 19. doi:10.1038/s41598-020-79254-6
14. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1589857/DETERMINA_147-2021_EVRENZO.pdf
15. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1854251/Horizon_Scanning_2023.pdf
16. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(12):5510-5514. doi:10.1073/pnas.92.12.5510
17. Jiang BH, Semenza GL, Bauer C, et al. Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O₂ tension. *Am J Physiol*. 1996;271(4 Pt 1):C1172-C1180. doi:10.1152/ajpcell.1996.271.4.C1172
18. Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1 α . *Cell Death Differ*. 2008;15(4):621-627. doi:10.1038/cdd.2008.12
19. Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2017 Jun;69(6):869]. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):815-826. doi:10.1053/j.ajkd.2016.12.011
20. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest*. 2007;117(7):1926-1932. doi:10.1172/JCI31370
21. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev*. 2012;92(3):967-1003. doi:10.1152/physrev.00030.2011
22. Fandrey J. Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(6):R977-R988. doi:10.1152/ajpregu.00577.2003

23. Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(1):F1-F13. doi:10.1152/ajprenal.00174.2010
24. Pugh CW, Ratcliffe PJ. New horizons in hypoxia signaling pathways. *Exp Cell Res.* 2017;356(2):116-121. doi:10.1016/j.yexcr.2017.03.008
25. Rossi E. Heparin—the iron regulatory hormone. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(3):47-49.
26. Haase VH. HIF-prolyl hydroxylases as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism. *Hemodial Int.* 2017;21 Suppl 1(Suppl 1):S110-S124. doi:10.1111/hdi.12567
27. Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;92(2):306-312. doi:10.1016/j.kint.2017.02.035
28. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2021;99(6):1280-1295. doi:10.1016/j.kint.2021.03.020
29. Coyne DW, Roger SD, Shin SK, et al. Roxadustat for CKD-related Anemia in Non-dialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2020;6(3):624-635. Published 2020 Dec 5. doi:10.1016/j.ekir.2020.11.034
30. Fishbane S, El-Shahawy MA, Pecoits-Filho R, et al. Roxadustat for Treating Anemia in Patients with CKD Not on Dialysis: Results from a Randomized Phase 3 Study. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(3):737-755. doi:10.1681/ASN.2020081150
31. Shutov E, Sułowicz W, Esposito C, et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(9):1629-1639. doi:10.1093/ndt/gfab057
32. Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1001-1010. doi:10.1056/NEJMoa1813599
33. Johansen KL, Cobitz AR, Singh AK, et al. The ASCEND-NHQ randomized trial found positive effects of daprodustat on hemoglobin and quality of life in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2023;103(6):1180-1192. doi:10.1016/j.kint.2023.02.019
34. Provenzano R, Szczech L, Leong R, et al. 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;16(8):1190-1200. doi:10.2215/CJN.16191020
35. Barratt J, Andric B, Tataradze A, et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES) [published correction appears in *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Mar 25;37(4):805]. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(9):1616-1628. doi:10.1093/ndt/gfab191
36. Akizawa T, Yamada T, Nobori K, et al. Molidustat for Japanese Patients With Renal Anemia Receiving Dialysis. *Kidney Int Rep.* 2021;6(10):2604-2616. Published 2021 Jul 23. doi:10.1016/j.ekir.2021.07.015
37. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2313-2324. doi:10.1056/NEJMoa2113380
38. Nangaku M, Kondo K, Ueta K, et al. Efficacy and safety of vadadustat compared with darbepoetin alfa in Japanese anemic patients on hemodialysis: a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(9):1731-1741. doi:10.1093/ndt/gfab055
39. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al. Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD. *N Engl J Med.* 2021;384(17):1589-1600. doi:10.1056/NEJMoa2035938
40. Nangaku M, Kondo K, Kokado Y, et al. Phase 3 Randomized Study Comparing Vadadustat with Darbepoetin Alfa for Anemia in Japanese Patients with Nondialysis-Dependent CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(7):1779-1790. doi:10.1681/ASN.2020091311
41. Yamamoto H, Nobori K, Matsuda Y, et al. Molidustat for Renal Anemia in Nondialysis Patients Previously Treated with Erythropoiesis-Stimulating Agents: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study. *Am J Nephrol.* 2021;52(10-11):884-893. doi:10.1159/000518072
42. Agrawal D, Varade D, Shah H, et al. 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. doi:10.1159/000523961
43. Provenzano R, Szczech L, Leong R, et al. 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;16(8):1190-1200. doi:10.2215/CJN.16191020
44. Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, et al. 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;33(4):850-866. doi:10.1681/ASN.2020111638

45. Charytan C, Manllo-Karim R, Martin ER, et al. A Randomized Trial of Roxadustat in Anemia of Kidney Failure: SIERRAS Study. *Kidney Int Rep.* 2021;6(7):1829-1839. Published 2021 Apr 17. doi:10.1016/j.ekir.2021.04.007
46. Singh AK, Cizman B, Carroll K, et al. Efficacy and Safety of Daprodustat for Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Incident Dialysis Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2022;182(6):592-602. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0605
47. Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, et al. Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med.* 2021;384(17):1601-1612. doi:10.1056/NEJMoa2025956
48. Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al. 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;7(6):494-502. Published 2021 Jul 5. doi:10.1159/000517053
49. Csiky B, Schömig M, Esposito C, et al. Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis: A European Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (PYRENEES). *Adv Ther.* 2021;38(10):5361-5380. doi:10.1007/s12325-021-01904-6
50. Coyne DW, Singh AK, Lopes RD, et al. Three Times Weekly Dosing of Daprodustat versus Conventional Epoetin for Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients: ASCEND-TD: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(9):1325-1336. doi:10.2215/CJN.00550122
51. Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, et al. 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;31(7):1628-1639. doi:10.1681/ASN.2019060623
52. Gang S, Khetan P, Varade D, et al. Desidustat in Anemia due to Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Phase 3 Study (DREAM-D). *Am J Nephrol.* 2022;53(5):343-351. doi:10.1159/000523949
53. Haase VH. Renal cancer: oxygen meets metabolism. *Exp Cell Res.* 2012;318(9):1057-1067. doi:10.1016/j.yexcr.2012.02.026
54. Shu S, Wang Y, Zheng M, et al. Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factors in Kidney Injury and Repair. *Cells.* 2019;8(3):207. Published 2019 Feb 28. doi:10.3390/cells8030207
55. Yamamoto H, Nobori K, Matsuda Y, et al. Molidustat for Renal Anemia in Nondialysis Patients Previously Treated with Erythropoiesis-Stimulating Agents: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study. *Am J Nephrol.* 2021;52(10-11):884-893. doi:10.1159/000518072
56. 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;12:795214. Published 2022 Jan 18. doi:10.3389/fphar.2021.795214
57. Takkavatakarn K, Thammathiwat T, Phannajit J, et al. The impacts of hypoxia-inducible factor stabilizers on laboratory parameters and clinical outcomes in chronic kidney disease patients with renal anemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2023;16(5):845-858. Published 2023 Jan 24. doi:10.1093/ckj/sfac271
58. Barratt J, Sulowicz W, Schömig M, et al. Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat in Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. *Adv Ther.* 2021;38(10):5345-5360. doi:10.1007/s12325-021-01903-7
59. Fatima K, Ahmed W, Fatimi AS, et al. 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;78(12):1867-1875. doi:10.1007/s00228-022-03395-y
60. Nangaku M, Akizawa T, Nagakubo T, et al. Safety of daprodustat in patients with anemia of chronic kidney disease: A pooled analysis of phase 3 studies in Japan. *Ther Apher Dial.* 2022;26(6):1065-1078. doi:10.1111/1744-9987.13839
61. Abdelazeem B, Shehata J, Abbas KS, et al. The efficacy and safety of roxadustat for the treatment of anemia in non-dialysis dependent chronic kidney disease patients: An updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266243. Published 2022 Apr 1. doi:10.1371/journal.pone.0266243

Biomarcatori e marker di turnover osseo nella Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD): recenti acquisizioni

In depth review

Althea Cossettini¹, Giulia Vanessa Re Sartò², Andrea Aghi³, Maurizio Gallieni^{1,2,4}, Laura Cosmai², Giovanni Tripepi⁵, Mario Plebani⁶, Martina Zaninotto⁶, Sandro Giannini⁷, Paolo Simioni⁷, Stefania Sella⁷, Gaetano Paride Arcidiacono⁷, Carmela Marino⁵ e Maria Fusaro^{8,9}



Maria Fusaro

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

2 UOC Nefrologia e Dialisi, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Fatebenefratelli-Sacco, Ospedale Fatebenefratelli, Milano, Italia

3 Ricercatore indipendente, Padova, Italia

4 Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche 'Luigi Sacco', Università di Milano, Milano, Italia

5 Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Fisiologia Clinica (IFC), Reggio Calabria, Italia

6 Università di Padova and QI.LAB.MED, Spin-off dell'Università di Padova, Italia

7 Dipartimento di Medicina, Clinica Medica 1, Università degli Studi di Padova, Padova, Italia

8 Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Fisiologia Clinica (IFC), Pisa

9 Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova, Padova, Italia

Corrispondenza a:

Maria Fusaro, MD, PhD, National Research Council (CNR),

Institute of Clinical Physiology (IFC), Pisa, Italy. Department of Medicine, University of Padova, Padova, Italy.

E-mail: dante.lucia11@gmail.com

ABSTRACT

L'insufficienza renale cronica (IRC) provoca alterazioni biochimiche che si riflettono a livello sistemico, provocando fragilità ossea con incremento delle fratture, calcificazioni extrascheletriche, aumento delle morbilità ed aumento della mortalità cardiovascolare. Il complesso meccanismo fisiopatologico sottostante riflette l'instaurarsi di una sindrome tipica dell'IRC, detta CKD-MBD (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders), che comprende le alterazioni biochimiche e sistemiche a livello minerale e osseo, tra cui l'osteodistrofia renale (OR). Per questo motivo è indispensabile una diagnosi precoce, in modo da prevenire l'insorgere delle complicanze più gravi. Una diagnosi precisa dei disturbi ossei e la conseguente somministrazione della migliore terapia è difficile senza l'esecuzione di una biopsia ossea. Tuttavia, ultimamente, il focus diagnostico si sta spostando su una serie di molecole, i bone turnover markers (BTM), generati dal tessuto osseo durante il processo di rimodellamento, che si stanno rivelando un utile strumento diagnostico nella definizione dell'osteodistrofia renale. I BTM si dividono in molecole di formazione (propeptide aminoterminale del procollagene di tipo 1, P1NP; osteocalcina, OC; fosfatasi alcalina ossea, bALP) e molecole di riassorbimento osseo (telo peptide reticolato carbossi-terminale del collagene di tipo 1, CTX; isoforma 5b della fosfatasi acida resistente al tartrato, TRAP-5b). Vi sono inoltre i biomarkers di metabolismo osseo come il paratormone (PTH), il fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23) e la sclerostina. Nonostante PTH sia una delle molecole più utilizzate, P1NP, bALP, CTX e TRAP-5b si sono dimostrati superiori nella discriminazione di patologie a basso turnover. La capacità diagnostica di queste molecole e il loro potenziale necessitano comunque di ulteriori studi, ma è fondamentale che i clinici includano i BTM nell'iter diagnostico della CKD-MBD.

PAROLE CHIAVE: Bone turnover markers, biomarkers nella CKD-MBD, osteodistrofia renale, fragilità scheletrica, calcificazioni vascolari

Introduzione

L'insufficienza renale cronica (IRC) è direttamente correlata con l'insorgenza di iperparatiroidismo. Una riduzione dei livelli di vitamina D è osservabile già per valori di filtrato glomerulare (eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate) < 90 ml/min [1]. La progressiva riduzione della funzione renale, generalmente al di sotto di un eGFR di 59 ml/min/1.73 m² [2], causa successivamente la perdita di meccanismi di equilibrio dell'omeostasi minerale garantiti dal rene. Il danno inizia con la perdita progressiva di nefroni funzionanti e la conseguente riduzione della quota di fosfato escreta per nefrone: in condizioni di normalità, il fosforo viene escreto con le urine grazie all'azione del fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23), secreto dagli osteociti, che si lega al co-recettore α -Klotho formando il complesso FGF23 – α -Klotho – FGFR e bloccando il riassorbimento tubulare del fosfato, con conseguente escrezione urinaria [3]. Quando la quota di fosfato escreta si riduce si ha un aumento del fosfato circolante con conseguente iperfosforemia [2, 4]. FGF23 e il suo co-recettore α -Klotho sono i principali responsabili della perdita dell'omeostasi minerale nell'IRC. Oltre all'azione diretta sul tubulo renale, FGF23 riduce la sintesi di calcitriolo (1,25-OH-D₃) inibendo l'enzima di sintesi (1 α -idrossilasi) e stimolando uno degli enzimi di degradazione (24-idrossilasi). La riduzione dei livelli di calcitriolo provoca di riflesso anche una down-regulation dei recettori VDR e CaSR intestinali (recettori rispettivamente della vitamina D e del calcio) con conseguente ridotto assorbimento di vitamina D e di calcio a livello intestinale, provocando ipovitaminosi D ed ipocalcemia [5]. FGF23 agisce anche in modo diretto sulle paratiroidi, esercitando un feedback inibitorio sulla secrezione di paratormone (PTH). Quest'ultimo agisce a livello osseo: 1. stimolando gli osteoblasti a secernere RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand) ed attivando così il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti; 2. stimola il riassorbimento tubulare di calcio e l'enzima 1-alfa-idrossilasi, mediando la trasformazione della 25OHD₃ in 1,25OHD₃; 3. infine inibisce il riassorbimento di fosfati [6]. Questo meccanismo, utile in condizioni di normalità per mantenere una corretta omeostasi minerale, con il perdurare dello stimolo dovuto alla cronicizzazione della malattia renale causa un aumento dei livelli di PTH senza una reale risposta sistemica, con conseguente instaurarsi di un quadro di iperparatiroidismo secondario (IPTS) caratterizzato da iperfosforemia, ipocalcemia, alti livelli di PTH e ipovitaminosi D [7] (Figura 1).

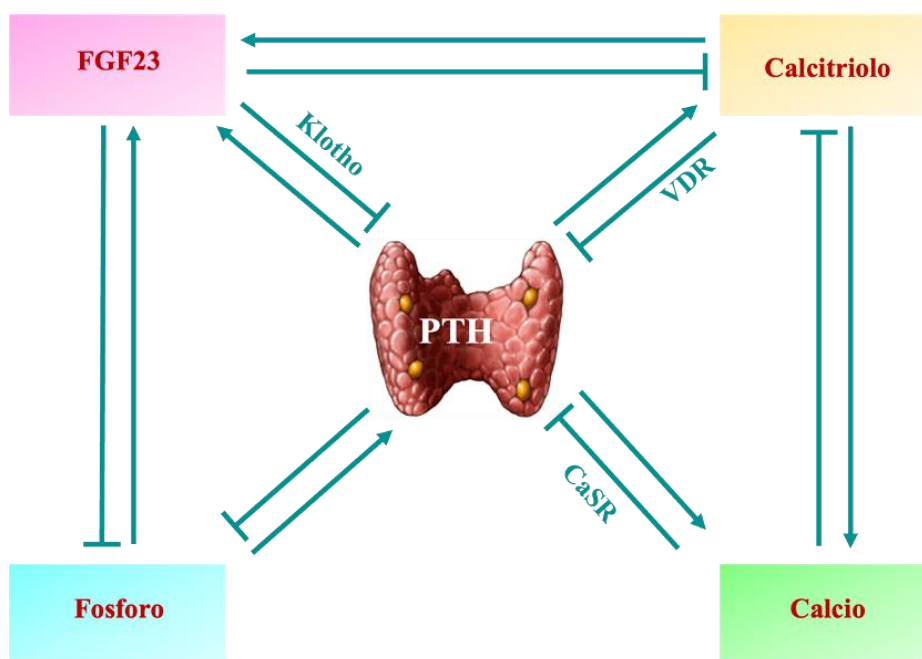


Figura 1. Meccanismo dell'iperparatiroidismo secondario nell'insufficienza renale cronica PTH: paratormone, FGF23: fattore di crescita dei fibroblasti 23, CaSR: recettore sensibile al calcio, VDR: recettore della Vitamina D.

Queste alterazioni biochimiche si riflettono a livello sistemico, provocando fragilità ossea con incremento delle fratture, calcificazioni extrascheletriche (vascolari e dei tessuti molli), aumento delle morbilità e della mortalità cardiovascolare [6]. Tale complesso meccanismo fisiopatologico riflette l'instaurarsi di una sindrome tipica dell'IRC, detta CKD-MBD (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders) che comprende le alterazioni biochimiche e sistemiche a livello minerale e osseo causate dall'IRC stessa.

Le conseguenze della CKD-MBD si riflettono sia a livello scheletrico sia a livello extrascheletrico.

Il coinvolgimento osseo consiste in alterazioni a livello del turnover osseo, che può risultare in un eccesso di rimaneggiamento del tessuto osseo (alto turnover) o, al contrario, in una sua eccessiva soppressione (basso turnover), della mineralizzazione (normale o alterata) e del volume osseo (ridotto, normale o elevato). Questo provoca cambiamenti istologici e l'instaurarsi di diversi disturbi ossei che vengono denominati Osteodistrofia Renale (OR), diagnosticati solamente con Biopsia Ossea e classificati secondo la classificazione elaborata da Moe et al. nel 2006 (Tabella 1) [8].

Tipo di osteodistrofia renale	Turnover	Mineralizzazione	Volume
Osteomalacia	Basso	Alterata	Medio-basso
Osso adinamico	Basso	Normale	Basso-Normale
Osteopatia mista	Medio-alto	Alterata	Medio-basso
Osteite fibrosa	Alto	Normale	Medio-alto

Tabella 1. Distinzione istologica dell'osteodistrofia renale nell'insufficienza renale cronica tramite classificazione TMV secondo Moe et al. Kidney Int 2006

Nei pazienti con IRC la porzione ossea maggiormente interessata è la corticale ossea, che va incontro a un incremento della porosità e a una riduzione di spessore [9]. Questo si verifica più frequentemente nei pazienti che presentano un disturbo ad alto turnover e si associa maggiormente a fratture a livello extra-assiale (bacino e ossa lunghe), mentre fratture a livello assiale (vertebrale) sono generalmente conseguenti a un basso volume e a un ridotto spessore trabecolare [10]. In entrambi i casi, si ha un aumento del rischio di fratture da fragilità, con una progressione del rischio direttamente proporzionale all'aggravarsi dell'IRC: da 15/1000 pazienti all'anno per IRC stadio 1 a 46.3/1000 pazienti all'anno per IRC stadio 4 per le fratture dell'anca [11]. Per i pazienti in dialisi il rischio di sviluppare una frattura a livello del bacino è 4 volte superiore rispetto alla popolazione generale [12], mentre le fratture vertebrali, se diagnosticate correttamente con metodica quantitativa, possono avere una prevalenza fino al 50% in questa popolazione [13, 14].

Le conseguenze extrascheletriche sono principalmente a carico del distretto cardiovascolare e dei tessuti molli. A livello cardiaco l'aumento dei livelli di FGF23 e l'attivazione del suo recettore FGFR4 a livello dei miocardiociti provoca ipertrofia ventricolare sinistra [15], sostenuta anche dall'aumento della volemia causata dalla modulazione dell'espressione di ACE2 esercitata da FGF23 [16]. A livello vascolare e dei tessuti molli, l'aumento dei livelli di fosforo e dei livelli di calcio (questi ultimi in genere su base iatrogena per l'assunzione di farmaci a base di calcio o con azione che favorisce l'instaurarsi di ipercalcemia) promuove la calcificazione delle strutture extrascheletriche [17]. Inoltre, la riduzione dei livelli di vitamina K, implicata in processi di carbosilazione di proteine come la Matrix Gla Protein e l'osteocalcina, provoca a sua volta una riduzione delle forme attive carbosilate di entrambe queste molecole, la cui funzione, tra le altre, è l'inibizione della calcificazione dei tessuti molli e vascolari, concorrendo alla promozione di meccanismi di calcificazione extrascheletrica [18]. Queste conseguenze della CKD-MBD rendono indispensabile una diagnosi precoce, in modo da prevenire l'insorgere delle complicanze più gravi di questa sindrome, come le fratture da fragilità e gli eventi cardiovascolari, associati ad aumentata morbilità e mortalità [19]. Ad oggi il gold standard per la diagnosi delle anomalie ossee causate dalla CKD-MBD è la biopsia ossea e la relativa analisi istomorfometrica, che permette di valutare gli elementi cellulari dell'osso (osteoblasti, osteoide, osteoclasti), la microarchitettura trabecolare, e i parametri statici e dinamici

di volume, mineralizzazione e turnover dell'osso [20]. Tuttavia, la sua invasività, i costi e la ridotta expertise sul territorio ne hanno fortemente limitato l'uso [21]. Per questo motivo spesso si utilizzano metodi diagnostici meno invasivi, ma con diverse limitazioni, perché danno informazioni limitate sulla bone quantity (BQT) o sulla bone quality (BQL). Per esempio, l'assorbimetria a raggi X (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA) permette di valutare la Bone Mineral Density (BMD: g/cm²): parametro indicativo della BQT, mentre il Trabecular Bone Score (TBS) è un parametro indicativo della BQL che fornisce informazioni sulla microarchitettura trabecolare dell'osso e rappresenta un indicatore indipendente di rischio fratturativo nei pazienti con IRC nelle fasi più avanzate [22, 23] e nei pazienti trapiantati [24]. In ogni caso la DXA non è in grado di fornire informazioni sulla qualità dell'osso, né sui parametri di microarchitettura, mineralizzazione e turnover osseo; quindi, non informa sul tipo di osteodistrofia renale sottostante (OR): infatti uguali valori di BMD possono essere associati a diverse forme di OR [12, 25, 26]. Un recente software permette di elaborare immagini in formato tridimensionale (3D-DXA mediante 3D-SHAPER®, <https://www.3d-shaper.com/en/index.html>) e quindi di misurare la BMD volumetrica corticale (mg/cm³), lo spessore corticale (mm), la BMD superficiale corticale (mg/cm²), la BMD volumetrica trabecolare (mg/cm³) ed infine, parametri ossei geometrici, permettendo dunque di ottenere maggiori informazioni sullo stato della salute ossea [27]. La tomografia computerizzata quantitativa periferica ad alta risoluzione (HR-pQCT) permette di valutare tridimensionalmente la densità ossea e di analizzare la qualità dell'osso corticale e trabecolare [28]. Tuttavia, la HR-pQCT non fornisce informazioni sul turnover e sulla mineralizzazione, limitandone l'uso per valutazione diagnostica in CKD-MBD ed osteoporosi; inoltre è disponibile solo in pochi centri a livello nazionale ed internazionale. Di conseguenza, stabilire con precisione il tipo di OR e la conseguente migliore terapia per prevenire e/o curare il disturbo sottostante è difficile senza l'esecuzione di una biopsia ossea. Tuttavia, di recente, il focus diagnostico si sta spostando su una serie di molecole, i bone turnover markers (BTM), generati dal tessuto osseo durante il processo di rimodellamento, e la cui presenza in circolo, a seconda dei valori, potrebbe informare sul tipo di turnover osseo presente. Com'è noto, l'osso va ciclicamente incontro a processi di formazione di tessuto, a carico degli osteoblasti, seguiti da processi di riassorbimento, ad opera degli osteoclasti [12, 29]. Distingueremo quindi BTM di formazione osseo, BTM di riassorbimento osseo e Biomarkers di metabolismo osseo (Tabella 2).

CLASSE DI BIOMARCATORI	CLEARANCE RENALE	CLEARANCE EMODIALITICA	CUT-OFF PER ALTO TURNOVER		CUT OFF PER BASSO TURNOVER		CUT- OFF PER FRATTURE DELL'ANCA
			Salam	Jørgensen	Salam	Jørgensen	
METABOLISMO OSSEO			Salam	Jørgensen	Salam	Jørgensen	Maruyama** Iimori***
PTH (pg/ml)	Sì	Sì (Frammenti)	> 327	> 143.5	< 183	< 90.5	
FORMAZIONE OSSEA							
ALP (U/L)			>102	>97	<88	<87	>405**
bALP (mcg/L)	No	Sì	>31	>33.7	<21	<24.7	>27.4***
P1NP/P1CP (ng/ml)	No	Sì	>107	>120.7	<57	<49.8	
RIASSORBIMENTO OSSEO							
TRAP-5b (U/L)	No	No	>4.6	> 5.05	< 4.6	< 3.44	
CTX/NTX (ng/ml)	Sì	Sì	>2.39	-	< 0.84	-	

Tabella 2. Classi di Biomarcatori dell'Osso

Range di normalità: Salam 10-65 pg/mL, Jørgensen 3-40 pg/mL

PTH: paratormone, ALP: fosfatasi alcalina, bALP: fosfatasi alcalina ossea, P1NP: propeptide aminotermine del procollagene di tipo 1, P1CP: propeptide carbossiterminale del procollagene di tipo 1, TRAP-5b: isoforma 5b della fosfatasi acida resistente al tartrato. CTX: telopeptide reticolato carbossi-terminale del collagene di tipo 1, NTX: telopeptide a legame amminico-terminale del collagene di tipo 1.

BTM di formazione ossea

Il propeptide aminoterminale del procollagene di tipo 1 (P1NP) è un frammento rilasciato quando il collagene viene depositato nella matrice ossea e viene pertanto considerato un marker di formazione ossea. La sua forma trimerica non ha clearance renale, pertanto è considerato un BTM affidabile nei pazienti con IRC [30], mentre la monomerica è metabolizzata dal rene: non distinguere le due forme potrebbe portare a una sovrastima dei suoi livelli nei pazienti con IRC. Nello studio di Salam et al. [31] P1NP intatto si è mostrato un biomarcatore predittivo per la definizione di un basso turnover osseo (area under the curve, AUC = 0.794 per P1NP < 57 ng/ml), significativamente più affidabile del PTH (AUC = 0.563 per PTH < 183 pg/ml). Anche Jørgensen et al. [32] hanno confermato il dato di P1NP nella diagnosi di basso turnover osseo, con un'AUC di 0.83 per P1NP < 49.8 ng/ml, ma anche nella definizione di alto turnover osseo, dove è risultato significativamente migliore rispetto a PTH (AUC = 0.850 per P1NP > 120.7 ng/ml vs AUC = 0.780 per PTH > 143.5 pg/ml). Inoltre, Ueda et al. hanno mostrato come i valori sierici di P1NP nei pazienti in emodialisi fossero correlati negativamente con i valori di BMD nel terzo distale del radio: i soggetti con valori sierici di P1NP più elevati avevano una maggiore perdita ossea [33] (Tabella 2).

L'osteocalcina (OC) o Bone GLA Protein, è una proteina vitamina K-dipendente rilasciata dagli osteoblasti; la forma precorritrice (decarbossilata) dell'OC subisce un processo di carbosilazione, mediato dalla vitamina K, a tre diversi siti (i residui glutammici 17, 21 e 24) che la converte nella sua forma attiva in grado di legarsi ai cristalli di idrossiapatite dell'osso, dove regola la mineralizzazione [34]. Le sue principali funzioni sembrerebbero l'inibizione della mineralizzazione ossea e la successiva regolazione dei processi di maturazione del tessuto osseo neo-deposto: a sostegno di questa tesi uno studio di Ducy et al. ha dimostrato che topi knock-out per OC sviluppano quadri di iperostosi [34, 35]. Il suo coinvolgimento nella definizione del turnover osseo ha mostrato una buona sensibilità nella discriminazione di pattern ossei a basso turnover [36] [37]. Tuttavia, l'OC sembrerebbe avere un ruolo anche a livello delle calcificazioni vascolari [38] [39]. Lo studio VIKI (Vitamin K Italian Study) ha analizzato la correlazione tra livelli di OC e fratture vertebrali e calcificazioni vascolari su 387 pazienti in emodialisi provenienti da 18 centri italiani, evidenziando livelli di OC significativamente inferiori nei pazienti con calcificazioni vascolari a livello aortico ed iliaco (-36%, 164 vs. 262.1 mcg/L, $p = 0.0003$ and 162 vs. 206 mcg/L, $p = 0.0108$, rispettivamente) e nei pazienti con fratture vertebrali (-29%, 151 vs. 213 mcg/L, $p = 0.0091$) [40]. Inoltre nello studio MINOS, studio monocentrico prospettico su 774 uomini francesi in follow-up per più di 10 anni, è stata riscontrata una riduzione della calcificazione vascolare aortica ed una ridotta mortalità per tutte le cause a 10 anni entrambe associate a valori più alti di OC in modo statisticamente significativo [41] (Tabella 2).

La fosfatasi alcalina ossea (bALP), è una proteina omodimerica presente sulla superficie degli osteoblasti; durante il processo di mineralizzazione viene clivata da una fosfolipasi, e secreta a livello sierico [42]. Non ha clearance renale, pertanto è anche lei un BTM affidabile nell'IRC. Nello studio di Salam et al. bALP è risultata promettente nella discriminazione di pazienti con basso turnover (AUC 0.824 per bALP < 21 mcg/L), rispetto al PTH (AUC = 0.563 per PTH < 183 pg/ml). Tale dato è stato confermato sia da Bervoets et al., in uno studio condotto su 84 pazienti macedoni con IRC non in dialisi [36], dove bALP ha mostrato una sensibilità dell'83% nella definizione di pazienti con osso dinamico, e da Jørgensen et al. [32], che ha evidenziato un'AUC di 0.82 per bALP < 24.2 mcg/L rispetto all'AUC di PTH di 0.770 (per PTH < 90.5 pg/ml). Nei pazienti con alto turnover l'AUC è risultata di 0.750 per bALP > 31 mcg/L, sovrapponibile a quella di PTH (0.760 per PTH > 327 pg/ml) nello studio di Salam et al. [31] e di 0.830 per bALP > 33.7 mcg/L vs AUC del PTH di 0.780 (per PTH < 143.5 pg/ml) nello studio di Jørgensen et al. [32]. Nei pazienti trapiantati, Jørgensen et al. [32] hanno riscontrato un AUC di bALP di 0.800 vs AUC di PTH di 0.760 nella discriminazione dei pattern ad alto turnover e di 0.940 vs 0.820 nella diagnosi di pattern a basso turnover.

Inoltre, l'ALP sembra avere anche un ruolo nel predire il rischio fratturativo dei pazienti con IRC: Maruyama et al. [43], analizzando i dati del registro giapponese su pazienti con IRC in dialisi, hanno dimostrato che in 185.277 pazienti i livelli di ALP erano indipendentemente associati alla mortalità e all'incidenza di fratture dell'anca. Allo stesso modo, Imori et al [44] hanno dimostrato, in uno studio di coorte monocentrico su 485 pazienti in dialisi, che bALP è risultato un indicatore utile per predire il rischio di frattura di qualsiasi tipo (AUC = 0.766, $p < 0.0001$) (Tabella 2).

BTM di riassorbimento osseo

Il telopeptide reticolato carbossi-terminale del collagene di tipo 1 (CTX), che ha origine dagli osteoclasti, aumenta a livello sierico durante i processi di riassorbimento osseo. La clearance di CTX è renale e vi è quindi una correlazione tra l'aumento dei livelli di CTX e il peggioramento della funzione renale [45]. In uno studio su 69 pazienti con IRC stadio 4-5D [31] l'AUC di CTX per la diagnosi di basso turnover osseo è risultata 0.766 (per CTX < 0.84 ng/ml), con una sensibilità del 60% e una specificità dell'84%; nella discriminazione di alto turnover osseo CTX ha presentato un'AUC di 0.762 (per valori > 2.39 ng/ml) con una sensibilità del 53% e una specificità del 96%. Inoltre, uno studio di Okuno et al. ha confermato l'ipotesi che i valori sierici di CTX possano fornire importanti informazioni sul grado di perdita ossea; in particolare, valutando il terzo distale del radio nei maschi in trattamento emodialitico, si è visto che aumentati livelli di CTX erano associati a perdita ossea [46]. Anche il telopeptide a legame amminico-terminale del collagene di tipo 1 (NTX), un altro prodotto della degradazione del collagene, si accumula nel plasma dei pazienti uremici in modo proporzionale all'aumento dell'IRC [47]. Tuttavia uno studio condotto su 37 pazienti con IRC stadio 1-4 [48] ha sottolineato la possibile utilità di questo BTM, se monitorato nel tempo nella sua escrezione urinaria, per valutare la progressione dell'osteodistrofia renale in pazienti con IRC non in dialisi. Tuttavia, essendo NTX anche un marker di osteoporosi, bisogna eseguire una corretta diagnosi differenziale tra le varie patologie ossee [48].

L'isoforma 5b della fosfatasi acida resistente al tartrato (TRAP-5b) è un enzima prodotto dagli osteoclasti nel processo di degradazione della matrice ossea; di conseguenza, alti livelli di TRAP-5b nel siero sono il riflesso di una elevata attività osteoblastica e di riassorbimento osseo. Nello studio già descritto di Salam et al. [31] è stata evidenziata un AUC di 0.799 per TRAP-5b < 4.6 U/L nella diagnosi di osteodistrofia a basso turnover confermato nello studio di Jørgensen et al. condotto su 80 pazienti con IRC stadio 4-5D e 119 pazienti trapiantati, con AUC di 0.84 per TRAP-5b < 3.44 U/L, quest'ultima significativamente migliore rispetto a PTH (= 0.770 per PTH < 90.5 pg/ml) [32]. Nello studio di Chu et al. [49] è stata dimostrata una correlazione positiva con parametri istomorfometrici dell'osso come il bone formation rate (BFR/BS o bone surface) con un coefficiente di correlazione di Spearman di 0.906. TRAP-5b, inoltre, si è dimostrato un fattore predittivo di perdita ossea sia nello studio di Malluche et al. [50], condotto su 81 pazienti americani in dialisi, dove i valori di TRAP-5b si sono rilevati alti nel 73% dei pazienti con perdita ossea alla Tomografia Computerizzata Quantitativa (QCT) del bacino, sia nello studio di Nickolas et al. [51], condotto su 82 pazienti con IRC in stadio predialitico, dove i livelli di TRAP-5b si mostravano più alti del 29% in pazienti con frattura ossea. Invece, in uno studio monocentrico coinvolgente 58 pazienti in emodialisi, è stata riscontrata una relazione significativa tra l'aumento sierico dei valori di TRAP-5b e la perdita di massa ossea corticale [52]. Inoltre, TRAP-5b sembrerebbe avere una correlazione anche con la prognosi cardiovascolare dei pazienti con IRC non in dialisi: Manghat et al. [53], in uno studio condotto su 145 pazienti con IRC stadio 1-4 ha evidenziato una correlazione tra i valori di bALP, i valori di TRAP e il rapporto TRAP/bALP con la rigidità di parete arteriosa.

Di conseguenza, TRAP-5b, metabolizzato per via non renale, sembrerebbe uno dei più promettenti BTM nella definizione del turnover osseo, del rischio di frattura e del rischio cardiovascolare.

Biomarkers di metabolismo osseo

PTH è il prodotto finale della conversione di un propeptide a catena singola di 115 amminoacidi, dal quale deriva il parapatormone, mediante scissione di 25 residui amino-terminali, e successivamente il paratormone (PTH 1-84), dopo ulteriore scissione di 6 amminoacidi. La maggior parte del PTH viene normalmente degradato dalla proteolisi prima di poter essere secreto e da questa proteolisi derivano frammenti come il PTH 7-84 [54]. La versione attiva di PTH (1-84) è un ormone secreto dalle paratiroidi, non definibile BTM in quanto non prodotto direttamente dalle cellule ossee durante i processi di riassorbimento e formazione. Nonostante ciò, per la sua diffusione e facilità di reperimento in tutti i laboratori, è ancora oggi la molecola più utilizzata per stabilire lo stato dell'osso nei pazienti con IRC. Tuttavia, il PTH presenta non poche variabili che ne alterano l'affidabilità. Innanzitutto, è estremamente variabile a seconda di sesso, età, etnia, indice di massa corporea e apporto di calcio nella dieta del paziente; varia poi a seconda del sito di campionamento (nei pazienti in dialisi con fistola artero-venosa o catetere venoso centrale), del ritmo circadiano e della stagionalità [55]. Esiste inoltre una variabilità analitica tra i kit di dosaggio utilizzati per stabilire i valori di PTH [56]: il primo kit in commercio è al momento inutilizzato in quanto impreciso, dal momento che analizzava tutti i frammenti C-terminali di PTH, sovrastimandone i livelli ematici; i kit di seconda generazione, tuttora in uso, sono comunque imprecisi in quanto, anche se riducono l'interferenza dei frammenti C-terminali, leggono i frammenti 7-84, portando comunque a una sovrastima dei livelli di PTH; i kit di terza generazione, invece, leggono solo la molecola 1-84 e al momento sono i kit più affidabili per la stima dei livelli di PTH (Tabella 2).

Con l'instaurarsi della CKD-MBD e dell'iperparatiroidismo secondario si possono osservare livelli sempre più alti di PTH nella popolazione con IRC [57], con un aumento direttamente proporzionale alla perdita della funzione renale nei pazienti con IRC stadio 3-5 [57] [58]. Al momento, però, non ci sono valori raccomandati di PTH nella popolazione con IRC non in dialisi, sebbene non sia raccomandata una normalizzazione totale; nei pazienti con IRC in dialisi le linee guida KDIGO raccomandano livelli compresi tra 2 e 9 volte i limiti superiori di norma [59, 60], invece le linee guida KDOQI consigliano di mantenere i valori di PTH tra 150 e 300 pg/ml [61]. Una recente survey del gruppo Fusaro et al. [22] ha indagato l'utilizzo dei BTM in una popolazione di 106 nefrologi italiani e ha evidenziato come questi ultimi tendano a fare maggior riferimento alle linee guida KDOQI rispetto alle KDIGO per il range di mantenimento dei valori di PTH (52% vs 38%).

PTH è uno dei driver fondamentali del metabolismo osseo. Tuttavia, la sua grande variabilità precedentemente descritta non lo rende un marker preciso dello stato dell'osso. In diversi studi è stata valutata la capacità di PTH di predire un basso o un alto turnover osseo rispetto a quella dei BTM risulta essere inferiore nel basso turnover e comparabile all'alto turnover, come descritto precedentemente (Tabella 2).

In precedenza, Barreto et al. [62] avevano già evidenziato come, per i valori consigliati dalle linee guida KDOQI, PTH non fosse in grado di discriminare in modo esauriente tutti i pazienti con alto e basso turnover osseo: infatti, su 97 pazienti analizzati e sottoposti a biopsia ossea, 58 sono risultati pazienti a basso turnover osseo, 36 pazienti ad alto turnover e 3 pazienti con turnover normale. I pazienti con PTH < 150 pg/ml sono risultati 35, con PTH tra 150-300 pg/ml sono risultati 22 e con PTH > 300 sono risultati 40. L'analisi ha dimostrato che i valori di PTH non sempre combaciavano con il turnover osseo atteso. Tuttavia, valori estremi di PTH correlano in modo significativo con un aumentato rischio di frattura: Coco et al. hanno evidenziato, su 1272 pazienti in dialisi, che valori di PTH < 195 pg/dl correlavano significativamente con un aumentato rischio di frattura, mentre pazienti con valori più alti di PTH non sembravano altrettanto esposti al rischio [63]. Al contrario, in un altro studio condotto su 12.782 pazienti in dialisi, valori di PTH > 900 pg/ml correlavano significativamente con un aumentato rischio di frattura [64]. Nello studio di Jansz et al., condotto invece su 146 pazienti trapiantati, i valori di PTH hanno mostrato una correlazione a U con un

aumentato rischio di frattura: quest'ultimo era maggiore per valori molto bassi di PTH (< 7 pmol/L) e per valori molto alti (> 50 pmol/L) [65]. In conclusione il PTH non sembra essere un valido marker nella predittività del rischio fratturativo in pazienti con IRC a differenza di ALP (Tabella 2).

FGF23 e α -Klotho, come già visto, sono due molecole fondamentali nella gestione del metabolismo minerale e osseo. Inoltre, sembra che FGF23 abbia anche un'azione, diretta e indiretta, a livello dei miocardiociti, provocando l'insorgenza di ipertrofia ventricolare sinistra. Infatti è stata dimostrata in vitro l'esistenza di una via di segnalazione, mediata dal recettore FGFR4 per FGF23 [15], indipendente da α -Klotho, che vede l'attivazione della via di segnalazione fosfolipasi C_γ – calcineurina – fattore nucleare delle cellule T attivate, la quale stimola l'ipertrofia dei miocardiociti e lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra [66]. Questo meccanismo è inoltre sostenuto dall'effetto di FGF23 sulla modulazione dell'espressione di ACE2, che aumenta i livelli di sodio e calcio sierici, provocando una conseguente ipervolemia e un quadro di ipertensione arteriosa, che sostiene e amplifica il rimodellamento ipertrofico cardiaco [16]. La somministrazione di etelcalcetide post-dialitica, studiata su 62 pazienti europei in emodialisi, ha dimostrato la capacità di ridurre la progressione del danno cardiaco causato da FGF23 [67].

La sclerostina è una proteina prodotta dagli osteociti ed è promotrice dell'inibizione della via di segnalazione Wnt/ β -catenina tramite il legame con il suo recettore presente sugli osteoblasti. In questo modo inibisce l'attività osteoblastica e conseguentemente la formazione ossea [68]; in pazienti con IRC stadio 3-4 alti livelli di sclerostina potrebbero indurre un precoce quadro di basso turnover osseo [69-71].

Inoltre, sembrerebbe esserci una correlazione tra sclerostina e calcificazioni vascolari: dallo studio di Kanbay et al. [72], condotto su 173 pazienti con IRC stadio 3-5, è emersa una correlazione tra alti livelli di sclerostina ed eventi cardiovascolari fatali e non fatali.

L'importanza di questo BTM necessita di ulteriori approfondimenti sia dal punto di vista del suo ruolo a livello osseo e cardiovascolare, sia sulla determinazione dei suoi livelli. Infatti, al momento, sono disponibili diversi kit di dosaggio di questo marcatore, che presentano discrepanze tra loro e la cui concordanza tra i risultati è ancora da stabilire, di conseguenza anche in quest'ambito sono necessari ulteriori studi comparativi per uniformare i metodi di dosaggio della sclerostina e rendere i risultati ottenuti più affidabili per una corretta interpretazione clinica [73].

Conclusioni

In conclusione, per i pazienti con IRC è raccomandabile una migliore valutazione del turnover osseo effettuata, oltre che con PTH, anche con il panel dei BTM sopra elencati, sia per l'alto che per il basso turnover, soprattutto ai fini di individuare la migliore terapia per l'OR. Nonostante queste evidenze, l'utilizzo dei BTM non è ancora omogeneamente diffuso come evidenziato dalla nostra recente survey [30] in cui l'utilizzo di BTM come P1NP, TRAP-5b, bALP e CTX rimane marginale, anche per la difficoltà di richiedere questi dosaggi al proprio laboratorio di riferimento.

La capacità diagnostica di queste molecole e il loro potenziale necessitano comunque di ulteriori studi, ma è fondamentale che i clinici includano i BTM nell'iter diagnostico della CKD-MBD.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Levin and Y. C. Li, "Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease?," (in eng), *Kidney Int*, vol. 68, no. 5, pp. 1973-81, Nov 2005, doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00651.x.
2. T. Isakova *et al.*, "Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease," (in eng), *Kidney Int*, vol. 79, no. 12, pp. 1370-8, Jun 2011, doi: 10.1038/ki.2011.47.
3. M. Wolf, "Mineral (Mal)Adaptation to Kidney Disease—Young Investigator Award Address: American Society of Nephrology Kidney Week 2014," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 10, no. 10, pp. 1875-85, Oct 07 2015, doi: 10.2215/CJN.04430415.
4. L. D. Quarles, "Fibroblast growth factor 23 and α -Klotho co-dependent and independent functions," (in eng), *Curr Opin Nephrol Hypertens*, vol. 28, no. 1, pp. 16-25, Jan 2019, doi: 10.1097/MNH.0000000000000467.
5. H. Komaba and M. Fukagawa, "The role of FGF23 in CKD—with or without Klotho," (in eng), *Nat Rev Nephrol*, vol. 8, no. 8, pp. 484-90, Jun 19 2012, doi: 10.1038/nrneph.2012.116.
6. J. B. Cannata-Andía *et al.*, "Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management," (in eng), *Calcif Tissue Int*, vol. 108, no. 4, pp. 410-422, Apr 2021, doi: 10.1007/s00223-020-00777-1.
7. M. Mizobuchi, H. Ogata, and F. Koiwa, "Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis and Latest Treatment," (in eng), *Ther Apher Dial*, vol. 23, no. 4, pp. 309-318, Aug 2019, doi: 10.1111/1744-9987.12772.
8. S. Moe *et al.*, "Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)," (in eng), *Kidney Int*, vol. 69, no. 11, pp. 1945-53, Jun 2006, doi: 10.1038/sj.ki.5000414.
9. Y. Xiong *et al.*, "CKD Stages, Bone Metabolism Markers, and Cortical Porosity Index: Associations and Mediation Effects Analysis," (in eng), *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 12, p. 775066, 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.775066.
10. M. J. Lloret *et al.*, "Evaluating Osteoporosis in Chronic Kidney Disease: Both Bone Quantity and Quality Matter," (in eng), *J Clin Med*, vol. 13, no. 4, Feb 09 2024, doi: 10.3390/jcm13041010.
11. K. L. Naylor *et al.*, "Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 10, no. 4, pp. 646-53, Apr 07 2015, doi: 10.2215/CJN.06040614.
12. C. Ginsberg and J. H. Ix, "Diagnosis and Management of Osteoporosis in Advanced Kidney Disease: A Review," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 79, no. 3, pp. 427-436, Mar 2022, doi: 10.1053/j.ajkd.2021.06.031.
13. S. Giannini *et al.*, "Persistent secondary hyperparathyroidism and vertebral fractures in kidney transplantation: role of calcium-sensing receptor polymorphisms and vitamin D deficiency," (in eng), *J Bone Miner Res*, vol. 25, no. 4, pp. 841-8, Apr 2010, doi: 10.1359/jbmr.091025.
14. M. Fusaro *et al.*, "The relationship between the Spine Deformity Index, biochemical parameters of bone metabolism and vascular calcifications: results from the Epidemiological VERtebral FRACtures iTalian Study (EVERFRACT) in dialysis patients," (in eng), *Clin Chem Lab Med*, vol. 52, no. 11, pp. 1595-603, Nov 2014, doi: 10.1515/cclm-2014-0194.
15. A. Grabner *et al.*, "Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy," (in eng), *Cell Metab*, vol. 22, no. 6, pp. 1020-32, Dec 01 2015, doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.002.
16. O. Andrukhova *et al.*, "FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure," (in eng), *EMBO Mol Med*, vol. 6, no. 6, pp. 744-59, Jun 2014, doi: 10.1002/emmm.201303716.
17. Y. Fang, C. Ginsberg, T. Sugatani, M. C. Monier-Faugere, H. Malluche, and K. A. Hruska, "Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification," (in eng), *Kidney Int*, vol. 85, no. 1, pp. 142-50, Jan 2014, doi: 10.1038/ki.2013.271.
18. M. Fusaro *et al.*, "Sevelamer Use, Vitamin K Levels, Vascular Calcifications, and Vertebral Fractures in Hemodialysis Patients: Results from the VIKI Study," (in eng), *J Bone Miner Res*, vol. 36, no. 3, pp. 500-509, Mar 2021, doi: 10.1002/jbmr.4214.
19. M. Fusaro, A. Aghi, M. C. Mereu, and A. Giusti, "[Fragility fracture in the Chronic Kidney Disease (CKD)]," (in ita), *G Ital Nefrol*, vol. 34, no. Nov-Dec, Dec 05 2017.
20. L. Dalle Carbonare and S. Giannini, "[Histologic diagnosis of metabolic bone diseases: bone histomorphometry]," (in ita), *Reumatismo*, vol. 56, no. 1, pp. 15-23, 2004, doi: 10.4081/reumatismo.2004.15.
21. P. Evenepoel *et al.*, "Bone biopsy practice patterns across Europe: the European renal osteodystrophy initiative—a position paper," (in eng), *Nephrol Dial Transplant*, vol. 32, no. 10, pp. 1608-1613, Oct 01 2017, doi: 10.1093/ndt/gfw468.
22. K. L. Naylor *et al.*, "The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease," (in eng), *Kidney Int*, vol. 86, no. 4, pp. 810-8, Oct 2014, doi: 10.1038/ki.2013.547.
23. H. J. Yun *et al.*, "Trabecular bone score may indicate chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) phenotypes in hemodialysis patients: a prospective observational study," (in eng), *BMC Nephrol*, vol. 21, no. 1, p. 299, Jul 25 2020, doi: 10.1186/s12882-020-01944-0.
24. K. L. Naylor *et al.*, "Trabecular bone score in kidney transplant recipients," (in eng), *Osteoporos Int*, vol.

- 27, no. 3, pp. 1115-1121, Mar 2016, doi: 10.1007/s00198-015-3424-3.
25. S. L. West, P. Patel, and S. A. Jamal, "How to predict and treat increased fracture risk in chronic kidney disease," (in eng), *J Intern Med*, vol. 278, no. 1, pp. 19-28, Jul 2015, doi: 10.1111/joim.12361.
 26. G. Hampson, M. Stone, J. R. Lindsay, R. K. Crowley, and S. H. Ralston, "Diagnosis and Management of Osteoporosis During COVID-19: Systematic Review and Practical Guidance," (in eng), *Calcif Tissue Int*, vol. 109, no. 4, pp. 351-362, Oct 2021, doi: 10.1007/s00223-021-00858-9.
 27. C. Valero *et al.*, "3D analysis of bone mineral density in a cohort: age- and sex-related differences," (in eng), *Arch Osteoporos*, vol. 16, no. 1, p. 80, Jun 02 2021, doi: 10.1007/s11657-021-00921-w.
 28. M. Fusaro *et al.*, "Time for Revival of Bone Biopsy with Histomorphometric Analysis in Chronic Kidney Disease (CKD): Moving from Skepticism to Pragmatism," (in eng), *Nutrients*, vol. 14, no. 9, Apr 22 2022, doi: 10.3390/nu14091742.
 29. M. Schini, T. Vilaca, F. Gossiel, S. Salam, and R. Eastell, "Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications," (in eng), *Endocr Rev*, vol. 44, no. 3, pp. 417-473, May 08 2023, doi: 10.1210/endrev/bnac031.
 30. M. Fusaro *et al.*, "Real-world usage of Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorder (CKD-MBD) biomarkers in nephrology practices," (in eng), *Clin Kidney J*, vol. 17, no. 1, p. sfad290, Jan 2024, doi: 10.1093/ckj/sfad290.
 31. S. Salam, O. Gallagher, F. Gossiel, M. Paggiosi, A. Khwaja, and R. Eastell, "Diagnostic Accuracy of Biomarkers and Imaging for Bone Turnover in Renal Osteodystrophy," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 29, no. 5, pp. 1557-1565, May 2018, doi: 10.1681/ASN.2017050584.
 32. H. S. Jørgensen *et al.*, "Diagnostic Accuracy of Noninvasive Bone Turnover Markers in Renal Osteodystrophy," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 79, no. 5, pp. 667-676.e1, May 2022, doi: 10.1053/j.ajkd.2021.07.027.
 33. M. Ueda *et al.*, "Clinical usefulness of the serum N-terminal propeptide of type I collagen as a marker of bone formation in hemodialysis patients," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 40, no. 4, pp. 802-9, Oct 2002, doi: 10.1053/ajkd.2002.35692.
 34. M. Fusaro, M. Gallieni, C. Porta, T. L. Nickolas, and P. Khairallah, "Vitamin K effects in human health: new insights beyond bone and cardiovascular health," (in eng), *J Nephrol*, vol. 33, no. 2, pp. 239-249, Apr 2020, doi: 10.1007/s40620-019-00685-0.
 35. P. Ducy *et al.*, "Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice," (in eng), *Nature*, vol. 382, no. 6590, pp. 448-52, Aug 01 1996, doi: 10.1038/382448a0.
 36. A. R. Bervoets *et al.*, "Useful biochemical markers for diagnosing renal osteodystrophy in predialysis end-stage renal failure patients," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 41, no. 5, pp. 997-1007, May 2003, doi: 10.1016/s0272-6386(03)00197-5.
 37. G. Coen *et al.*, "Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients," (in eng), *Nephrol Dial Transplant*, vol. 13, no. 9, pp. 2294-302, Sep 1998, doi: 10.1093/ndt/13.9.2294.
 38. M. Fusaro, L. Pereira, and J. Bover, "Current and Emerging Markers and Tools Used in the Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Non-Dialysis Adult Patients," (in eng), *J Clin Med*, vol. 12, no. 19, Sep 30 2023, doi: 10.3390/jcm12196306.
 39. R. A. Lin, J. T. Hsieh, C. C. Huang, C. Y. Yang, Y. P. Lin, and D. C. Targ, "Circulating Osteocalcin Fractions are Associated with Vascular Calcification and Mortality in Chronic Hemodialysis Patients," (in eng), *Calcif Tissue Int*, vol. 113, no. 4, pp. 416-425, Oct 2023, doi: 10.1007/s00223-023-01122-y.
 40. M. Fusaro *et al.*, "Calcimimetic and vitamin D analog use in hemodialyzed patients is associated with increased levels of vitamin K dependent proteins," (in eng), *Endocrine*, vol. 51, no. 2, pp. 333-41, Feb 2016, doi: 10.1007/s12020-015-0673-z.
 41. C. B. Confavreux *et al.*, "Higher serum osteocalcin is associated with lower abdominal aortic calcification progression and longer 10-year survival in elderly men of the MINOS cohort," (in eng), *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 98, no. 3, pp. 1084-92, Mar 2013, doi: 10.1210/jc.2012-3426.
 42. A. Nizet, E. Cavalier, P. Stenvinkel, M. Haarhaus, and P. Magnusson, "Bone alkaline phosphatase: An important biomarker in chronic kidney disease – mineral and bone disorder," (in eng), *Clin Chim Acta*, vol. 501, pp. 198-206, Feb 2020, doi: 10.1016/j.cca.2019.11.012.
 43. Y. Maruyama *et al.*, "A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan," (in eng), *Nephrol Dial Transplant*, vol. 29, no. 8, pp. 1532-8, Aug 2014, doi: 10.1093/ndt/gfu055.
 44. S. Iimori *et al.*, "Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study," (in eng), *Nephrol Dial Transplant*, vol. 27, no. 1, pp. 345-51, Jan 2012, doi: 10.1093/ndt/gfr317.
 45. D. Xie, L. Zhao, L. Wu, and Q. Ji, "The levels of bone turnover markers and parathyroid hormone and their relationship in chronic kidney disease," (in eng), *Clin Chim Acta*, vol. 548, p. 117518, Aug 01 2023, doi: 10.1016/j.cca.2023.117518.
 46. S. Okuno, M. Inaba, K. Kitatani, E. Ishimura, T. Yamakawa, and Y. Nishizawa, "Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss in hemodialysis patients," (in eng), *Osteoporos Int*, vol. 16, no. 5, pp. 501-9, May 2005, doi: 10.1007/s00198-004-1712-4.
 47. G. Coen *et al.*, "Urinary deoxypyridinoline excretion for the evaluation of bone turnover in chronic renal

- failure," (in eng), *Am J Nephrol*, vol. 20, no. 4, pp. 283-90, 2000, doi: 10.1159/000013602.
48. R. Tolouian, G. T. Hernandez, W. Y. Chiang, and A. Gupta, "A new approach for evaluating bone turnover in chronic kidney disease," (in eng), *Eur J Intern Med*, vol. 21, no. 3, pp. 230-2, Jun 2010, doi: 10.1016/j.ejim.2010.01.013.
 49. P. Chu, T. Y. Chao, Y. F. Lin, A. J. Janckila, and L. T. Yam, "Correlation between histomorphometric parameters of bone resorption and serum type 5b tartrate-resistant acid phosphatase in uremic patients on maintenance hemodialysis," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 41, no. 5, pp. 1052-9, May 2003, doi: 10.1016/s0272-6386(03)00203-8.
 50. H. H. Malluche, D. L. Davenport, T. Cantor, and M. C. Monier-Faugere, "Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis," (in eng), *Clin J Am Soc Nephrol*, vol. 9, no. 7, pp. 1254-62, Jul 2014, doi: 10.2215/CJN.09470913.
 51. T. L. Nickolas *et al.*, "Discriminants of prevalent fractures in chronic kidney disease," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 22, no. 8, pp. 1560-72, Aug 2011, doi: 10.1681/ASN.2010121275.
 52. K. Shidara *et al.*, "Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients," (in eng), *Calcif Tissue Int*, vol. 82, no. 4, pp. 278-87, Apr 2008, doi: 10.1007/s00223-008-9127-4.
 53. P. Manghat *et al.*, "Association of bone turnover markers and arterial stiffness in pre-dialysis chronic kidney disease (CKD)," (in eng), *Bone*, vol. 48, no. 5, pp. 1127-32, May 01 2011, doi: 10.1016/j.bone.2011.01.016.
 54. P. A. Friedman, "PTH revisited," (in eng), *Kidney Int Suppl*, no. 91, pp. S13-9, Oct 2004, doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.09103.x.
 55. P. Evenepoel, J. Bover, and P. Ureña Torres, "Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease," (in eng), *Kidney Int*, vol. 90, no. 6, pp. 1184-1190, Dec 2016, doi: 10.1016/j.kint.2016.06.041.
 56. E. Cavalier, "Determination of parathyroid hormone: from radioimmunoassay to LCMS/MS," (in eng), *Clin Chem Lab Med*, vol. 61, no. 5, pp. 946-953, Apr 25 2023, doi: 10.1515/cclm-2022-0942.
 57. L. De Nicola, G. Conte, P. Chiodini, P. D'Angiò, G. Donnarumma, and R. Minutolo, "Interaction between phosphorus and parathyroid hormone in non-dialysis CKD patients under nephrology care," (in eng), *J Nephrol*, vol. 27, no. 1, pp. 57-63, Feb 2014, doi: 10.1007/s40620-013-0001-8.
 58. Y. Einbinder, S. Benchetrit, E. Golan, and T. Zitman-Gal, "Comparison of Intact PTH and Bio-Intact PTH Assays Among Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease Patients," (in eng), *Ann Lab Med*, vol. 37, no. 5, pp. 381-387, Sep 2017, doi: 10.3343/alm.2017.37.5.381.
 59. K. D. I. G. O. K. C.-M. U. W. Group, "KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)," (in eng), *Kidney Int Suppl (2011)*, vol. 7, no. 1, pp. 1-59, Jul 2017, doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
 60. K. D. I. G. O. K. C.-M. W. Group, "KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)," (in eng), *Kidney Int Suppl*, no. 113, pp. S1-130, Aug 2009, doi: 10.1038/ki.2009.188.
 61. T. Isakova *et al.*, "KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 70, no. 6, pp. 737-751, Dec 2017, doi: 10.1053/j.ajkd.2017.07.019.
 62. □ F. C. Barreto *et al.*, "K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients," (in eng), *Kidney Int*, vol. 73, no. 6, pp. 771-7, Mar 2008, doi: 10.1038/sj.ki.5002769.
 63. M. Coco and H. Rush, "Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 36, no. 6, pp. 1115-21, Dec 2000, doi: 10.1053/ajkd.2000.19812.
 64. M. Jadoul *et al.*, "Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study," (in eng), *Kidney Int*, vol. 70, no. 7, pp. 1358-66, Oct 2006, doi: 10.1038/sj.ki.5001754.
 65. T. T. Jansz, N. A. Goto, A. J. van Ballegooijen, H. C. Willems, M. C. Verhaar, and B. C. van Jaarsveld, "The prevalence and incidence of vertebral fractures in end-stage renal disease and the role of parathyroid hormone," (in eng), *Osteoporos Int*, vol. 31, no. 3, pp. 515-524, Mar 2020, doi: 10.1007/s00198-019-05187-0.
 66. J. D. Molkentin *et al.*, "A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy," (in eng), *Cell*, vol. 93, no. 2, pp. 215-28, Apr 17 1998, doi: 10.1016/s0092-8674(00)81573-1.
 67. K. Dörr *et al.*, "Randomized Trial of Etelcalcetide for Cardiac Hypertrophy in Hemodialysis," (in eng), *Circ Res*, vol. 128, no. 11, pp. 1616-1625, May 28 2021, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.318556.
 68. W. Lv, L. Guan, Y. Zhang, S. Yu, B. Cao, and Y. Ji, "Sclerostin as a new key factor in vascular calcification in chronic kidney disease stages 3 and 4," (in eng), *Int Urol Nephrol*, vol. 48, no. 12, pp. 2043-2050, Dec 2016, doi: 10.1007/s11255-016-1379-8.
 69. R. Neto *et al.*, "Sclerostin and DKK1 circulating levels associate with low bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3 and 4," (in eng), *Clin Kidney J*, vol. 14, no. 11, pp. 2401-2408, Nov 2021, doi: 10.1093/ckj/sfab081.
 70. Z. Massy and T. Drueke, "Adynamic bone disease is a predominant bone pattern in early stages of chronic kidney disease," (in eng), *J Nephrol*, vol. 30,

- no. 5, pp. 629-634, Oct 2017, doi: 10.1007/s40620-017-0397-7.
71. T. B. Drüeke and Z. A. Massy, "Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease," (in eng), *Kidney Int*, vol. 89, no. 2, pp. 289-302, Feb 2016, doi: 10.1016/j.kint.2015.12.004.
72. M. Kanbay *et al.*, "Serum sclerostin and adverse outcomes in nondialyzed chronic kidney disease patients," (in eng), *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 99, no. 10, pp. E1854-61, Oct 2014, doi: 10.1210/jc.2014-2042.
73. A. Omran, D. Atanasova, F. Landgren, and P. Magnusson, "Sclerostin: From Molecule to Clinical Biomarker," (in eng), *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 9, Apr 26 2022, doi: 10.3390/ijms23094751.

Cosa c'è di nuovo nella terapia della CKD-MBD?

La gestione dell'anemia e della malattia metabolica dell'osso nella malattia renale cronica

Piergiorgio Messa¹, Shanmugam Sabarinath³, Carlo Maria Alfieri^{1,2}, Giuseppe Castellano^{1,2}, Simone Vettoretti¹

1 Nephrology, Dialysis and Transplantation, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, 20122 Milan, Italy

2 Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano, 20122 Milan, Italy

3 Department of Nephrology, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research (JIPMER), Puducherry-6, India



Piergiorgio Messa

Corrispondenza a:

Università degli Studi di Milano

UOC Nefrologia Dialisi e Trapianto

Ospedale Maggiore – Policlinico di Milano

e-mail: piergiorgio.messa@policlinico.mi.it

ABSTRACT

Gli importanti avanzamenti nelle conoscenze scientifiche hanno portato ad un notevole arricchimento delle offerte terapeutiche nel campo della CKD-MBD, che hanno permesso un miglior controllo dei parametri biochimici correlati, rispetto al passato. A questo non è però corrisposto un tangibile miglioramento degli esiti clinici, sia ossei che cardiovascolari, connessi alla CKD-MBD, né vi è stato un sensibile calo del numero di pillole che i pazienti nefropatici devono assumere, con l'obiettivo di mantenere controllati i parametri biochimici, con un costo terapeutico di questi interventi che rimane elevato. Tutti questi bisogni insoddisfatti continuano a stimolare la ricerca per cercare soluzioni nuove che possano migliorare uno o più di questi obiettivi non ancora raggiunti.

In questa revisione della letteratura più recente, abbiamo cercato di sintetizzare quanto di nuovo è stato recentemente proposto nel campo terapeutico della CKD-MBD, sottolineando gli eventuali vantaggi dei nuovi farmaci rispetto alle terapie già disponibili, con particolare attenzione ai bisogni non ancora soddisfatti.

Abbiamo inoltre rivisitato le recenti acquisizioni relativamente a farmaci, già da tempo in uso, riportando anche quelle che sono le più recenti evidenze raccolte che potrebbero modificare l'approccio al loro utilizzo.

PAROLE CHIAVE: CKD-MBD, iperparatiroidismo secondario, fratture ossee, malattia cardiovascolare

Introduzione

Negli ultimi decenni, l'ambito delle conoscenze sulle alterazioni del metabolismo minerale e osseo associate ai vari stadi della malattia renale cronica (CKD-MBD, nell'acronimo anglosassone), si è arricchito di importanti novità sia nel campo fisiopatologico che in quello clinico.

Nelle prime stagioni della storia della nefrologia, si riteneva che tale condizione clinica, identificata come una problematica limitata alle manifestazioni ossee osservate nel paziente con malattia renale cronica (osteodistrofia uremica), fosse quasi esclusivamente conseguenza dell'eccessiva produzione di paratormone (PTH), a sua volta secondaria alla ridotta capacità di mantenere livelli calcemici nella norma a causa della ridotta sintesi del metabolita attivo della vitamina D (calcitriolo) e della ritenzione di fosfati, entrambe conseguenti al progressivo venir meno della funzione endocrina e depurativa renale [1].

Negli anni seguenti, le nuove acquisizioni fisiopatologiche e cliniche, favorite da uno sviluppo esplosivo delle tecnologie di indagine, hanno evidenziato la maggiore complessità patogenetica della CKD-MBD che, in aggiunta agli storici protagonisti (PTH, VitD, calcio, fosforo), ha visto comparire una serie di altri fattori di derivazione ossea, renale o sistemica (solo per citarne alcuni, FGF23, Klotho, sclerostina, activina, vitK, etc.) che, con ruoli non ancora del tutto definiti, potrebbero non solo contribuire alle variegata e variabili espressioni fenotipiche delle alterazioni funzionali e strutturali del metabolismo minerale e del sistema scheletrico, ma essere anche coinvolti in altre manifestazioni cliniche sistemiche che caratterizzano la malattia renale cronica (da qui in avanti CKD, secondo l'acronimo anglosassone più in uso), in particolare in quelle dell'apparato cardiovascolare, oltre a poter contribuire ad accelerare la progressione della CKD stessa [2].

Negli ultimi due decenni, abbiamo anche assistito ad un progressivo arricchimento dell'armamentario terapeutico nell'ambito della CKD-MBD, con farmaci indirizzati a correggere in modo sempre più efficace le alterazioni del metabolismo minerale, con l'obiettivo di ridurre anche gli esiti clinici ossei (fratture), sistemici (morbilità e mortalità CV) e renali (progressione della CKD).

La tabella 1 sintetizza gli indirizzi terapeutici più consolidati per il trattamento della CKD-MBD, basati fondamentalmente sulle raccomandazioni contenute nelle ultime linee guida pubblicate [3], in attesa dell'imminente pubblicazione della prossima versione.

Nonostante però gli indubitabili miglioramenti raggiunti nel controllo dei parametri biochimici (calcio, fosforo, PTH, vitD), che si rispecchiano anche nella riduzione della necessità di ricorso alla paratiroidectomia (PTX), mancano ad oggi chiare evidenze di un miglioramento anche degli esiti clinici sia ossei che sistemici. Rimangono inoltre insoddisfatte altre aspettative connesse alle terapie utilizzate nel controllo della CKD-MBD, come la necessità di ridurre l'elevato numero di pillole che i pazienti devono assumere quotidianamente, oltre al carico economico correlato a tali farmaci per la spesa sanitaria globale.

Nei prossimi paragrafi saranno brevemente descritte le novità terapeutiche, quelle che, a nostro parere, hanno un rilievo clinico di maggior interesse (anche se non tutte al momento disponibili nella pratica clinica), oltre a riportare quelle che sono alcune nuove evidenze su farmaci già da tempo in uso nel campo della CKD-MBD. Si è cercato anche di dare risalto agli eventuali vantaggi, quando presenti, delle nuove proposte terapeutiche rispetto alle terapie già disponibili, prestando particolare attenzione ai bisogni non ancora soddisfatti.

Argomento della raccomandazione	Obiettivo	Intervento	Punti di attenzione	Considerazioni e Limiti
Approccio generale	Il trattamento della CKD-MBD si basa sul controllo seriale dei parametri biochimici: calcio, fosforo, PTH, 25-OH-vitD, FA	Controllo ripetuto dei parametri biochimici, con frequenza variabile e incrementale in funzione del grado di CKD	Valutare, oltre al valore assoluto del singolo parametro, anche la direzione e entità delle sue variazioni nel tempo Attenzione da porre alle variazioni dei metodi di laboratorio utilizzati nel tempo	Mancanza di valori di riferimento di normalità, in particolare per PTH, negli stadi di CKD non in dialisi. Non è definito se alla calcemia totale, influenzata dal livello di albumemia, vada preferito il calcio corretto per albumina o il calcio ionizzato. Le indicazioni all'uso di parametri strumentali (mineralometria, biopsia ossea, metodi per valutare le calcificazioni vascolari) sono poco definite
Controllo del fosforo	Mantenere i livelli di fosforemia nel range di normalità	Riduzione dell'apporto di fosforo con la dieta (con particolare attenzione alle sorgenti di fosfato facilmente assorbibile) Eventuale aggiunta di chelanti intestinali del fosfato, privilegiando quelli non contenenti Al o Ca	Attenzione alle sorgenti nascoste di fosforo con la dieta (cibi e bevande processate o colorate; prodotti da forno; leggere le etichette di composizione di tutti gli alimenti confezionati)	Mancanza di evidenze che il mantenimento di livelli normali di fosforo si traduca in un miglioramento degli esiti ossei, cardiovascolari e renali. Il solo livello ematico di fosforo non è un indicatore del suo bilancio corporeo. Restrizioni dietetiche troppo rigide potrebbero determinare una malnutrizione proteico-calorica, in particolare nel soggetto anziano
Controllo del calcio	Mantenere i livelli di calcemia entro i limiti della norma; particolare attenzione ad evitare l'ipercalcemia	Evitare o ridurre l'uso di chelanti del fosforo a base di calcio; calcio nel liquido di dialisi tra 1.25 e 1.50 mmol/L	In funzione del minore impatto clinico dell'ipocalcemia rispetto all'ipercalcemia, particolare attenzione andrà posta nell'uso di quantità elevate di calcitriolo e/o analoghi della vitamina D	Limitazioni informative della calcemia totale (vedi sopra).
Controllo del PTH	Mantenere i livelli di PTH tra 2 e 9 volte il limite massimo di normalità nel paziente in dialisi. Negli altri stadi di CKD, valutare la tendenza all'incremento dei valori più che ai valori assoluti	Possono essere utilizzate combinazioni variabili di calcitriolo, analoghi della vitamina D e calcimimetici (questi ultimi solo nei pazienti in dialisi o trapiantati), in funzione dei valori di calcio e fosforo ematici. PTX nei casi non responsivi alla terapia medica	Attenzione ad un'eccessiva inibizione del PTH, per evitare il rischio della malattia adinamica dell'osso	Mancanza di una definizione dei valori desiderati per gli stadi di CKD non in dialisi. Mancata valorizzazione della normalizzazione dei livelli di vitamina D nativa per il controllo del PTH. Mancanza di chiare indicazioni alla PTX
Controllo dello stato vitaminico D	Mantenere i livelli di 25-OH-vitD (calcidiolo) superiori al limite della sufficienza (30 ng/mL)	Supplementazioni con varie forme di vitamina D nativa o 25-monoidrossilata (colecalfiferolo, ergocalciferolo, calcidiolo)	Attenzione ad alcune condizioni relativamente rare di mutazioni della 24-25-idrossilasi con sviluppo di ipercalcemia, anche severa, dopo somministrazione di vitamina D nativa	Non definiti i valori di normalità per i pazienti con CKD. Non ben definiti i livelli di calcidiolo da non superare.

Tabella 1. Raccomandazioni secondo le KDIGO per il controllo della CKD-MBD [3] Note: FA: fosfatasi alcalina; PTH: paratormone; PTX: paratiroidectomia.

Farmaci che riducono il trasporto intestinale del fosfato

Il controllo dei livelli della fosforemia è da sempre indicato come uno dei principali obiettivi terapeutici nel trattamento della CKD-MBD. I suggerimenti dietetici e, nel paziente in dialisi,

l'ottimizzazione del trattamento dialitico rappresentano i passaggi preliminari ineludibili, ma spesso non sufficienti, per il mantenimento dei livelli di fosforemia entro i limiti desiderati, con la conseguente necessità di ricorrere spesso all'uso di farmaci che, legando il fosfato contenuto negli alimenti, ne riducono l'assorbimento intestinale (chelanti del fosforo). Nonostante l'elevato numero di chelanti del fosfato disponibili [4], solo una minor parte dei pazienti riesce a mantenere livelli di fosforemia stabilmente entro i limiti della normalità, anche a causa di una ridotta aderenza terapeutica legata sia ad effetti di intolleranza gastroenterica al farmaco, ma non infrequentemente anche all'elevato numero di pillole da assumere per raggiungere il risultato terapeutico.

Nei prossimi paragrafi, riporteremo le note essenziali riguardo a due farmaci diretti al controllo dei valori fosforemici nel paziente con CKD che, a differenza di tutti i farmaci ipofosfatemici che agiscono con meccanismi di chelazione del fosfato contenuto nella dieta, hanno effetti inibitori diretti sul trasporto intestinale, attivo o passivo, di fosfato.

Nicotinamide

Oltre un decennio fa, era stata proposta come farmaco utile al controllo dell'iperfosforemia del paziente con CKD la Nicotinamide, derivato idrosolubile dell'acido nicotinic (Vitamina B3), la cui carenza è nota essere la causa della pellagra, per la sua azione inibitrice diretta del co-trasportatore attivo sodio/fosfato (NaPi2b), presente sul versante cellulare apicale degli enterociti [5]. Purtroppo, l'uso di questo farmaco si è dimostrato associato, nei primi studi, a numerosi effetti collaterali, anche gravi (4 casi di trombocitopenia e 2 decessi) [6]. Inoltre, un recente studio controllato nel quale è stata utilizzata in pazienti in trattamento dialitico una nuova formulazione di Nicotinamide a rilascio controllato, se pure confermando una certa efficacia nel controllo della fosforemia, ha anche evidenziato un'importante associazione con numerosi eventi avversi, in particolare gastroenterici, che hanno indotto una larga parte dei pazienti arruolati a sospendere il trattamento [7]. Per queste ragioni, la Nicotinamide non sembrerebbe avere al momento concrete prospettive di utilizzo in campo clinico.

Tenapanor

Recentemente, un altro farmaco che agisce sul trasporto intestinale di fosfato, il Tenapanor, è stato portato all'attenzione dei nefrologi come un nuovo possibile mezzo terapeutico indirizzato al controllo della fosforemia. Tenapanor, una piccola molecola con attività inibitrice sull'isoforma 3 dell'anti-trasportatore sodio/idrogeno (NHE3), espressa nelle cellule del tratto gastroenterico, è un farmaco già noto per i suoi effetti sodio-depletivi a livello intestinale, che ne aveva suggerito il possibile impiego nella correzione delle condizioni di idro/sodio ritenzione nei soggetti in dialisi, nei quali l'uso dei diuretici ha ovviamente uno spazio limitato se non nullo [8]. Tra gli effetti osservati con l'uso di tale farmaco, vi era quello di una riduzione dei valori della fosforemia, che successivi studi hanno dimostrato essere secondario ad una riduzione del trasporto paracellulare di fosfato nel tratto intestinale, conseguenza dell'inibizione di NHE3 [9]. A queste iniziali osservazioni, sono seguiti studi clinici che hanno confermato l'efficacia di questo farmaco nel controllo della fosforemia in pazienti in dialisi, peraltro associata ad una considerevole riduzione del numero di pillole necessarie al controllo di tale parametro, quando confrontato con la maggior parte dei chelanti del fosfato [10-13]. Il farmaco, approvato per l'uso del controllo della fosforemia dall'FDA, non è al momento approvato per tale applicazione in Italia. È comunque da segnalare che in tutti gli studi è stata riportata una frequente comparsa di eventi avversi gastroenterici, tra i quali, con particolare frequenza, la diarrea, talvolta di entità considerevole, che potrebbero limitarne un uso generalizzabile.

Calcifediolo a rilascio prolungato

L'uso del calcitriolo e degli altri analoghi della vitamina D è stato e continua a rimanere uno dei caposaldi della terapia della CKD-MBD, sulla base dei numerosi riconosciuti effetti diretti e indiretti della vitamina D sul controllo della produzione di PTH, sul metabolismo dell'apparato scheletrico, in aggiunta ai numerosi (presunti o reali) effetti pleiotropici. Le indicazioni specifiche al loro uso nei vari stadi della CKD hanno comunque subito ampie revisioni nelle linee guida che sono state prodotte negli ultimi 2 decenni [3, 14, 15]. È però altrettanto noto come l'efficacia dei metaboliti attivi della vitamina D sia spesso limitata dal loro effetto di incremento dei livelli sierici di calcio, di fosforo e, in una certa misura, anche di FGF23 associato al loro uso. Anche, ma non solo, sulla base di tutte queste considerazioni, negli ultimi due decenni si è andato sempre più consolidando l'interesse alla correzione del deficit di vitamina D nativa, di riscontro particolarmente elevato nella popolazione dei pazienti con CKD, preliminarmente o in contemporanea all'uso dei metaboliti attivi, al fine di rendere più efficace il controllo della CKD-MBD [3, 16]. In aggiunta però ai numerosi limiti nel definire quali siano i livelli di sufficienza di vitamina D nativa nei pazienti con varie forme di CKD [17], l'uso dei metaboliti della vitamina D nativa (colecalfiferolo, ergocalciferolo, calcifediolo) si sono per il momento manifestati non particolarmente efficaci nella correzione dell'iperparatiroidismo secondario (IPS) della CKD, forse anche a causa di un dosaggio non appropriato [18].

Calcifediolo a rilascio prolungato (ERC)

Recentemente, si è resa disponibile una nuova formulazione di calcifediolo, a rilascio prolungato nell'apparato gastrointestinale, che avrebbe dimostrato una maggiore efficacia nel controllo dei livelli di PTH, associandosi peraltro ad un miglior profilo nel controllo della calcemia, fosforemia e livelli di FGF23, quando confrontata non solo con altre formulazioni di vitamina D nativa, ma anche con analoghi della vitamina D attiva [19-21]. Sebbene questo farmaco si presenti come un mezzo terapeutico indubbiamente efficace nel controllo quantomeno dell'IPS della CKD, rimangono da chiarire alcuni aspetti fisiopatologici e clinici che spieghino più approfonditamente le ragioni del differente profilo di efficacia e sicurezza rispetto agli altri preparati attualmente disponibili (migliore correzione dei livelli di 25-OH-VitD? Più elevati livelli di calcitriolemia? Etc.), oltre alla mancanza di dati su un confronto testa a testa con il già disponibile calcifediolo, possibilmente utilizzato allo stesso dosaggio, per poterne poi valutare il rapporto costo/efficacia. ERC rappresenta comunque una nuova opportunità terapeutica che certamente allargherà il paniere dei metaboliti della vitamina D utilizzabili in questo campo.

Nuovi calciomimetici

L'intensa ricerca che fece seguito alla identificazione, oltre 3 decenni fa, da parte di Edward E. Brown & Collaboratori di un recettore specifico per il calcio (CaSR), espresso sulle cellule paratiroidi e in grado di controllare la secrezione del PTH [22, 23], diede seguito alla produzione di una serie di molecole in grado di modulare tale recettore, controllando in senso inibitorio (calciomimetici) o stimolatorio (calcilitici) la produzione e secrezione del PTH [24]. Tra i calciomimetici, farmaci in grado di sopprimere la secrezione di PTH in condizioni ipersecretive, in particolare nell'IPS della CKD in fase avanzata, cinacalcet, un modulatore allosterico del CaSR, è stato il primo a entrare nell'uso clinico, sia nei pazienti in dialisi che dopo trapianto renale, dimostrandosi efficace nel controllo dei livelli di PTH, di calcio (con tendenza all'ipocalcemia) e del fosforo [25, 26]. Fu però chiaro, sin dagli inizi del suo uso, che una buona percentuale di pazienti si dimostrava intollerante al farmaco, in particolare a causa di effetti avversi gastroenterici (nausea, vomito, epigastralgie, diarrea); inoltre, l'efficacia di cinacalcet nel controllo dei livelli dei parametri biochimici non è stata accompagnata da un miglioramento significativo degli esiti clinici, ossei o sistemici [27, 28].

Per superare o quantomeno limitare i problemi legati alla gastro-tolleranza di cinacalcet, circa una decina di anni fa, è stato proposto l'uso di etelcalcetide, un altro calcimimetico utilizzabile per via endovenosa, con azione agonista diretta sul CaSR, che presenta una efficacia inibitoria sul PTH discretamente superiore a quella di cinacalcet, accompagnata comunque da effetti ipocalcemizzanti e ipotensivizzanti moderatamente più spiccati rispetto a cinacalcet [30].

Nel tentativo di migliorare la tollerabilità sia gastroenterica e/o di limitare l'effetto ipocalcemizzante, mantenendo sostanzialmente invariata l'efficacia nel controllo dei livelli di PTH, sono stati proposti alcuni nuovi calcimimetici che però, al momento, non sono disponibili per l'uso clinico in gran parte dei Paesi nel mondo, inclusa l'Italia.

Ci limiteremo a descrivere brevemente le caratteristiche principali di due tra questi nuovi calcimimetici, evocalcet e upacalcet, visto che di essi vi sono già dati in letteratura relativi al loro utilizzo clinico.

Evocalcet

Evocalcet è un nuovo calcimimetico, sviluppato in Giappone, assumibile per via orale, che agisce in modo non dissimile da quello di cinacalcet (modulatore allosterico). Studi sperimentali avevano dimostrato che questo nuovo calcimimetico interferiva con lo svuotamento gastrico notevolmente meno rispetto a cinacalcet e inoltre, al contrario di quest'ultimo, non aveva nessuna interferenza metabolica con il CYP2D6 [31]. Un trial randomizzato, doppio cieco e doppio "dummy", effettuato in Giappone, su pazienti in dialisi, ha dimostrato che l'efficacia di evocalcet nel controllo dei livelli di PTH non è inferiore a quella di cinacalcet, ma l'incidenza di eventi avversi gastroenterici era significativamente inferiore con evocalcet, rispetto a cinacalcet (circa la metà) [32]. Risultati sostanzialmente confrontabili sono stati riportati anche in un più recente studio randomizzato, in doppio cieco, effettuato in paesi dell'Asia orientale (Cina, Giappone, Corea, Taiwan), dove gli autori, oltre a confermare una frequenza decisamente inferiore nella comparsa di eventi avversi gastroenterici nei pazienti in trattamento con evocalcet rispetto a quelli trattati con cinacalcet, sottolineano un sovrapponibile effetto ipocalcemizzante di evocalcet rispetto a cinacalcet [33].

Upacalcet

Questo nuovo calcimimetico, anch'esso sviluppato in Giappone, è un farmaco somministrabile per via endovenosa come etelcalcetide e come quest'ultimo agisce legando i siti extracellulari del CaSR, che interagiscono con i vari agonisti, primo fra tutti il calcio [34, 35]. Il tipo di interazione è comunque differente tra i due calcimimetici, in quanto etelcalcetide agisce indipendentemente dalla concentrazione del calcio, mentre l'interazione tra upacalcet e il CaSR è influenzata dal livello di questo catione, con l'effetto ipocalcemizzante che si attenua sino ad annullarsi per concentrazioni calcemiche al di sotto della norma [36]. Inoltre, sempre in studi sperimentali, questo nuovo calcimimetico sembrerebbe interferire con lo svuotamento gastrico in misura significativamente inferiore rispetto a cinacalcet [36]. Queste caratteristiche farebbero prevedere una maggiore maneggevolezza di upacalcet rispetto sia ad etelcalcetide (per una possibile minore incidenza di episodi ipocalcemici severi) che a cinacalcet (per una migliore tolleranza gastroenterica). È necessario comunque precisare che, al momento, non sono disponibili dati prodotti su pazienti, con un confronto testa a testa di upacalcet con gli altri calcimimetici già in uso. Gli studi disponibili, tutti di confronto con placebo, hanno comunque riportato un'incidenza relativamente bassa di eventi ipocalcemici, con una frequenza di disturbi gastroenterici nei pazienti trattati con upacalcet sovrapponibile a quella dei gruppi trattati con placebo [37, 38].

Sebbene pertanto questi nuovi calcimimetici proposti presentino prospettive di migliorare quantomeno alcuni dei limiti presentati nei farmaci dello stesso gruppo già entrati nell'uso clinico, è giusto sottolineare che gli studi al momento disponibili sono limitati sia dalla scarsa generalizzabilità,

essendo stati effettuati solo in paesi dell'Asia orientali, che dalla mancanza di confronti diretti testa a testa con i calcimimetici già disponibili, rendendo difficile un'eventuale valutazione del costo efficacia comparativo. È inoltre ancora una volta necessario ricordare che anche per questi nuovi farmaci sarà auspicabile avere dati sulla loro ricaduta sugli esiti clinici ossei e sistemici.

Farmaci con azione ossea diretta

Come già accennato in precedenza, uno degli obiettivi principali della terapia della CKD-MBD è quello di ridurre il rischio di fratture, il principale evento clinico collegato alla patologia ossea, che nei pazienti con CKD è due-tre volte superiore a quello della popolazione generale di pari età, impattando inoltre in modo negativo anche sulla sopravvivenza, oltre che sulla qualità della vita, dei pazienti con insufficiente funzione renale [39]. È altrettanto noto che i farmaci sino ad oggi utilizzati per il controllo dei parametri biochimici nella CKD-MBD hanno avuto un limitato, se non nullo, impatto nel modificare il rischio di fratture. Per tale motivo è andato nel tempo crescendo l'interesse all'uso dei farmaci indirizzati alla prevenzione delle fratture, in uso nella popolazione generale.

Nei prossimi paragrafi saranno brevemente trattati le più importanti novità relative a questo gruppo di farmaci.

Difosfonati

I difosfonati rappresentano da decenni i farmaci maggiormente utilizzati per la prevenzione delle fratture ossee nella popolazione generale. Il loro uso è stato però fortemente limitato nel paziente nefropatico, in particolare quando il VFG è inferiore ai 30 mL/min, per un pericolo di accumulo nel tessuto osseo con conseguenze potenzialmente severe come la malattia adinamica dell'osso che può paradossalmente aumentare il rischio di fratture patologiche nei pazienti con CKD o come la necrosi a livello delle ossa mandibolari e mascellari, evento raro, ma di rilevante impatto clinico. Inoltre, il loro uso in presenza di una ridotta funzione renale può essere associato ad un maggiore sviluppo di ipocalcemia, con conseguente stimolazione paratiroidea, oltre a poter provocare un peggioramento della funzione renale e disturbi gastroenterici anche severi [40, 41]. Per tali motivi anche le ultime KDIGO pubblicate, se pure sulla base di evidenze di livello molto limitato (raccomandazione 2D), suggeriscono particolare cautela nell'uso dei difosfonati negli stadi di CKD superiori al 3a, comunque limitando questa scelta nei casi ad elevato rischio fratturante e considerando eventualmente l'esecuzione di una biopsia ossea, al fine di avere una diagnosi più precisa della patologia scheletrica sottostante [3].

Per completezza di informazione, è giusto però segnalare che da alcuni anni è in atto una tendenza a rivalutare l'uso dei difosfonati nei pazienti anche con stadi avanzati di CKD, con dati che in parte ridimensionano gli eventi avversi relativi allo sviluppo di nefrotossicità, di ipocalcemia o di sintomi gastroenterici, ascrivendo a questi farmaci anche un effetto protettivo a livello vascolare, relativamente in particolare alla progressione delle calcificazioni vascolari [42-44].

Denosumab

Risale a circa 20 anni fa la produzione di Denosumab, un anticorpo monoclonale completamente umanizzato (IgG2) diretto contro il ligando dell'attivatore recettoriale di NFκB (RANKL), proteina prodotta dagli osteoblasti. Denosumab, legandosi a RANKL, impedisce l'interazione di quest'ultimo con il suo recettore specifico (RANK), espresso a livello della linea cellulare osteoclastica, bloccando la conseguente attivazione degli osteoclasti, con conseguente riduzione del riassorbimento osseo [46]. Tra le sue prime attese applicazioni vi è stato il suo utilizzo nei soggetti con osteoporosi nella popolazione generale [47], che, negli anni, ha consolidato i risultati di efficacia non solo nel migliorare alcuni parametri indicatori del metabolismo osseo (densitometria ossea, indicatori

biochimici di riassorbimento osseo), ma anche e soprattutto nel ridurre in modo significativo il rischio di fratture ossee, con maggior efficacia rispetto ai difosfonati [48].

Viste le caratteristiche biologiche di questo nuovo farmaco, con mancanza dei problemi di accumulo presentati dai difosfonati, il suo utilizzo nei pazienti con CKD apparve sin da subito una nuova allettante opportunità [49]. Queste prospettive furono presto confermate da positivi risultati di efficacia nel suo utilizzo in pazienti con vario grado di riduzione della funzione renale, inclusi i pazienti portatori di trapianto renale [50-53].

Negli anni successivi, con l'uso sempre più diffuso e prolungato del farmaco, sono emersi alcuni problemi legati all'uso di Denosumab, non solo nella popolazione generale ma anche e soprattutto nei pazienti con CKD. Alcuni di questi problemi erano in comune con quelli descritti con l'uso dei difosfonati, come la possibilità di indurre una patologia ossea adinamica, oltre ad alcune segnalazioni di necrosi ossee mandibolari [54-57]. Tali eventi potrebbero comunque essere più gestibili nei pazienti trattati con Denosumab rispetto a quelli trattati con difosfonati, grazie alla mancanza dell'effetto di accumulo osseo che caratterizza questi ultimi farmaci, con possibilità pertanto di vedere ridurre l'effetto anti-riassorbitivo osseo in tempi relativamente brevi dopo la sospensione di Denosumab, ma non di un difosfonato.

I problemi invece di maggiore rilevanza clinica, in particolare nei pazienti con gradi avanzati di CKD o portatori di trapianto renale sono quelli che riguardano: a) una maggiore suscettibilità alle infezioni; b) episodi di ipocalcemia severa; c) rapida riduzione del contenuto minerale osseo, alla sospensione del Denosumab.

La possibilità che Denosumab possa aumentare il rischio di infezioni si basa sulla considerazione che il sistema RANKL-RANK è espresso a livello di gran parte delle cellule dell'apparato immunitario, coinvolte sia nella risposta immune innata che acquisita, concorrendo ad aumentarne l'efficacia anti-infettiva. Il blocco di RANKL con Denosumab potrebbe pertanto associarsi ad un maggior rischio di infezioni. Di fatto, i vari trial hanno in parte confermato un aumentato rischio infettivo, prevalentemente riguardo ad infezioni delle vie urinarie e sostanzialmente concentrato nelle fasi iniziali dell'uso del farmaco [58]. Questo problema potrebbe avere rilevanza clinica nei pazienti portatori di trapianto renale: nella nostra esperienza, abbiamo scelto di escludere da tale trattamento i pazienti trapiantati che avessero manifestato episodi infettivi urinari ripetuti nel periodo precedente all'indicazione all'uso di Denosumab, con il risultato di aver potuto osservare una bassa o nulla incidenza di eventi infettivi. Naturalmente, in assenza di esperienze più ampie e controllate, questo rimane un semplice suggerimento da utilizzare con atteggiamento critico e legato alla valutazione del singolo caso.

Di particolare rilievo clinico è invece il problema relativo agli eventi ipocalcemicici gravi in corso di terapia con Denosumab, riportati con particolare maggiore frequenza nei pazienti in trattamento dialitico o in fasi avanzate di CKD. Un recente studio retrospettivo, condotto su un ampio numero di pazienti di genere femminile, con età uguale o superiore a 65 anni, in trattamento dialitico cronico, delle quali 1523 erano in trattamento con Denosumab e 1281 con difosfonati per via orale, ha riportato un'incidenza di ipocalcemia severa (< 7.5 mg/dL), richiedente in molti casi anche un ricovero, nel 41.1 % delle pazienti trattate con Denosumab, contro il 2% di eventi simili osservati nel gruppo trattato con difosfonati per via orale [59]. Pertanto, è necessario valutare con particolare attenzione l'indicazione all'uso di Denosumab nei pazienti con CKD in fasi avanzate e in particolare nei soggetti di sesso femminile, età superiore ai 65 anni e in trattamento dialitico, evitando di trattare pazienti con livelli di calcemia e 25-OH-vitaminaD inferiori alla norma e comunque rinforzando la terapia con vitamina D e supplementazioni calciche sin dalle settimane precedenti l'inizio della terapia [60].

Il terzo altrettanto rilevante problema nell'uso di Denosumab è quello relativo all'ormai riconosciuto effetto rebound sullo stato mineralometrico osseo a seguito della sospensione del farmaco. Infatti, numerose evidenze indicano che, alla sospensione del farmaco, fa seguito una rapida demineralizzazione ossea associata ad un aumentato rischio di fratture già poche settimane dopo la sospensione [61, 62]. Questo problema rende particolarmente poco maneggevole e talvolta critico l'uso di Denosumab in pazienti con progressione del grado di malattia renale che induca, per qualsiasi motivo, a considerare la sospensione del trattamento. Al fine di quantomeno ridimensionare questo fenomeno, sono state recentemente proposte terapie sequenziali con l'uso di difosfonati, somministrati sia per via orale che endovenosa al momento della sospensione del denosumab, che hanno ottenuto risultati parzialmente positivi [63-65].

In sintesi, sebbene Denosumab si presenti come un'ottima opportunità per ridurre il rischio di fratture scheletriche anche nei pazienti con CKD, l'indicazione all'uso deve essere valutata tenendo conto delle caratteristiche anagrafiche, biochimiche e cliniche del singolo paziente, mettendo in atto le misure precauzionali a cui si è accennato, per ridurre i rischi connessi all'uso e alla sospensione del farmaco.

Romsozumab

Sclerostina è una glicoproteina secreta dagli osteociti che, legandosi al Wnt espresso a livello della membrana degli osteoblasti, blocca le vie di segnale intracellulari secondarie all'attivazione di Wnt/BMP, inducendo una riduzione della proliferazione e dell'attività osteoblastica che si traducono in una ridotta neoformazione ossea [66]. Un decennio fa, si è reso disponibile un anticorpo monoclonale diretto contro la sclerostina, che pertanto presentava un profilo di azione molto favorevole alla stimolazione della formazione ossea, come dimostrato dai primi trial controllati [67]. L'entusiasmo per questa evidente efficacia venne però molto presto stemperata da numerose segnalazioni di eventi avversi cardiovascolari, alcuni anche mortali, che venivano riportati in particolare in soggetti con più elevato rischio di base per patologia cardiovascolare [68-70]. La considerazione che i pazienti con CKD presentano di base un rischio CV aumentato rispetto ai pari età della popolazione generale è stato certamente un fattore di freno nell'utilizzo di tale farmaco in questa tipologia di pazienti. Alcuni trial però, sebbene condotti in pazienti con una riduzione della funzione renale solo lieve o al più moderata, sembrerebbero assicurare sia riguardo l'efficacia che la sicurezza nell'uso di Romsozumab nei pazienti con CKD [71, 72]. È comunque evidente che solo studi allargati nei pazienti con CKD in stadi più avanzati, incluso quello dialitico, potranno essere rassicuranti in termini di sicurezza. Sino a quel momento riteniamo ci si debba comportare con estrema cautela nell'uso di questo farmaco certamente promettente, riservandone l'uso a casi particolari in cui l'indicazione sia molto forte, come nel report riportato in bibliografia [73].

Teriparatide

Questo farmaco è una proteina, ottenuta con tecniche di ricombinazione genica, costituita dalla sequenza amino-acidica 1-34 del PTH, che rappresenta la porzione attiva di tale ormone, interagendo con i suoi principali recettori. Teriparatide svolge pertanto le stesse attività del PTH, prima di tutto stimolando il riassorbimento osseo e, a seguire, la osteoformazione. Per tali caratteristiche ha trovato ampie applicazioni, oltre che nei casi di ipoparatiroidismo, anche e soprattutto nel campo dell'osteoporosi, in particolare in quelle forme con alta attività fratturante e segni biochimici di turnover osseo normale o basso [74, 75].

Sebbene il suo uso nei pazienti con CKD possa apparire contraddittorio, vista la prevalente presenza di un IPS di varia entità, è aumentata nel tempo la consapevolezza di una serie di condizioni nelle quali potrebbe esserci spazio per tale terapia. Giusto a titolo di esempio, ricordiamo che in pazienti sottoposti a paratiroidectomia totale è spesso presente un turnover osseo molto ridotto che

potrebbe giovare di tale terapia [76]. Inoltre, un'altra possibile indicazione potrebbe essere quella presente in pazienti con CKD e livelli di PTH solo moderatamente elevati se non normali, che potrebbero non essere sufficienti a garantire un adeguato turnover osseo, determinando una condizione di basso turnover, che raggiunge talvolta il livello di una vera e propria forma adinamica dell'osso, fattore predisponente alle fratture [76]. Alcuni studi, sebbene molto limitati nel disegno e nella numerosità del campione, sembrerebbero comunque giustificare la possibilità dell'uso di Teriparatide in tali circostanze [77, 78]. Inoltre, un aumento del rischio di sviluppare fratture ossee, associato ad un turnover osseo normale o ridotto, è una condizione tutt'altro che rara nel paziente trapiantato renale, in particolare nelle prime fasi post-trapianto, quando l'esposizione ad elevate dosi di steroidi è evento frequente: alcune segnalazioni in letteratura sottolineano lo spazio terapeutico per Teriparatide in tali circostanze [79].

Per quanto riguarda un altro analogo del frammento 1-34 del PTH, Abaloparatide, accreditato di una maggiore affinità per il recettore del PTH rispetto a Teriparatide [80], i dati nel campo delle sue applicazioni nei pazienti con CKD sono molto limitati e non permettono al momento di esprimere un giudizio affidabile [81].

Globalmente parlando, è evidente che il supporto di evidenze sull'uso di questi analoghi del PTH nei pazienti con CKD è molto scarso, per cui non possono che valere le stesse raccomandazioni prudenziali nel loro uso in questi pazienti.

Vitamina K

La vitamina K svolge molteplici ruoli legati alla sua azione di cofattore nella carbossilazione dei residui di acido glutammico di numerose proteine, con la loro conseguente attivazione [82], tra le quali le più note sono quelle coinvolte nel complesso processo coagulativo ematico. Non di secondaria importanza è il ruolo svolto da una ampia serie di proteine γ -glutamil carbossilate (per citarne solo alcune, osteocalcina, MGP, GMP, etc.) che sono coinvolte sia nel mantenimento di una normale struttura e funzionalità del tessuto osseo, agendo sulle componenti cellulari (osteoblasti, osteoclasti) e matriciali, che all'inibizione del processo patologico della calcificazione vascolare [83, 84].

Il paziente con CKD si trova spesso in condizioni di deficit vitaminico K a causa di numerosi fattori: a) modificazioni della dieta, per la frequente e spesso poco giustificata riduzione dell'assunzione di alimenti vegetali, che rappresentano una delle sorgenti dietetiche principali di vitamina K1; b) modificazioni del microbiota intestinale, che caratterizzano in particolare le fasi avanzate di CKD, con riduzione della produzione fermentativa di vitamina K2; c) il frequente uso dei dicumarolici, inibitori specifici dell'azione carbossilativa della vitamina K [85].

È lecito pertanto ipotizzare che il deficit vitaminico K possa concorrere alla patogenesi sia della patologia ossea che delle alterazioni vascolari che caratterizzano il quadro clinico della CKD-MBD [86]. Di fatto, una lunga serie di evidenze ha evidenziato una forte associazione tra deficit di vitamina K e aumento del rischio di frattura e di eventi CV nel paziente in CKD [87, 88].

Come spesso accade però, anche in questo campo, ai pur solidi presupposti fisiopatologici e ai numerosi risultati di studi di associazione, non si sono al momento affiancati risultati di studi di intervento che mostrino in modo inequivocabile un ruolo delle supplementazioni di vitamina K nella riduzione di esiti clinici relativi sia al sistema scheletrico che vascolare, vuoi nella popolazione generale e ancor meno in quella con CKD [89-91].

È pertanto improbabile che, al momento, possano essere fornite raccomandazioni basate su evidenze per suggerire una supplementazione con vitamina K e si dovrà rimanere in attesa di studi prospettici disegnati in modo tale da superare alcuni limiti metodologici, relativi al tipo e dosaggio

delle supplementazioni di vitamina K, presenti nei pochi studi ad oggi disponibili, come sottolineato recentemente da alcuni autori [85].

In attesa, comunque, dei risultati di questi studi futuri, ci si potrebbe accontentare di provare a ridurre l'uso dei dicumarolici, quantomeno in alcune indicazioni che non trovano un chiaro consenso, o di un utilizzo più esteso dei nuovi anticoagulanti orali [92], che, per quanto ad oggi noto, sembrerebbero privi degli effetti negativi dei dicumarolici sia sullo scheletro che sull'apparato vascolare.

Conclusione

Il notevole sviluppo delle conoscenze scientifiche, anche nel campo della CKD-MBD, ha arricchito anche il paniere delle offerte terapeutiche in questo campo della Nefrologia, permettendo certamente di migliorare quantomeno il controllo dei parametri biochimici associati a tale specifica patologia. Rimangono, come già detto, numerosi aspetti e bisogni non soddisfatti, in particolare per quanto riguarda gli esiti clinici della CKD-MBD. Le ultime acquisizioni nel campo della terapia farmacologica ci forniscono qualche (modesto) avanzamento nel soddisfacimento di questi bisogni (come sintetizzato nella Figura 1). Non dobbiamo però dimenticare che nel paziente con CKD molti fattori non direttamente connessi al metabolismo minerale sono coinvolti nel determinare l'aumentata incidenza degli esiti clinici negativi, sia ossei che cardiovascolari (la Tabella 2 raffigura alcuni di questi fattori coinvolti nella patogenesi delle problematiche ossee presenti nel paziente con CKD). Non dobbiamo neppure sottovalutare quanto interventi non farmacologici, legati allo stile di vita, come l'abolizione del fumo, il consumo di una dieta che privilegi i cibi vegetali e, non ultima in importanza, una costante attività fisica [93], possano impattare in modo positivo sugli esiti clinici, forse anche in misura maggiore rispetto all'intervento farmacologico.

Fattori non legati al metabolismo minerale che possono influire sul rischio di frattura nel paziente con CKD

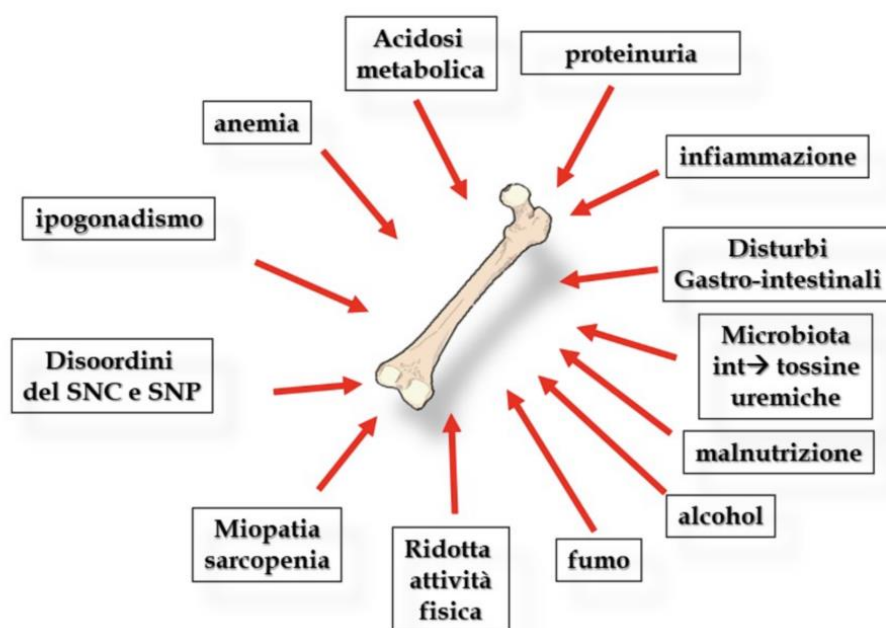


Figura 1. Fattori non direttamente legati al metabolismo minerale che possono influire sul rischio di frattura nel paziente con CKD. SNC: sistema nervoso centrale; SNP: sistema nervoso periferico

farmaco	Efficacia controllo biochimico	Effetto su esiti ossei	Effetto su esiti CV	Toller/EA	N. pillole	Rapporto Costo/efficacia
nicotinamide	+	?	?	--	+	+
tenapanor	++	?	?	-	++	?
Calcifediolo a rilascio prolungato	++	?	?	+	+	?
Evocalcet	++	?	?	+	+	?
Upacicalcet	++	?	?	+	n.a.	?
Difosfonati	+	+/?	+/?	-	+	++
Denosumab	+	+	+/?	--	n.a.	+
Romozosumab	+	+	-/?	-	n.a.	?
Teriparatide	+	+	?	+/-	n.a.	+/?
Vit K	+	+/?	+/?	+	+	+

Tabella 2. Valutazione qualitativa, basata sulle evidenze disponibili, del possibile soddisfacimento dei bisogni non soddisfatti dalla terapia attualmente disponibile per la CKD-MBD da parte delle nuove proposte terapeutiche o con l'utilizzo di farmaci già da tempo in uso sulla base dei più recenti suggerimenti della letteratura. CV: cardiovascolare; EA: eventi avversi; n.a.: non applicabile + = effetto positivo; ++ = effetto molto positivo - = effetto negativo; -- = effetto molto negativo ? = effetto non dimostrato

BIBLIOGRAFIA

1. Slatopolsky E, Gonzalez E, Martin K. Pathogenesis and treatment of renal osteodystrophy. *Blood Purif.* 2003;21(4-5):318-26. doi: 10.1159/000072552. PMID: 12944733
2. Messa P, Alfieri CM. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019; 51:91-108. doi: 10.1159/000491041. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30641516
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Jul;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001. Epub 2017 Jun 21. Erratum in: *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Dec;7(3):e1. doi: 10.1016/j.kisu.2017.10.001. PMID: 30675420; PMCID: PMC6340919.
4. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: an updated narrative review of recent data. *J Nephrol.* 2020 Jun;33(3):497-508. doi: 10.1007/s40620-019-00689-w. Epub 2019 Dec 21. PMID: 31865608.
5. Lenglet A, Liabeuf S, Guffroy P, Fournier A, Brazier M, Massy ZA. Use of nicotinamide to treat hyperphosphatemia in dialysis patients. *Drugs R D.* 2013 Sep;13(3):165-73. doi: 10.1007/s40268-013-0024-6. PMID: 24000048; PMCID: PMC3784056.
6. Lenglet A, Liabeuf S, Esper NE, Brisset S, Mansour J, Lemaire-Hurtel AS, Mary A, Brazier M, Kamel S, Mentaverri R, Choukroun G, Fournier A, Massy ZA. Efficacy and safety of nicotinamide in haemodialysis patients: the NICOREN study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Sep 1;32(9):1597. doi: 10.1093/ndt/gfx249. PMID: 29059402.
7. Ketteler M, Wiecek A, Rosenkranz AR, Ose C, Rekowski J, Lorenz H, Hellmann B, Karus M, Ruhmann M, Ammer R. Modified-release nicotinamide for the treatment of hyperphosphataemia in haemodialysis patients: 52-week efficacy and safety results of the phase 3 randomized controlled NPHOS trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Mar 31;38(4):982-991. doi: 10.1093/ndt/gfac206. PMID: 35751625; PMCID: PMC10064978.
8. Fine modulo
9. Block GA, Rosenbaum DP, Leonsson-Zachrisson M, Stefansson BV, Rydén-Bergsten T, Greasley PJ, Johansson SA, Knutsson M, Carlsson BC. Effect of Tenapanor on Interdialytic Weight Gain in Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Sep 7;11(9):1597-1605. doi: 10.2215/CJN.09050815. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27340281; PMCID: PMC5012484.
10. King AJ, Siegel M, He Y, Nie B, Wang J, Koo-McCoy S, Minassian NA, Jafri Q, Pan D, Kohler J, Kumaraswamy P, Kozuka K, Lewis JG, Dragoli D, Rosenbaum DP, O'Neill D, Plain A, Greasley PJ, Jönsson-Rylander AC, Karlsson D, Behrendt M, Strömstedt M, Ryden-Bergsten T, Knöpfel T, Pastor Arroyo EM, Hernando N, Marks J, Donowitz M, Wagner CA, Alexander RT, Caldwell JS. Inhibition of sodium/hydrogen exchanger 3 in the gastrointestinal tract by tenapanor reduces paracellular phosphate permeability. *Sci Transl Med.* 2018 Aug 29;10(456):eaam6474. doi: 10.1126/scitranslmed.aam6474. PMID: 30158152; PMCID: PMC6454550.
11. Block GA, Rosenbaum DP, Yan A, Chertow GM. Efficacy and Safety of Tenapanor in Patients with Hyperphosphatemia Receiving Maintenance Hemodialysis: A Randomized Phase 3 Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Apr;30(4):641-652. doi: 10.1681/ASN.2018080832. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30846557; PMCID: PMC6442342.
12. Akizawa T, Sato Y, Ikejiri K, Kanda H, Fukagawa M. Effect of Tenapanor on Phosphate Binder Pill Burden in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2021 Jul 8;6(9):2371-2380. doi: 10.1016/j.ekir.2021.06.030. PMID: 34514198; PMCID: PMC8418975.
13. Sprague SM, Weiner DE, Tietjen DP, Pergola PE, Fishbane S, Block GA, Silva AL, Fadem SZ, Lynn RI, Fadda G, Pagliaro L, Zhao S, Edelstein S, Spiegel DM, Rosenbaum DP. Tenapanor as Therapy for Hyperphosphatemia in Maintenance Dialysis Patients: Results from the OPTIMIZE Study. 2024 May 1;5(5):732-742. doi: 10.34067/KID.0000000000000387. Epub 2024 Feb 7. PMID: 38323855; PMCID: PMC11146652.
14. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201. PMID: 14520607.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug;(113):S1-130. doi: 10.1038/ki.2009.188. PMID: 19644521.
16. Messa P, Alfieri C, Rastaldi MP. Recent insights into vitamin D and its receptor. *J Nephrol.* 2011 May-Jun;24 Suppl 18:S30-7. doi: 10.5301/JN.2011.7767. PMID: 21623580.
17. Messa P, Regalia A, Alfieri CM. Nutritional Vitamin D in Renal Transplant Patients: Speculations and Reality. *Nutrients.* 2017 May 27;9(6):550. doi: 10.3390/nu9060550. PMID: 28554998; PMCID: PMC5490529.
18. Ketteler M, Bover J, Mazzaferro S. Treatment of secondary hyperparathyroidism in non-dialysis

- CKD: an appraisal 2022s. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 May 31;38(6):1397-1404. doi: 10.1093/ndt/gfac236. PMID: 35977397; PMCID: PMC10229290.
19. Germain MJ, Paul SK, Fadda G, Broumand V, Nguyen A, McGarvey NH, Gitlin MD, Bishop CW, Csomor P, Strugnelli S, Ashfaq A. Real-world assessment: effectiveness and safety of extended-release calcifediol and other vitamin D therapies for secondary hyperparathyroidism in CKD patients. *BMC Nephrol*. 2022 Nov 11;23(1):362. doi: 10.1186/s12882-022-02993-3. PMID: 36368937; PMCID: PMC9650892.
 20. Strugnelli SA, Csomor P, Ashfaq A, Bishop CW. Evaluation of Therapies for Secondary Hyperparathyroidism Associated with Vitamin D Insufficiency in Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis (Basel)*. 2023 Feb 10;9(3):206-217. doi: 10.1159/000529523. PMID: 37497207; PMCID: PMC10368011.
 21. Franchi M, Gunnarsson J, Gonzales-Parra E, Ferreira A, Ström O, Corrao G. Paricalcitol and Extended-Release Calcifediol for Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease: Results From a Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Oct 18;108(11):e1424-e1432. doi: 10.1210/clinem/dgad289. PMID: 37235771; PMCID: PMC10583991.
 22. Brown EM. Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev*. 1991 Apr;71(2):371-411. doi: 10.1152/physrev.1991.71.2.371. PMID: 2006218.
 23. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*. 1993 Dec 9;366(6455):575-80. doi: 10.1038/366575a0. PMID: 8255296.
 24. Nemeth EF. Calcimimetic and calcilytic drugs: just for parathyroid cells? *Cell Calcium*. 2004 Mar;35(3):283-9. doi: 10.1016/j.ceca.2003.10.020. PMID: 15200152.
 25. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCary LC, Zani VJ, Olson KA, Drüeke TB, Goodman WG. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1516-25. doi: 10.1056/NEJMoa031633. PMID: 15071126.
 26. Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, Brink H, Maduell F, Graf H, Frazão JM, Bos WJ, Torregrosa V, Saha H, Reichel H, Wilkie M, Zani VJ, Molemans B, Carter D, Locatelli F. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;3(1):36-45. doi: 10.2215/CJN.03591006. PMID: 18178780; PMCID: PMC2390975.
 27. Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, Messa P, Mourad G, Olgaard K, Rutkowski B, Schaefer H, Deng H, Torregrosa JV, Wuthrich RP, Yue S. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant*. 2014 Nov;14(11):2545-55. doi: 10.1111/ajt.12911. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25225081.
 28. EVOLVE Trial Investigators; Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, Herzog CA, Kubo Y, London GM, Mahaffey KW, Mix TC, Moe SM, Trotman ML, Wheeler DC, Parfrey PS. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 27;367(26):2482-94. doi: 10.1056/NEJMoa1205624. Epub 2012 Nov 3. PMID: 23121374.
 29. Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Pellegrini F, Messa P, Tonelli M, Covic A, Strippoli GF. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001436. doi: 10.1371/journal.pmed.1001436. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23637579; PMCID: PMC3640084.
 30. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB, Ketteler M, Kewalramani R, Martin KJ, Moe SM, Patel UD, Silver J, Sun Y, Wang H, Chertow GM. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jan 10;317(2):156-164. doi: 10.1001/jama.2016.19468. PMID: 28097356.
 31. Kawata T, Tokunaga S, Murai M, Masuda N, Haruyama W, Shoukei Y, Hisada Y, Yanagida T, Miyazaki H, Wada M, Akizawa T, Fukagawa M. A novel calcimimetic agent, evocalcet (MT-4580/KHK7580), suppresses the parathyroid cell function with little effect on the gastrointestinal tract or CYP isozymes in vivo and in vitro. *PLoS One*. 2018 Apr 3;13(4):e0195316. doi: 10.1371/journal.pone.0195316. PMID: 29614098; PMCID: PMC5882164.
 32. Fukagawa M, Shimazaki R, Akizawa T; Evocalcet study group. Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2018 Oct;94(4):818-825. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.013. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30049473.

33. Ni Z, Liang X, Wu CC, Jin K, Kim YL, Lu KC, Chan TM, Fukagawa M, Kinoshita J, Nagai C, Kojima M, Yu X; Orchestra Study Group. Comparison of the Oral Calcimimetics Evocalcet and Cinacalcet in East Asian Patients on Hemodialysis with Secondary Hyperparathyroidism. *Kidney Int Rep.* 2023 Aug 29;8(11):2294-2306. doi: 10.1016/j.ekir.2023.08.034. PMID: 38025238; PMCID: PMC10658267.
34. Hoy SM. Upacicalcet: First Approval. *Drugs.* 2021 Sep;81(13):1593-1596. doi: 10.1007/s40265-021-01578-y. PMID: 34390486.
35. Sato H, Murakami S, Horii Y, Nishimura G, Iwai R, Goto M, Takahashi N. Upacicalcet Is a Novel Secondary Hyperparathyroidism Drug that Targets the Amino Acid Binding Site of Calcium-Sensing Receptor. *Mol Pharmacol.* 2022 Oct;102(4):183-195. doi: 10.1124/molpharm.122.000522. Epub 2022 Aug 5. PMID: 36122913.
36. Goto M, Nishimura G, Sato H, Yamaguchi Y, Morimoto N, Hashimoto H, Takahashi N. Pharmacological profile of upacicalcet, a novel positive allosteric modulator of calcium-sensing receptor, in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol.* 2023 Oct 5;956:175936. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175936. Epub 2023 Aug 2. PMID: 37541363.
37. Shigematsu T, Koiwa F, Isaka Y, Fukagawa M, Hagita K, Watanabe YS, Honda D, Akizawa T. Efficacy and Safety of Upacicalcet in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023 Oct 1;18(10):1300-1309. doi: 10.2215/CJN.000000000000253. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37696667; PMCID: PMC10578632.
38. Inaguma D, Koiwa F, Tokumoto M, Fukagawa M, Yoneda S, Yasuzawa H, Asano K, Hagita K, Inagaki Y, Honda D, Akizawa T. Phase 2 study of upacicalcet in Japanese haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: an intraindividual dose-adjustment study. *Clin Kidney J.* 2023 Sep 4;16(12):2614-2625. doi: 10.1093/ckj/sfad213. PMID: 38045997; PMCID: PMC10689153.
39. Messa P. Skeletal fractures in patients on renal replacement therapy: how large still is the knowledge gap? *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Oct;31(10):1554-6. doi: 10.1093/ndt/gfw055. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27190341.
40. Robinson DE, Ali MS, Strauss VY, Elhussein L, Abrahamsen B, Arden NK, Ben-Shlomo Y, Caskey F, Cooper C, Dedman D, Delmestri A, Judge A, Javaid MK, Prieto-Alhambra D. Bisphosphonates to reduce bone fractures in stage 3B+ chronic kidney disease: a propensity score-matched cohort study. *Health Technol Assess.* 2021 Mar;25(17):1-106. doi: 10.3310/hta25170. PMID: 33739919; PMCID: PMC8020200.
41. Inizio modulo
42. Miller PD. The kidney and bisphosphonates. *Bone.* 2011 Jul;49(1):77-81. doi: 10.1016/j.bone.2010.12.024. Epub 2011 Jan 11. PMID: 21232648.
43. Robinson DE, Ali MS, Pallares N, Tebé C, Elhussein L, Abrahamsen B, Arden NK, Ben-Shlomo Y, Caskey FJ, Cooper C, Dedman D, Delmestri A, Judge A, Pérez-Sáez MJ, Pascual J, Nogues X, Diez-Perez A, Strauss VY, Javaid MK, Prieto-Alhambra D. Safety of Oral Bisphosphonates in Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease: A Binational Cohort Analysis. *J Bone Miner Res.* 2021 May;36(5):820-832. doi: 10.1002/jbmr.4235. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33373491.
44. Damasiewicz MJ, Nickolas TL. Bisphosphonate therapy in CKD: the current state of affairs. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020 Mar;29(2):221-226. doi: 10.1097/MNH.0000000000000585. PMID: 31833938; PMCID: PMC9341147.
45. Hartle JE, Tang X, Kirchner HL, Bucaloiu ID, Sartorius JA, Pogrebnaya ZV, Akers GA, Carnero GE, Perkins RM. Bisphosphonate therapy, death, and cardiovascular events among female patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2012 May;59(5):636-44. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.037. Epub 2012 Jan 14. PMID: 22244796
46. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2004 Jul;19(7):1059-66. doi: 10.1359/JBMR.040305. Epub 2004 Mar 1. PMID: 15176987.
47. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23;354(8):821-31. doi: 10.1056/NEJMoa044459. PMID: 16495394.
48. Curtis JR, Arora T, Liu Y, Lin TC, Spangler L, Brunetti VC, Stad RK, McDermott M, Bradbury BD, Kim M. Comparative effectiveness of Denosumab vs alendronate among postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2024 May 16;39:zjae079. doi: 10.1093/jbmr/zjae079. Epub ahead of print. PMID: 38753892.
49. Westenfeld R, Ketteler M, Brandenburg VM. Anti-RANKL therapy—implications for the bone-vascular-axis in CKD? Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral

- density. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Aug;21(8):2075-7. doi: 10.1093/ndt/gfl245. Epub 2006 May 15. PMID: 16702197.
50. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, Ebeling PR, Franek E, Yang YC, Egbuna OI, Boonen S, Miller PD. Effects of Denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res*. 2011 Aug;26(8):1829-35. doi: 10.1002/jbmr.403. PMID: 21491487
 51. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of Denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res*. 2012 Jul;27(7):1471-9. doi: 10.1002/jbmr.1613. PMID: 22461041; PMCID: PMC3505375.
 52. Alfieri C, Binda V, Malvica S, Cresseri D, Campise M, Gandolfo MT, Regalia A, Mattinzoli D, Armelloni S, Favi E, Molinari P, Messa P. Bone Effect and Safety of One-Year Denosumab Therapy in a Cohort of Renal Transplanted Patients: An Observational Monocentric Study. *J Clin Med*. 2021 May 6;10(9):1989. doi: 10.3390/jcm10091989. PMID: 34066345; PMCID: PMC8124304.
 53. Fassio A, Andreola S, Gatti D, Pollastri F, Gatti M, Fabbrini P, Gambaro G, Ferraro PM, Caletti C, Rossini M, Viapiana O, Bixio R, Adami G. Long-Term Bone Mineral Density Changes in Kidney Transplant Recipients Treated with Denosumab: A Retrospective Study with Nonequivalent Control Group. *Calcif Tissue Int*. 2024 Jul;115(1):23-30. doi: 10.1007/s00223-024-01218-z. Epub 2024 May 10. PMID: 38730099; PMCID: PMC11153264.
 54. Haarhaus M, Evenepoel P; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup; Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) working group of the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). Differentiating the causes of adynamic bone in advanced chronic kidney disease informs osteoporosis treatment. *Kidney Int*. 2021 Sep;100(3):546-558. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.043. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34102219.
 55. Liu FC, Luk KC, Chen YC. Risk comparison of osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with bisphosphonates vs. Denosumab: a multi-institutional retrospective cohort study in Taiwan. *Osteoporos Int*. 2023 Oct;34(10):1729-1737. doi: 10.1007/s00198-023-06818-3. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37326685; PMCID: PMC10511380.
 56. Everts-Graber J, Lehmann D, Burkard JP, Schaller B, Gahl B, Häuselmann H, Studer U, Ziswiler HR, Reichenbach S, Lehmann T. Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2022 Feb;37(2):340-348. doi: 10.1002/jbmr.4472. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34787342.
 57. de Boissieu P, Kanagaratnam L, Mahmoudi R, Morel A, Dramé M, Trenque T. Adjudication of osteonecrosis of the jaw in phase III randomized controlled trials of Denosumab: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 May;73(5):517-523. doi: 10.1007/s00228-017-2210-x. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28188332.
 58. Huang ST, Chiu TF, Chiu CW, Kao YN, Wang IK, Chang CT, Li CY, Sun CS, Lin CL, Yu TM, Kao CH. Denosumab treatment and infection risks in patients with osteoporosis: propensity score matching analysis of a national-wide population-based cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 19;14:1182753. doi: 10.3389/fendo.2023.1182753. PMID: 37274347; PMCID: PMC10235685.
 59. Bird ST, Gelperin K, Graham DJ. Denosumab-Associated Severe Hypocalcemia in Dialysis-Dependent Patients-Reply. 2024 Jun 4;331(21):1865-1866. doi: 10.1001/jama.2024.6842. PMID: 38717783.
 60. Kanagalingam T, Khan T, Sultan N, Cowan A, Thain J, Hoy C, Ledger S, Clemens KK. Reducing the risk of denosumab-induced hypocalcemia in patients with advanced chronic kidney disease: a quality improvement initiative. *Arch Osteoporos*. 2023 Nov 21;18(1):138. doi: 10.1007/s11657-023-01341-8. PMID: 37985504.
 61. Cosman F, Huang S, McDermott M, Cummings SR. Multiple Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: FREEDOM and FREEDOM Extension Trials Additional Post Hoc Analyses. *J Bone Miner Res*. 2022 Nov;37(11):2112-2120. doi: 10.1002/jbmr.4705. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36088628; PMCID: PMC10092421.
 62. Burckhardt P, Faouzi M, Buclin T, Lamy O; The Swiss Denosumab Study Group. Fractures After Denosumab Discontinuation: A Retrospective Study of 797 Cases. *J Bone Miner Res*. 2021 Sep;36(9):1717-1728. doi: 10.1002/jbmr.4335. Epub 2021 May 19. PMID: 34009703; PMCID: PMC8518625.
 63. Iseri K, Mizobuchi M, Winzenrieth R, Humbert L, Saitou T, Kato T, Nakajima Y, Wakasa M, Shishido K, Honda H. Long-Term Effect of Denosumab on Bone Disease in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 Sep 1;18(9):1195-1203. doi: 10.2215/CJN.0000000000000213. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37314764; PMCID: PMC10564351.
 64. Kamanda-Kosseh M, Shiao S, Agarwal S, Kondapalli A, Colon I, Kil N, Bucovsky M, Lappe JM, Stubby J, Shane E, Cohen A. Bisphosphonates Maintain BMD after Sequential Teriparatide and Denosumab in Premenopausal Women with Idiopathic Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Apr 12:dgae240. doi:

- 10.1210/clinem/dgae240. Epub ahead of print. PMID: 38605469.
65. Grassi G, Ghielmetti A, Zampogna M, Chiodini I, Arosio M, Mantovani G, Eller Vainicher C. Zoledronate after denosumab discontinuation: Is repeated administrations more effective than single infusion? *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Apr 13;dgae224. doi: 10.1210/clinem/dgae224. Epub ahead of print. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jul 01;dgae429. doi: 10.1210/clinem/dgae429. PMID: 38609157.
 66. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Löwik CW, Reeve J. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J.* 2005 Nov;19(13):1842-4. doi: 10.1096/fj.05-4221fje. Epub 2005 Aug 25. PMID: 16123173.
 67. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM, Katz L, Maddox J, Yang YC, Libanati C, Bone HG. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014 Jan 30;370(5):412-20. doi: 10.1056/NEJMoa1305224. Epub 2014 Jan 1. PMID: 24382002.
 68. Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, Ji L. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2020 Jan;130:115121. doi: 10.1016/j.bone.2019.115121. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31678488.
 69. Kawaguchi H. Global 'Conditional' Assurance of Romosozumab Safety: International Consensus on the Uniqueness of Adverse Cardiovascular Events in Japan. *Calcif Tissue Int.* 2024 Jul 30. doi: 10.1007/s00223-024-01267-4. Epub ahead of print. PMID: 39079979.
 70. Vestergaard Kvist A, Faruque J, Vallejo-Yagüe E, Weiler S, Winter EM, Burden AM. Cardiovascular Safety Profile of Romosozumab: A Pharmacovigilance Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Clin Med.* 2021 Apr 13;10(8):1660. doi: 10.3390/jcm10081660. PMID: 33924496; PMCID: PMC8070537.
 71. Miller PD, Adachi JD, Albergaria BH, Cheung AM, Chines AA, Gielen E, Langdahl BL, Miyauchi A, Oates M, Reid IR, Santiago NR, Vanderkelen M, Wang Z, Yu Z. Efficacy and Safety of Romosozumab Among Postmenopausal Women With Osteoporosis and Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease. *J Bone Miner Res.* 2022 Aug;37(8):1437-1445. doi: 10.1002/jbmr.4563. Epub 2022 May 20. PMID: 35466448; PMCID: PMC9544335.
 72. Miyauchi A, Hamaya E, Nishi K, Tolman C, Shimauchi J. Efficacy and safety of romosozumab among Japanese postmenopausal women with osteoporosis and mild-to-moderate chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab.* 2022 Jul;40(4):677-687. doi: 10.1007/s00774-022-01332-8. Epub 2022 May 31. PMID: 35639174.
 73. Suzuki T, Mizobuchi M, Yoshida S, Terado N, Aoki S, Sato N, Honda H. Romosozumab successfully regulated progressive osteoporosis in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease undergoing hemodialysis. *Osteoporos Int.* 2022 Dec;33(12):2649-2652. doi: 10.1007/s00198-022-06534-4. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35980440.
 74. Puig-Domingo M, Díaz G, Nicolau J, Fernández C, Rueda S, Halperin I. Successful treatment of vitamin D unresponsive hypoparathyroidism with multipulse subcutaneous infusion of teriparatide. *Eur J Endocrinol.* 2008 Nov;159(5):653-7. doi: 10.1530/EJE-08-0269. Epub 2008 Aug 14. PMID: 18703565.
 75. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, Dore RK, Correa-Rotter R, Papaioannou A, Cumming DC, Hodsman AB. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Oct;87(10):4528-35. doi: 10.1210/jc.2002-020334. PMID: 12364430.
 76. Nogueira EL, Costa AC, Santana A, Guerra JO, Silva S, Mil-Homens C, Costa AG. Teriparatide efficacy in the treatment of severe hypocalcemia after kidney transplantation in parathyroidectomized patients: a series of five case reports. 2011 Aug 15;92(3):316-20. doi: 10.1097/TP.0b013e3182247b98. PMID: 21694663.
 77. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int.* 2007 Jan;18(1):59-68. doi: 10.1007/s00198-006-0189-8. Epub 2006 Sep 30. PMID: 17013567.
 78. Nishikawa A, Yoshiki F, Taketsuna M, Kajimoto K, Enomoto H. Safety and effectiveness of daily teriparatide for osteoporosis in patients with severe stages of chronic kidney disease: post hoc analysis of a postmarketing observational study. *Clin Interv Aging.* 2016 Nov 15;11:1653-1659. doi: 10.2147/CIA.S120175. PMID: 27895472; PMCID: PMC5117886.
 79. Cejka D, Benesch T, Krestan C, Roschger P, Klaushofer K, Pietschmann P, Haas M. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008 Sep;8(9):1864-70. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02327.x. PMID: 18786230.
 80. Boyce EG, Mai Y, Pham C. Abaloparatide: Review of a Next-Generation Parathyroid Hormone Agonist. *Ann Pharmacother.* 2018 May;52(5):462-472. doi:

- 10.1177/1060028017748649. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29241341.
81. Bilezikian JP, Hattersley G, Mitlak BH, Hu MY, Fitzpatrick LA, Dabrowski C, Miller PD, Papapoulos SE. Abaloparatide in patients with mild or moderate renal impairment: results from the ACTIVE phase 3 trial. *Curr Med Res Opin.* 2019 Dec;35(12):2097-2102. doi: 10.1080/03007995.2019.1656955. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31418585.
 82. Dowd P, Ham SW, Naganathan S, Hershline R. The mechanism of action of vitamin K. *Annu Rev Nutr.* 1995;15:419-40. doi: 10.1146/annurev.nu.15.070195.002223. PMID: 8527228.
 83. Sugiyama T, Kawai S. Carboxylation of osteocalcin may be related to bone quality: a possible mechanism of bone fracture prevention by vitamin K. *J Bone Miner Metab.* 2001;19(3):146-9. doi: 10.1007/s007740170034. PMID: 11368299.
 84. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. 1997 Mar 6;386(6620):78-81. doi: 10.1038/386078a0. PMID: 9052783.
 85. Fusaro M, Evenepoel P. Efficacy of vitamin K on bone fragility: puzzling findings from which we should learn how to design a rigorous study. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Sep 29;38(10):2105-2108. doi: 10.1093/ndt/gfad117. PMID: 37279891; PMCID: PMC10539219.
 86. Fusaro M, Cianciolo G, Evenepoel P, Schurgers L, Plebani M. Vitamin K in CKD Bone Disorders. *Calcif Tissue Int.* 2021 Apr;108(4):476-485. doi: 10.1007/s00223-020-00792-2. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33409597.
 87. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent M, Bammens B, Naesens M, Sprangers B, Pottel H, Cavalier E, Kuypers D. Poor Vitamin K Status Is Associated With Low Bone Mineral Density and Increased Fracture Risk in End-Stage Renal Disease. *J Bone Miner Res.* 2019 Feb;34(2):262-269. doi: 10.1002/jbmr.3608. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30427544.
 88. Fusaro M, Gallieni M, Aghi A, Rizzo MA, Iervasi G, Nickolas TL, Fabris F, Mereu MC, Giannini S, Sella S, Giusti A, Pitino A, D'Arrigo G, Rossini M, Gatti D, Ravera M, Di Lullo L, Bellasi A, Brunori G, Piccoli A, Tripepi G, Plebani M. Osteocalcin (bone GLA protein) levels, vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in hemodialysis patients with diabetes mellitus. *J Nephrol.* 2019 Aug;32(4):635-643. doi: 10.1007/s40620-019-00595-1. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30759309.
 89. Zhao QY, Li Q, Hasan Rashedi M, Sohoul M, Rohani P, Velu P. The effect of vitamin K supplementation on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Sci.* 2024 Jan 11;13:e3. doi: 10.1017/jns.2023.106. PMID: 38282652; PMCID: PMC10808880.
 90. Moore AE, Dulnoan D, Voong K, Ayis S, Mangelis A, Gorska R, Harrington DJ, Tang JCY, Fraser WD, Hampson G. The additive effect of vitamin K supplementation and bisphosphonate on fracture risk in postmenopausal osteoporosis: a randomised placebo controlled trial. *Arch Osteoporos.* 2023 Jun 20;18(1):83. doi: 10.1007/s11657-023-01288-w. PMID: 37338608; PMCID: PMC10282078.
 91. Levy-Schousboe K, Marckmann P, Frimodt-Møller M, Peters CD, Kjærgaard KD, Jensen JD, Strandhave C, Sandstrøm H, Hitz MF, Langdahl B, Vestergaard P, Brasen CL, Schmedes A, Madsen JS, Jørgensen NR, Frøkjær JB, Frandsen NE, Petersen I, Hansen D. Vitamin K supplementation and bone mineral density in dialysis: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled RenaKvit trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Sep 29;38(10):2131-2142. doi: 10.1093/ndt/gfac315. PMID: 36460034; PMCID: PMC10539208.
 92. Welander F, Renlund H, Dimény E, Holmberg H, Själander A. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and CKD G3-G5D. *Clin Kidney J.* 2023 Jan 5;16(5):835-844. doi: 10.1093/ckj/sfad004. PMID: 37151425; PMCID: PMC10157779.
 93. Petrauskiene V, Hellberg M, Svensson P, Zhou Y, Clyne N. Bone mineral density after exercise training in patients with chronic kidney disease stages 3 to 5: a sub-study of RENEXC-a randomized controlled trial. *Clin Kidney J.* 2023 Nov 21;17(1):sfad287. doi: 10.1093/ckj/sfad287. PMID: 38186908; PMCID: PMC10768767.

Schemi terapeutici di terapia immunosoppressiva cronica e loro significato

Trapianto renale

Luigi Biancone¹, Silvia Mingozi¹, Rita Tarragoni¹

1 Struttura Complessa di Nefrologia Dialisi e Trapianto, AOU Città Della Salute e Della Scienza di Torino e Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino.

Corrispondenza a:

Prof. Luigi Biancone, MD, PhD

Tel +390116335594 Fax +390116963158

E-mail luigi.biancone@unito.it; luigi.biancone@gmail.com

Indirizzo: Struttura Complessa di Nefrologia Dialisi e Trapianto, AOU Città Della Salute e Della Scienza di Torino
Corso Bramante 88, 10126 Turin, Italy



Luigi Biancone

ABSTRACT

Lo scenario del trapianto renale è profondamente cambiato nelle ultime due decadi sia nella tipologia dei donatori che dei riceventi. A questo fenomeno non si è accompagnato un significativo rinnovamento dell'arsenale terapeutico nella terapia di mantenimento, che possa essere maggiormente versatile e adeguata alle nuove esigenze di una terapia personalizzata. Rispetto ai farmaci tradizionali, l'unica concreta innovazione è rappresentata dagli inibitori della costimolazione linfocitaria il cui capostipite, e per ora unico rappresentante in pratica corrente, è il Belatacept con caratteristiche di assente nefrotossicità e impatto metabolico su dislipidemia e metabolismo glicidico, e maggior prevenzione rispetto agli inibitori delle calcineurine (CNI) nello sviluppo di anticorpi donatore-specifici. I dati dagli studi clinici randomizzati indicano chiaramente un significativo guadagno di GFR nel lungo termine rispetto ai CNI. Il rischio di rigetti acuti post-conversione a Belatacept è scongiurato da protocolli più recenti di embricazione con CNI. L'associazione con mTOR-inibitori appare promettente permettendo di sfruttare alcune caratteristiche peculiari di questa classe. In conclusione, nuovi regimi immunosoppressivi di mantenimento possono beneficiare della sinergia di farmaci consolidati con il belatacept che possiede caratteristiche uniche.

PAROLE CHIAVE: immunosoppressione, farmaci, rigetto, trapianto di rene

Lo scenario del trapianto di rene è notevolmente mutato negli ultimi 20 anni sotto molteplici aspetti [1]. L'espansione del pool dei donatori ha consentito di trasformare l'opzione trapiantologica da un approccio di nicchia a una terapia coinvolgente un numero significativo di pazienti tanto che in alcuni paesi, come per esempio la Spagna, la quota di pazienti trapiantati di rene supera quella dei pazienti in dialisi. L'auspicio è che anche in altre parti d'Europa il trapianto di rene diventi l'opzione prevalente per il trattamento del ESRD. Però l'estensione del numero dei donatori non è stata solo dovuta a una maggiore proclività alla donazione sia da deceduto che da vivente, ma anche e forse soprattutto nel considerare idonei alla donazione di rene donatori che in passato non lo venivano [1]. È il caso dei donatori a criteri estesi e dei donatori a cuore fermo: entrambe le categorie stanno dando un sostanziale contributo alla diffusione del trapianto, ma presentano caratteristiche che devono essere considerate nella gestione del ricevente anche da punto di vista dell'immunosoppressione: una maggiore quota di DGF, una maggiore sensibilità alla tossicità acuta e cronica da inibitori delle calcineurine e per i donatori a criteri estesi una ridotta durata del graft per riduzione della riserva funzionale e minore integrità del micro circolo renale [1].

Parallelamente, la popolazione dei riceventi si è espansa anche a pazienti con maggiori comorbidità e di età più avanzata. Col passare del tempo e il crescere storico del numero dei trapianti, anche i ritrapianti sono in aumento con le loro problematiche di sensibilizzazione.

Inoltre, le conoscenze scientifiche hanno portato a focalizzare l'attenzione clinica anche sul lungo termine del "patient journey" ed è ormai chiaro che la maggior causa di perdita dei reni si ha in questa fase e non precocemente. Sono emerse realtà patologiche come il rigetto cronico anticorpo-mediato che rappresentano la prima causa di perdita del graft nel lungo termine e le cui caratteristiche sono in fase di studio con continue evoluzioni. Questo ha portato a riconsiderare i protocolli terapeutici storici che erano orientati ad una importante minimizzazione della terapia dopo il primo anno. D'altro canto, la maggior fragilità dei riceventi soprattutto dal punto di vista infettivo ma anche neoplastico sta ponendo delle serie remore a incrementare il carico immunosoppressivo nel lungo termine. Inoltre, l'emergenza di patogeni multiresistenti ha determinato un aumento del rischio di mortalità infettiva in queste popolazioni [2]. Anche virus che apparivano ben controllati dalla terapia antivirale classica come il CMV [3], hanno mostrato nello scenario attuale delle maggiori potenzialità di nocimento e pertanto auspicabilmente possono necessitare di migliore risposta terapeutica con farmaci più attuali. È ben chiaro però che nei tempi moderni nella scelta dello schema immunosoppressivo per un determinato paziente vi sia una necessità di personalizzazione estremamente complessa e difficile. Le caratteristiche anamnestiche e le situazioni reali del trapianto possono determinare presupposti conflittuali nella scelta dello schema immunosoppressivo e nelle sue modificazioni nel tempo (Figura 1). Ad esempio l'occorrenza di tossicità da CNI insieme a rigetto anticorpo-mediato in un paziente anziano trapiantato con rene di donatore anziano pone una seria sfida sia per decidere la terapia anti-rigetto sia per la terapia di mantenimento successiva. Anche la semplice presenza di ipotensione cronica costitutiva del paziente, che di per sé può rappresentare un fattore di protezione vascolare, in caso di trapianto da donatore a criteri estesi rappresenta invece un forte fattore di riduzione della sopravvivenza del graft [4]. In modo simile, ormai è evidente quanto il diabete pre-trapianto o insorto nel post trapianto possa essere una complicanza lesiva nel lungo termine e la terapia immunosoppressiva ha un ruolo chiave in questa dinamica [5, 6].

Gli schemi di trattamento di mantenimento correnti si rifanno principalmente a due studi clinici: lo studio Symphony [7] e lo studio Transform [8]. Con il primo si individuava con lo schema tacrolimus, micofenolato e steroide il regime a minor rischio di rigetto acuto; con il secondo si osservava l'equivalenza negli outcome principali dell'uso dell'everolimus invece del micofenolato all'interno dello stesso schema, anche se a diversi dosaggi dei CNI.

La pratica clinica corrente vede questi due schemi come prevalenti anche attualmente ma in molte situazioni si osservano anche i loro limiti, soprattutto per quanto riguarda la nefrotossicità da CNI.

Lo studio clinico che ha dimostrato il reale impatto della tossicità da CNI nel lungo termine è il BENEFIT che compara l'utilizzo del Belatacept con la Ciclosporina [9].

Il Belatacept, un bloccante selettivo della costimolazione costituito dalla proteina di fusione solubile CTLA4/IgG, previene il segnale CD28-mediato delle cellule T legandosi in modo efficiente con i suoi ligandi CD80 e CD86 espressi dalle cellule che presentano l'antigene (APC). Lo studio BENEFIT a lungo termine ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza del trapianto nei pazienti sottoposti a trapianto di rene rispetto alla ciclosporina. È stato inoltre osservato un miglioramento della funzionalità del graft anche rispetto al mantenimento con Tacrolimus.

Tuttavia, è stata osservata un'aumentata incidenza di rigetto acuto (AR) nei pazienti trattati con Belatacept, principalmente nel regime senza CNI, e ha sollevato preoccupazioni riguardo al suo utilizzo in pazienti con rischio immunologico moderato o alto. Recentemente, Adams et al hanno contenuto l'incidenza dell'AR nei pazienti che avevano iniziato il trattamento con Belatacept dall'inizio del trapianto combinando transitoriamente TAC con Belatacept [10].

Noi abbiamo ottenuto lo stesso risultato utilizzando il Belatacept in modalità di salvataggio dove un aumento del rischio di rigetto acuto con Belatacept può limitarne l'uso in particolare in pazienti ad alta complessità medica dove il rischio preesistente di rigetto si accoppia con tossicità CNI [11].

La nostra prima esperienza è stata sottoposta ad analisi retrospettiva in 19 KT passati a un'immunosoppressione basata su Belatacept con Tacrolimus a basso dosaggio (2-3 ng/mL) dopo evidenza di disfunzione dell'allotrapianto, inclusi pazienti con "primary non-function" (PNF), rigetto cronico anticorpo-mediato (cAMR), storia di precedenti KT e/o altri trapianti concomitanti (fegato, pancreas) [11]. I risultati hanno dimostrato una funzionalità renale è migliorata significativamente. Inoltre è stato osservato lo svezzamento definitivo dalla dialisi in 5/5 KT con PNF, mentre 7/8 pazienti hanno perso il trapianto entro il primo anno in un gruppo di controllo. Infine, non si sono verificati episodi di rigetto acuto, nonostante il rischio significativo suggerito dall'alta frequenza di TEM CD28+ CD4+ nella maggior parte dei pazienti.

Recenti osservazioni hanno anche segnalato l'indifferenza del Belatacept verso il metabolismo lipidico e glicidico, dato di utilità nella gestione dei metabolico-cardiovascolare in particolare dei pazienti con comorbidità.

Inoltre, lo studio BENEFIT ha dimostrato che lo sviluppo di anticorpi anti-donatore (DSA) è marcatamente ridotto con il Belatacept, fenomeno estremamente interessante nella prevenzione del rigetto anticorpo-mediato tardivo [10].

Recentemente, studi osservazionali ed interventistici con switch a belatacept ed everolimus hanno dimostrato una efficiente protezione al rigetto post-conversione, rendendo possibile l'utilizzo degli mTOR-inibitori con le loro favorevoli peculiarità anche in combinazione con l'inibitore della costimolazione linfocitaria [12, 13].

Infine, la somministrazione endovenosa mensile può sicuramente contribuire a ridurre il rischio di non-compliance che colpisce diverse categorie di pazienti [14].

In conclusione, le sfide della trapiantologia moderna necessitano di un superamento degli schemi terapeutici storici almeno allorquando vi siano delle condizioni di base "caso per caso" che limitino la funzionalità del graft nell'ottica di una ricerca verso la medicina di precisione. Gli inibitori della costimolazione linfocitaria rappresentano una classe farmacologica che ha già una consolidata esperienza clinica e la cui caratteristica peculiare è l'assenza totale di nefrotossicità.

TRAPIANTI COMPLESSI PER COMBINAZIONE DI FATTORI

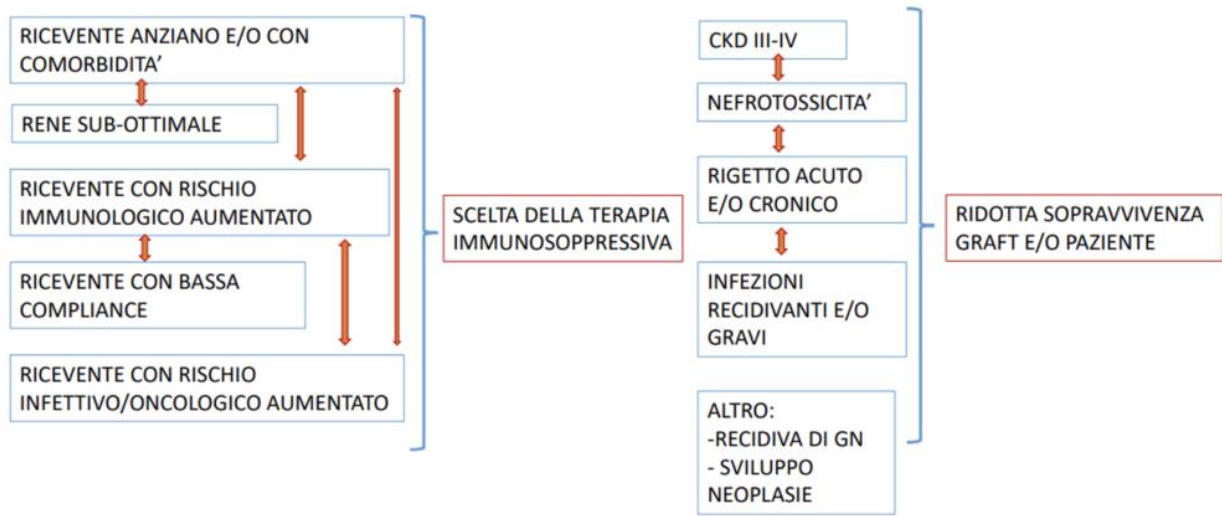


Figura 1. Fattori correnti di complessità del trapianto di rene nel lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Mella A, Calvetti R, Barreca A, Congiu G, Biancone L. Kidney transplants from elderly donors: what we have learned 20 years after the Crystal City consensus criteria meeting. *J Nephrol*. 2024 Mar 6. ahead of print.
2. Mella A, Mariano F, Dolla C, Gallo E, Manzione AM, Di Vico MC, Cavallo R, De Rosa FG, Costa C, Biancone L. Bacterial and Viral Infection and Sepsis in Kidney Transplanted Patients. *Biomedicines*. 2022 Mar 18;10(3):701.
3. Diena D, Allesina A, Fop F, Mella A, Cavallo R, Costa C, Dolla C, Gallo E, De Rosa FG, Lavacca A, Giraudi R, Mariano F, Biancone L. Relationship between Cytomegalovirus Viremia and Long-Term Outcomes in Kidney Transplant Recipients with Different Donor Ages. *Microorganisms*. 2023 Feb 11;11(2):458.
4. Dolla C, Mella A, Vigilante G, Fop F, Allesina A, Presta R, Verri A, Gontero P, Gobbi F, Balagna R, Giraudi R, Biancone L. Recipient pre-existing chronic hypotension is associated with delayed graft function and inferior graft survival in kidney transplantation from elderly donors. *PLoS One*. 2021 Apr 5;16(4):e0249552.
5. Dolla C, Naso E, Mella A, Allesina A, Giraudi R, Torazza MC, Vanzino SB, Gallo E, Lavacca A, Fop F, Biancone L. Impact of type 2 diabetes mellitus on kidney transplant rates and clinical outcomes among waitlisted candidates in a single center European experience. *Sci Rep*. 2020 Dec 15;10(1):22000.
6. Zizzi CF, Dolla C, Fop F, Mella A, Sandrone M, Ghigo E, Bertaina S, Broglio F, Gallo E, Barreca A, Beccuti G, Veglio F, Milan A, Lavacca A, Giraudi R, Biancone L. Acute Transient Hyperglycemia After Steroid Induction at Transplant Strongly Predicts New-Onset Diabetes and Recurrence of Diabetic Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2023 Dec 16;9(3):707-711. doi: 10.1016/j.ekir.2023.12.005.
7. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF;ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2562-75.
8. Berger SP, Sommerer C, Witzke O, Tedesco H, Chadban S, Mulgaonkar S, Qazi Y, de Fijter JW, Oppenheimer F, Cruzado JM, Watarai Y, Massari P, Legendre C, Citterio F, Henry M, Srinivas TR, Vincenti F, Gutierrez MPH, Marti AM, Bernhardt P, Pascual J; TRANSFORM investigators. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study. *Am J Transplant*. 2019 Nov;19(11):3018-3034.
9. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT Study). *Am J Transplant*. 2010;10(3):535-46.
10. Adams AB, Goldstein J, Garrett C, Zhang R, Patzer RE, Newell KA, et al. Belatacept Combined With Transient Calcineurin Inhibitor Therapy Prevents Rejection and Promotes Improved Long-Term Renal Allograft Function. *Am J Transplant*. 2017;17(11):2922-36.
11. Gallo E, Abbasciano I, Mingozzi S, Lavacca A, Presta R, Bruno S, Deambrosis I, Barreca A, Romagnoli R, Mella A, Fop F, Biancone L. Prevention of acute rejection after rescue with Belatacept by association of low-dose Tacrolimus maintenance in medically complex kidney transplant recipients with early or late graft dysfunction. *PLoS One*. 2020 Oct 15;15(10):e0240335.
12. Peddi VR, Marder B, Gaité L, Oberholzer J, Goldberg R, Pearson T, Yang H, Allamassey L, Polinsky M, Formica RN. Treatment of De Novo Renal Transplant Recipients With Calcineurin Inhibitor-free, Belatacept Plus Everolimus-based Immunosuppression. *Transplant Direct*. 2023 Jan 6;9(2):e1419.
13. Wojciechowski D, Chandran S, Yang JYC, Sarwal MM, Vincenti F. Retrospective evaluation of the efficacy and safety of belatacept with thymoglobulin induction and maintenance everolimus: A single-center clinical experience. *Clin Transplant*. 2017 Sep;31(9). Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Costimulation Blockade in Kidney Transplantation: An Update. *Transplantation*. 2016;100(11):2315-23.
14. Mella A, Torazza MC, Finocchietti D, Fop F, Allesina A, Dolla C, Giraudi R, Biancone L. Non-adherence assessment to immunosuppressant therapy with a self-report questionnaire and intra-patient variability in renal transplantation: risk factors and clinical correlations. *Minerva Urol Nephrol*. 2023 Feb;75(1):92-98.

Il trattamento del rigetto anticorpale acuto: stato dell'arte e prospettive future

Trapianto renale

Alessandra Palmisano¹, Ilaria Gandolfini¹, Micaela Gentile¹, Giuseppe Daniele Benigno¹, Marco Delsante¹, Marta D'angelo¹, Enrico Fiaccadori^{1,2}, Umberto Maggiore^{1,2}

1 UO Nefrologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Parma
2 Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università di Parma



Umberto Maggiore

Corrispondenza a:

Alessandra Palmisano, MD
UO Nefrologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma,
Via Gramsci 14, 43100, Parma, Italy
Email: palmisanoa@ao.pr.it

ABSTRACT

Nonostante i progressi nelle terapie immunosoppressive e i miglioramenti nella sopravvivenza del trapianto a breve termine, il rigetto anticorpo-mediato (AMR) nei portatori di trapianto di rene rappresenta ancora la principale causa di fallimento tardivo del trapianto.

Presentiamo un caso insidioso di AMR attivo tardivo che si è evoluto in un grave rigetto anticorpo-mediato cronico attivo, trattato con un approccio multifarmacologico.

In seguito, rivediamo la letteratura attuale su patogenesi, diagnosi e trattamento del AMR.

Il rigetto anticorpo-mediato si verifica tipicamente quando gli anticorpi anti-HLA donatore-specifici (DSA) si legano alle cellule endoteliali vascolari del rene trapiantato. I DSA possono preesistere al trapianto (DSA preformati) o svilupparsi dopo il trapianto (DSA de novo). I meccanismi patogenetici del AMR coinvolgono vie infiammatorie complemento-dipendenti e indipendenti che si attivano in modo variabile a seconda delle caratteristiche dell'antigene e degli anticorpi, o a seconda che il rigetto si sviluppi precocemente (0-6 mesi) o tardivamente (oltre i 6 mesi) dopo il trapianto. Il sistema di classificazione di Banff classifica il rigetto AMR in rigetto attivo mediato da anticorpi, rigetto cronico attivo mediato da anticorpi e rigetto cronico (inattivo) mediato da anticorpi.

Attualmente non esistono terapie approvate e le linee guida per il trattamento si basano su dati di bassa evidenza scientifica. Pertanto, la terapia standard è basata sul consenso degli esperti. Nel rigetto precoce, la terapia si basa su plasmaferesi, immunoglobuline endovena e anticorpi anti-CD20, mentre l'eculizumab, inibitore del complemento, viene utilizzato nei casi gravi e/o refrattari. Recenti evidenze suggeriscono che l'AMR tardivo può essere trattato efficacemente con farmaci anti-CD38, che hanno come bersaglio le plasmacellule e le cellule NK di lunga durata.

PAROLE CHIAVE: trapianto di rene, rigetto d'organo, diagnosi del rigetto d'organo, terapia standard per il rigetto d'organo, farmaci emergenti

Caso clinico

Uomo di 44 anni sottoposto a trapianto di rene da donatore vivente (donatrice, la moglie) pre-emptive. La nefropatia di base era rene policistico autosomico dominante dell'adulto (ADPKD). Non aveva fattori di rischio immunologici, con un calculated Panel Reactive Antibody (cPRA) pre-trapianto pari a 0%, salvo 6 mismatch A/B/DR/DQ. Dopo aver ricevuto terapia di induzione con basiliximab e di mantenimento con tacrolimus, micofenolato mofetile (scarsamente tollerato) e metilprednisolone è stato dimesso in nona giornata post-trapianto con una creatinina alla dimissione pari a 1.3 mg/dl.

Undici mesi dopo il trapianto, dopo varie sospensioni del micofenolato mofetil legate ad intolleranza, e tentativi infruttuosi a causa di intolleranza di sostituzione con azatioprina ed everolimus, per cui il paziente è a lungo rimasto in terapia con solo tacrolimus e metilprednisolone a basse dosi, si è osservato un peggioramento della funzione renale (creatinina 2,2 mg/dl versus 1,3 mg/dl) associato al riscontro di DSA (anti-DQ7 e anti-DQA1, con Mean Fluorescence Intensity [MFI] \approx 12000). Una prima biopsia evidenzia rigetto anticorpale acuto secondo Banff (t1 i0 iIFTA0 tIFTA0 ti2 v0 ptc3 C4d0 g3 ct0 ci0 cv1 ah0 cg0 mm0) associato a severa infiammazione microvascolare. Abbiamo pertanto trattato il paziente con tre boli di metilprednisolone endovenosi (ev) da 500 mg, sette sessioni di plasmateresi, immunoglobuline ev ad alte dosi (2 g/kg) e l'anti-CD20 rituximab (375 mg/m²). Al termine del trattamento la creatinina ha cessato di aumentare, stabilizzandosi attorno a 2,0 mg/dl. Diciassette mesi dopo (28 mesi post trapianto), la creatininemia ha mostrato un nuovo rialzo (2,7 mg/dl), quando la terapia immunosoppressiva di mantenimento era basata su steroide, tacrolimus ed everolimus. È stata ripetuta la biopsia del graft, che ha mostrato un quadro di rigetto anticorpale acuto cronico attivo (chronic aAMR) (t0 i0 i-IFTA1 ti1 v0 ptc 3 C4d0 g3 ct1 ci1 ah2 cg3 mm 0 secondo Banff). Pertanto, abbiamo intrapreso trattamento con tocilizumab (8 mg/kg ev per otto settimane, seguito da otto somministrazioni ogni due settimane e a seguire mensilmente). A questo è seguita la stabilizzazione della funzione renale, pur in assenza di riduzione dei DSA. Diciotto mesi dopo (a quasi quattro anni di distanza dal trapianto) si è osservato un ulteriore rialzo della creatinina (3.6 mg/dl). Una terza biopsia ha confermato la diagnosi di rigetto anticorpale acuto cronico attivo (t0 i0 i-IFTA1 ti1 v0 ptc 3 C4d0 g3 ct1 ci1 cv1 ah2 cg3 mm0) in presenza di rialzo dei DSA (MFI DQ7, DQA1 \approx 20000). Abbiamo sospeso allora il tocilizumab e avviato trattamento con daratumumab (16 mg/kg ev mensile) reintroducendo basse dosi di micofenolato al posto dell'everolimus. A ciò segue una immediata riduzione della creatinina, stabilizzata attorno a 2,5-2,6 mg/dl a cinque mesi dall'inizio del trattamento, in assenza però di una sensibile riduzione del livello degli anticorpi anti DSA. Il rigetto anticorpo-mediato (AMR) si manifesta generalmente quando anticorpi circolanti anti-HLA donatore specifici (DSA) nel sangue del ricevente si legano ad antigeni del donatore presenti sulle cellule dell'endotelio vascolare del graft [1]. Nel caso dei trapianti ABO-incompatibili i DSA sono primariamente rappresentati dagli anticorpi anti-gruppo A/B. È controverso invece il ruolo di altri antigeni target espressi sulle cellule endoteliali (alcuni dei quali non sono alloantigeni ma autoanticorpi) come quelli contro il recettore di tipi 1 dell'angiotensina II e gli anticorpi anti-MICA (MHC class I chain-related gene A) [2]. A seconda delle caratteristiche dell'antigene e dell'anticorpo si possono attivare pattern diversi di risposta infiammatoria dipendenti o indipendenti dal complemento [3, 4]. I primi, si verificano più spesso nelle forme precoci ("early AMR", 0-6 mesi dal trapianto), i secondi nelle forme tardive ("late AMR", oltre sei mesi dal trapianto) [5]. Gli anticorpi anti-donatore specifici DSA possono essere presenti prima del trapianto (DSA preformati) o svilupparsi dopo il trapianto (DSA de novo).

L'AMR, nelle sue varie forme, rappresenta ancora la causa principale di perdita tardiva della funzione del graft. In circa la metà dei casi, è una forma "late" conseguenza della mancata aderenza terapeutica [6,7]. Considerando infatti il tempo intercorso tra il trapianto e l'insorgenza di rigetto gli

studi dimostrano che la probabilità di sviluppare un rigetto anticorpale acuto entro il primo anno dal trapianto non supera il 10% mentre raggiunge circa il 30% negli anni successivi, avendo un andamento opposto rispetto al rigetto mediato da cellule T la cui diagnosi è rara nelle fasi tardive del trapianto e raggiunge una probabilità sino al 25% tra le sei settimane e i primi sei mesi dal trapianto [7, 8]. Inoltre, mentre il rigetto mediato da cellule T è generalmente un rigetto acuto, l'AMR, da un punto di vista epidemiologico è più frequentemente una forma "late", che istologicamente si presenta come cronico-attivo.

Nel corso delle ultime decadi, grazie all'evoluzione della terapia immunosoppressiva (prevalentemente l'introduzione del tacrolimus e del micofenolato mofetil), l'incidenza del rigetto acuto si è ridotta molto: dall'80% degli anni '60 sino a meno del 10% dei giorni nostri. Nel periodo 2018-2019, l'OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) riportava un'incidenza di solo 7% nel primo anno [8].

Le più recenti strategie terapeutiche hanno altresì migliorato la prognosi dell'early AMR, ma non avevano, fino agli anni più recenti, migliorato la prognosi di late AMR [5].

DSA preformati e rischio di AMR

Per i pazienti in lista di attesa di trapianto la presenza di anticorpi preformati circolanti diretti contro le molecole HLA rilevati, tramite metodica in fase solida Luminex, rappresenta il maggior biomarker disponibile per esplorare la memoria immunitaria verso alloantigeni. Non tutti gli anticorpi anti-HLA rilevati al Luminex sono considerati clinicamente rilevanti. Ad esempio, quelli non sviluppati a seguito di precedenti eventi sensibilizzanti, con bassi livelli di MFI (< 3000) e la cui presenza non persiste nel corso del tempo. In ogni caso, in Italia si usa un cutpoint di 3000 MFI per definire gli anticorpi anti-HLA significativi, e pertanto i loro antigeni target "proibiti" (un rene di un donatore cadavere la cui tipizzazione HLA mostra tali antigeni verrebbe definito HLA-incompatibile e pertanto non offerto al ricevente). Anche il calcolo del calculated Panel Reactive Antibody (cPRA), cioè la percentuale di donatori incompatibili, si fonda sul cutpoint di 3000 MFI. In Italia livelli elevati di cPRA associati ad una lunga permanenza in dialisi giustifica l'iscrizione a liste prioritarie di allocazione di organi. Quello che conta, per il rischio di AMR, non è però il cPRA in sé, ma invece la presenza/assenza di DSA preformati. Questo è stato ampiamente dimostrato recentemente grazie all'approfondimento patogenetico sulla memoria umorale dall'Eurotransplant Acceptable Mismatch program, dove, quando tramite studi di terzo livello si identificano i donatori verso i quali il paziente con alto cPRA non può sviluppare DSA, un c-PRA pre-trapianto elevato smette di essere un fattore di rischio di AMR [9]. Al fine di superare la mancanza di una definizione omogenea di rischio immunologico pre-trapianto nei confronti di uno specifico donatore (cadavere o vivente), il gruppo europeo ENGAGE ha proposto una categorizzazione del rischio di AMR post trapianto basato sull'integrazione della storia "immunologica" pregressa (intesa come pregressi trapianti e/o trasfusioni e/o gravidanza) con il test Luminex, e i crossmatch, che si fondano sull'uso dei linfociti del donatore [10]. In questa classificazione si definisce un rischio proibitivo e non percorribile per pazienti con DSA e crossmatch in citotossicità complemento mediata (CDC-XM) positivo, rischio intermedio in pazienti con DSA e crossmatch in citofluorimetria (FC-XM) positivo e rischio basso in pazienti senza DSA e con solo Luminex positivo [11]. Questo è stato retrospettivamente dimostrato nei pazienti sottoposti a desensibilizzazione presso l'Istituto John Hopkins per trapianto da vivente HLA incompatibile dove è riportata una perdita del graft a 5 anni nel 20% dei pazienti che avevano solo Luminex positivo (e negatività dei crossmatch) mentre si raggiungeva una perdita del graft di oltre il 40% in quelli che avevano CDC-XM positivo. Quest'ultimo gruppo di pazienti presentava anche una mortalità a 5 anni pari al 20% [12].

La stratificazione del rischio umorale del gruppo ENGAGE è stata raccomandata nelle recenti linee guida della Società Europea Trapianti di Organo ESOT [11].

Uno strumento aggiuntivo di stratificazione del rischio immunologico è il test Luminex che valuta la capacità dei DSA di legare il complemento (C1q o C3d) la cui positività è predittiva di un CDC-XM positivo e di un rischio di early AMR severo [13, 14].

La classificazione di Banff

Il gold standard per diagnosticare il rigetto acuto nel trapianto di rene è la biopsia renale la cui istologia viene interpretata usando la classificazione di Banff, entrato progressivamente in uso a partire dall'inizio degli anni '90, e sottoposto a continui aggiornamenti nell'arco dei suoi 30 anni di storia [15].

La classificazione di Banff riconosce tre categorie principali di rigetto sulla base del meccanismo patogenetico: rigetto anticorpo-mediato, rigetto cellulo-mediato e lesioni borderline per rigetto cellulo-mediato.

Le varie forme sono distinte sulla base della presenza di lesioni istologiche elementari a cui il Banff attribuisce uno score semiquantitativo con l'obiettivo di aumentarne la riproducibilità inter-osservatore.

Se nel corso delle ultime revisioni i criteri diagnostici del rigetto cellulo-mediato hanno subito minime modifiche, per quanto riguarda il rigetto anticorpo-mediato le revisioni dei criteri sono state numerose e particolarmente significative e questo è stato principalmente dovuto alla maggior conoscenza della sua patogenesi e all'introduzione dei test di diagnostica molecolare [16].

Ad oggi i tre criteri per la diagnosi rigetto anticorpale acuto (secondo la classificazione BANFF del 2017) sono:

1. evidenza istologica di un danno tissutale con uno o più delle seguenti caratteristiche:
 - infiammazione microvascolare ($g > 0$ e/o $ptc > 0$) in assenza di una glomerulonefrite ricorrente o de novo;
 - arterite intimale o transmurale ($v > 0$);
 - microangiopatia trombotica non correlata ad altre cause;
 - danno tubulare acuto non correlato ad altre cause;
2. evidenza di una corrente o pregressa interazione tra gli anticorpi con l'endotelio vascolare (deposito lineare del C4d sui capillari peritubulari) o presenza di una moderata infiammazione microvascolare (MIV, $g + ptc > 0$ uguale a 2) o l'aumentata espressione dei trascritti genici nella biopsia fortemente associati con la diagnosi di AMR;
3. evidenza sierologica di presenza di anticorpi anti DSA o presenza di C4d staining o l'evidenza di validati trascritti genici per AMR.

Il rigetto anticorpale AMR cronico attivo è il risultato del danno anticorpale cronico e si diagnostica con gli stessi criteri dell'aAMR con associati segni di danno endoteliale cronico rappresentato dalla presenza di una membrana dei capillari peritubulari multistrato (cg) e la presenza di un ispessimento intimale arteriolare (cv) [17].

Cenni patogenetici del rigetto anticorpo-mediato

La patogenesi del AMR è il risultato del danno che si manifesta sull'endotelio microvascolare dovuto ai DSA e i meccanismi effettori del danno coinvolti nei casi precoci di rigetto possono essere diversi rispetto a quelli responsabili dei casi tardivi e/o cronici.

I principali determinanti antigenici del rigetto anticorpale sono le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), che nell'uomo codificano le molecole HLA. Gli antigeni HLA possono essere distinti in due differenti classi: HLA di classe I (locus A, B e C), presenti su tutte le cellule nucleate, e HLA di classe II (locus DQ, DR e DP) espresse solo sulle cellule presentanti l'antigene (APC: cellule dendritiche (DC), macrofagi e cellule B). L'espressione di HLA di classe II può essere comunque indotta anche sulle cellule epiteliali ed endoteliali vascolari sotto l'azione di fattori pro-infiammatori [18].

Il rigetto iperacuto anticorpo-mediato è la reazione dovuta agli anticorpi anti DSA preformati considerati oggi proibitivi in quanto capaci di attivare in maniera massiva la cascata complementare (causando CDC-XM positivo). Diversi anni fa, quando non erano disponibili le tecniche di crossmatch questo tipo di rigetto si manifestava quasi immediatamente dopo la riperfusione del graft: l'attivazione massiva del complemento da parte degli anticorpi anti HLA causava immediata necrosi, emorragia e trombosi del graft, che richiedeva l'espanto immediato [19].

Quando i livelli di anticorpi anti-HLA non sono tali da produrre un'attivazione massiva del complemento si verificano gli eventi che conducono all'AMR classico nelle sue varie forme: nelle forme "early" acute con l'adesione dei leucociti neutrofili sui glomeruli responsabili della glomerulite, la marginazione dei neutrofili sui capillari peritubulari dilatati, con/senza trombosi dei capillari peritubulari e l'attivazione del complemento [19]. La frazione del complemento C4d, che non è attiva, ma è in grado di legare covalentemente l'endotelio dei capillari peritubulari, rappresenta un biomarker specifico di interazione DSA-endotelio.

Nelle forme meno acute, il microcircolo è invaso da monociti più che da neutrofili, le trombosi dei capillari glomerulari sono rare, e le cellule NK assumono un ruolo patogenetico fondamentale [20, 21].

Grazie allo sviluppo negli ultimi 10 anni delle tecniche di microarray e l'analisi dei geni coinvolti nel rigetto si è scoperto che una considerevole proporzione di rigetti AMR sono C4d negativi e anti HLA-DSA negativi aprendo il varco verso la conoscenza di meccanismi effettori di danno non mediati dal complemento [22–24]. Tra questi un ruolo patogenetico più importante negli anni è stato dato alle cellule Natural Killer (NK). Le cellule NK normalmente rappresentano circa il 5-10% dei linfociti circolanti e mediano le risposte immunitarie contro le cellule tumorali o le cellule infette. La loro attività citolitica si esplica con lisi diretta o con citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) attraverso il rilascio di citochine infiammatorie e chimiche come il granzima e la perforina [25]. Nella patogenesi del rigetto anticorpale è stato proposto un modello secondo cui il legame anticorpale DSA-endotelio vascolare rappresenterebbe un trigger per il reclutamento delle cellule NK. Le cellule NK hanno l'esclusiva capacità, attraverso l'interazione del recettore FcγRIII (CD16+) presente sulle cellule NK e gli anticorpi, di promuovere la citotossicità cellulare anticorpo dipendente (ADCC). Le stesse cellule NK possono aumentare la produzione di molecole HLA sulle cellule endoteliali attraverso il rilascio di citochine come IFN-γ e TNF-α che aggrava il danno immuno-mediato attraverso un aumento del numero di antigeni target per gli stessi anticorpi [26, 27].

Recenti modelli sperimentali di analisi delle biopsie hanno dimostrato l'importante ruolo delle cellule NK nel rigetto cronico anticorpo-mediato. Usando infatti dati di microarray sono stati individuati circa 503 geni alterati con una quota significativa per quelli del pathway NK correlato sottolineando il ruolo patogenetico di queste cellule in questo tipo di rigetto [28].

Le cellule NK esprimono una ampia varietà di recettori inibitori e attivatori e tra questi di particolare rilievo sono i KIRs (killer cell immunoglobulin-like receptors). Questi possono modificare le attività delle cellule NK controllando che rimangano inattive o, al contrario, diventino cellule effettrici che provocano citotossicità e citolisi della cellula bersaglio. Alcuni studi, comunque allo stato attuale non confermati, hanno dimostrato che il mismatch tra KIRs e il loro natural ligando HLA di classe I (“missing self”) esercita una forte influenza sull’outcome del trapianto indipendentemente dalla presenza o assenza di DSA [25].

Sempre più evidenze suggeriscono l’importanza delle cellule B non solo nella patogenesi del rigetto anticorpale acuto, ma anche nel rigetto mediato da cellule T, e ancor di più, nel late AMR. Le cellule B non solo agiscono da effettori ma possono modulare o regolare negativamente la risposta immune. La comprensione del delicato e complesso processo immunologico che porta alla produzione anticorpale nei pazienti sensibilizzati così come in quelli naïve è di fondamentale importanza per capire la varietà di presentazione dei quadri di rigetto AMR e le possibili opzioni terapeutiche [1].

In assenza dell’interazione con le cellule T follicular helper (Tfh) all’interno dei centri germinativi, le cellule B si differenziano in plasmablasti di breve durata capaci di produrre anticorpi di bassa affinità. Al contrario, l’interazione con le cellule Tfh nei centri germinativi produce la memoria immunitaria anticorpo-mediata che è alla base della sensibilizzazione dei candidati al trapianto e contribuisce al late AMR. Le cellule B attivate nel centro si trasformano in cellule B di memoria, plasmacellule che migrano in particolari nicchie favorevoli nel midollo osseo dove sono in grado di sopravvivere per decenni producendo anticorpi anti-HLA ad alta affinità. Queste ultime, identificate dalla positività al CD 138, sono considerate le cellule cardine della memoria anticorpo-mediata [29]. Varie interazioni all’interno delle nicchie del midollo osseo determinano la loro lungo-sopravvivenza, quali varie integrine, le cellule stromali e mesenchimali, l’IL-6 e il CXCL-12 [30].

Trattamento standard del rigetto acuto anticorpale precoce o tardivo

Standard of care dell’early AMR

Il trattamento ottimale del rigetto anticorpale acuto ad oggi è ancora non ben definito in quanto basato solo su ampie case series e su un numero molto limitato di trials randomizzati. A ciò si aggiunge l’evoluzione continua dei criteri diagnostici, l’incompleta comprensione dei meccanismi patogenetici, la mancata distinzione nelle casistiche pubblicate tra rigetti precoci o tardivi e presenza di anticorpi anti DSA preformati o de novo post trapianto, tutti fattori che possono avere un impatto significativo sulla prognosi [8]. Il trattamento standard del rigetto anticorpale acuto si basa su un approccio multifarmacologico che ha l’immediato obiettivo di rimuovere prontamente gli anticorpi presenti nel siero dei riceventi di trapianto di rene, impedirne il rebound e favorire l’immunomodulazione della risposta immune e in particolare della risposta B-cellulare [31]. Così come suggerito dal gruppo di lavoro di esperti della società trapiantologica nel 2019 l’approccio terapeutico andrà differenziato sulla base dei seguenti elementi: tempo di insorgenza dal trapianto (rigetto precoce e tardivo), presenza di DSA preesistenti o de novo e caratteristiche istologiche al momento della diagnosi (AMR cronico o attivo) [1].

Il trattamento dell’AMR attivo raccomandato dalle linee guida KDIGO del 2009 e confermato nel 2019 nel Transplantation Society Working Group Expert Consensus prevede l’avvio di un ciclo di plasmaferesi (PEX) (giornaliere o a giorni alterni per un totale di 6) e la somministrazione di immunoglobuline ev (IVIG) alla dose di 100 mg/kg dopo ogni PEX o ad alte dosi (2 g/kg) alla fine del ciclo di PEX [1, 32].

Tale approccio deriva dal protocollo del Cedars-Sinai Medical Center pubblicato da Jordan nel 2010 che prevedeva l'immediata rimozione degli anticorpi tramite cinque sedute di plasmateresi eseguite a giorni alterni con rimpiazzo del volume plasmatico in parte con plasma fresco e in parte con albumina. Terminato il ciclo di plasmateresi seguiva la somministrazione di IVIG ad alte dosi (2 g/kg per una massima dose di 140 g) e a seguire una singola somministrazione di Rituximab, anticorpo monoclonale anti-CD 20 [33].

Le IVIG sono riconosciute come importanti regolatrici dell'infiammazione e dell'immunità. I meccanismi di azione non sono ben definiti ma è dimostrata sperimentalmente la loro capacità di inibire le risposte B-cellulari attraverso la loro porzione Fc che lega il frammento Fc del recettore IgG2b sulle cellule B, di causare apoptosi attraverso il loro legame con il CD22 sulle cellule B mature e di inibire l'attivazione del complemento attraverso l'eliminazione diretta e potente delle anafilattossine (es. C3b) [34].

Il rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale anti CD-20; questo antigene è espresso sulle cellule B ma non sulle plasmacellule mature. La regione variabile del RTX legandosi al CD 20 porta alla morte cellulare attraverso tre meccanismi diversi: ADCC, citotossicità complemento-mediata CDC e attraverso l'apoptosi cellulo-mediata. Il RTX causa una sostenuta deplezione delle cellule B circolanti per un periodo compreso tra i sei e dodici mesi ed è in grado di ridurre in parte la popolazione B cellulare nella milza e nei linfonodi. Il farmaco fu inizialmente usato nel trattamento dei rigetti refrattari basandosi sulla dimostrazione della presenza di infiltrati di cellule B intrarenali considerati a lungo un fattore di rischio per la steroido-resistenza e quindi associati a peggior prognosi. Le cellule B infatti non solo agiscono come precursori di plasmacellule producenti anticorpi ma anche come cellule presentanti l'antigene che producono segnali costimolatori per le cellule T esitando anche nella produzione di citochine infiammatorie direttamente responsabili di danno cellulare [35]. Pertanto, il RTX non solo permette di attenuare la risposta immune anticorpo-mediata (sebbene non agisca sulle plasmacellule di lunga durata) ma anche indirettamente sopprimere la risposta immunitaria mediata dalle cellule T [36].

Nonostante il suo frequente impiego nei centri trapianto nel trattamento del rigetto AMR, ci sono limitate evidenze scientifiche a supporto della sua efficacia. Da una recente review sistematica della letteratura che ha incluso 9 studi sull'AMR e 7 sul cAMR è emerso che il RTX può avere qualche beneficio sulle forme acute pur mancando tuttavia di dati di alta qualità ma, al contrario, non ha alcun effetto benefico sull'outcome nel rigetto AMR cronico attivo [36].

Gli stessi dati sono stati confermati nella recente metanalisi di Wan *et al* su studi controllati che esplorano il trattamento dell'AMR dove è emerso che lo standard of care nel trattamento è rappresentato da PEX + IVIG seppur con deboli evidenze scientifiche e che l'uso del RTX non si associa ad una differenza significativa sulla sopravvivenza del graft a breve termine [37].

Pertanto, nella raccomandazione delle società trapiantologiche e nelle più recenti revisioni della letteratura pubblicate lo standard of care nell'AMR precoce o tardivo in presenza di anticorpi anti DSA preesistenti al trapianto così come nel caso di AMR tardivo con DSA de novo è rappresentato da PEX + IVIG associato in tutti i casi ad ottimizzazione della terapia immunosoppressiva standard e a trattamento specifico di un eventuale contestuale forma di rigetto cellulo-mediato. Il RTX è considerato un trattamento aggiuntivo da valutare caso per caso [1, 38].

Inibitori del complemento

L'attivazione della via classica del complemento rappresenta uno dei meccanismi effettori principali nell'AMR e negli anni molto interesse ha rivestito l'inibizione del complemento come target terapeutico. I target terapeutici oggetto di studio sono la frazione complementare C5, il C3 e il C1q. L'eculizumab è un anticorpo monoclonale anti-C5 che blocca la cascata complementare terminale.

È stato impiegato in modo promettente in alcuni trial randomizzati nella prevenzione del AMR in trapianti da cadavere e da vivente in pazienti con crossmatch positivo con risultati promettenti sulla sopravvivenza del graft a breve termine sebbene ad oggi non ci siano risultati altresì positivi su dati a lungo termine (incidenza di cAMR e perdita del graft) [39, 40]. In numerosi report, è stato descritto il suo uso nel trattamento del rigetto AMR precoce e refrattario [41]. Nell'unico studio randomizzato e controllato disponibile che valuta l'efficacia del farmaco somministrato per una durata di sei mesi non sono emerse differenze significative e nessun beneficio a lungo termine sulla funzione del graft [42]. Tuttavia, l'eculizumab era stato usato in circa la metà dei soggetti randomizzati al gruppo di controllo e, comunque, numericamente la sopravvivenza del graft era di 20% superiore nel gruppo che era stato randomizzato ad eculizumab.

Altri inibitori del complemento sono stati testati in studi pilota: il C1 esterasi inibitore (Cinryze) e il C1 inibitore con risultati non conclusivi [43, 44].

Un trial clinico di fase III che esplorava l'uso del C1 inibitore nel trattamento dell'AMR è stato prematuramente interrotto per inefficacia (NCT02547220), ma uno studio di fase II che prevede l'uso di un anticorpo monoclonale anti-C1s è in corso (NCT05156710). Altre promettenti molecole in studio sono il C3 inibitore (CP40 appartenente alla famiglia della COMPSTATINA) e gli inibitori del fattore B e del fattore D [45].

Imlifidase

L'Imlifidase (Hansa Biopharma AB) è un enzima che degrada le IgG derivato dallo Streptococco Pyogenes (IdeS). Si tratta di un'endopeptidasi capace di rompere i ponti di solfuro tra la frazione Fab e il frammento Fc inibendo la citotossicità complemento mediata e la citotossicità dipendente da anticorpo [46].

Si tratta del primo farmaco approvato dall'FDA senza uno studio randomizzato per la desensibilizzazione pre-trapianto in pazienti iperimmuni in quanto conduce con la scomparsa degli anticorpi anti DSA preesistenti alla negativizzazione nell'arco di poche ore dalla somministrazione (6-8 h) del crossmatch permettendo il trapianto. Tuttavia, dopo 7-10 giorni dalla sua somministrazione si verifica un rebound anticorpale e si sviluppano anticorpi anti IdeS che impediscono il riutilizzo del farmaco.

In questo scenario appare plausibile che, nell'ambito del rigetto AMR, potrebbe essere esplorata la possibilità di utilizzo del farmaco in aggiunta ad altre terapie per ridurre i DSA a lungo termine rispettando tuttavia specifici intervalli di somministrazione che tengano conto della capacità del farmaco di rompere tutte le IgG e quindi della possibilità di annullare l'effetto di altri farmaci comunemente impiegati nel trattamento (es RTX, eculizumab, IVIG) [47].

Bortezomib

Il Bortezomib, un inibitore del proteosoma usato nel trattamento del mieloma multiplo è stato impiegato nel trattamento dell'AMR attivo per la sua capacità di indurre apoptosi delle plasmacellule. Tuttavia, nell'unico trial disponibile (BORTEJECT Trial) pubblicato, il suo impiego non si è associato ad alcun miglioramento della funzione renale, della sopravvivenza del graft e dei livelli di DSA, ma si associava a significativi effetti collaterali gastrointestinali ed ematologici [48].

Ciclofosfamide

La ciclofosfamide è comunemente impiegata nel trattamento delle malattie autoimmuni (e.g. vasculiti, lupus). Il suo possibile impiego nel trattamento dell'AMR è stato valutato su 13 pazienti con diagnosi di rigetto AMR sottoposti a trattamento con PEX + IVIG e 6 somministrazioni ev di ciclofosfamide (15 mg/kg) ad intervalli di 3 settimane. Alla fine del trattamento la sopravvivenza del

graft era del 77% e la funzione renale del graft era significativamente migliorata, inoltre, il trattamento era stato relativamente sicuro [49]. Tuttavia, non essendoci ulteriori dati a supporto del suo impiego non se ne consiglia l'uso.

Trattamento del late AMR

Standard of care

Il rigetto cronico attivo è un processo patologico dovuto alla tossicità anticorpale diretta o indiretta che porta a un rimodellamento del graft e a un danno cronico dell'endotelio.

Questo tipo di rigetto poco risponde alle attuali strategie terapeutiche usate per le forme attive precoci o tardive e ad oggi rappresenta la sfida terapeutica più difficile da affrontare per i clinici che si occupano di trapianto. L'obiettivo della terapia in questo caso dovrebbe essere quello di stabilizzare o ridurre il grado di declino della funzione renale, stabilizzare il danno istologico, ridurre la proteinuria e ridurre i livelli di DSA. Tuttavia, evidenze recenti dimostrano il ruolo attivo delle cellule NK nel causare il danno, indipendentemente dalla presenza di DSA [50-52].

Lo standard of care attuale raccomandato nel Consensus è quello di ottimizzare la terapia immunosoppressiva con la reintroduzione dello steroide se il paziente segue un regime steroid-free e il controllo dei fattori di rischio [1].

L'uso di IVIG e PEX con o senza RTX non ha dimostrato alcun miglioramento dell'outcome.

Tuttavia, un approccio multifarmacologico potrebbe essere impiegato avvalendosi di nuovi ed emergenti farmaci che hanno come target alcuni elementi patogenetici. Dopo un iniziale entusiasmo sul ruolo dell'inibizione dell'IL-6, che ha un'importanza nell'attivazione delle cellule T e nella maturazione delle cellule B, ora l'attenzione si è spostata sugli anticorpi anti CD-38.

Inibizione IL-6

L'interleuchina 6 è una citochina pleiotropica multifunzionale che riveste un ruolo fondamentale nella patogenesi del rigetto AMR. IL6 previene l'apoptosi delle cellule B attivate e promuove lo sviluppo e la maturazione delle cellule B in plasmacellule che producono anti DSA; attiva e induce la proliferazione delle cellule T e, in presenza di interleuchina 2, induce la differenziazione delle cellule T mature e immature in cellule citotossiche [53]. Inoltre, è una importante regolatrice della risposta infiammatoria acuta attivando le cellule endoteliali e promuovendo il danno vascolare [54]. Tutto questo ha reso questa citochina un target terapeutico attrattivo nell'ambito del rigetto. Esistono due farmaci attualmente testati: il tocilizumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'IL6 e il clazakizumab, anticorpo monoclonale diretto contro il controllo l'IL6.

Il tocilizumab è stato inizialmente impiegato nel trattamento dei rigetti anticorpali refrattari alla terapia standard mostrando un miglioramento dello score microvascolare alle biopsie di controllo e una significativa riduzione dei DSA con stabilizzazione della funzione del graft a tre anni [55]. Tuttavia, altri studi non hanno dimostrato tale efficacia [56].

Di recente il tocilizumab (alla dose di 8 mg/kg ev mensili, massima dose di 800 mg) è stato impiegato nel trattamento del rigetto cronico attivo anticorpo mediato. Lavacca *et al* hanno trattato 15 pazienti con diagnosi di cAMR e li hanno seguiti per una media di 20 mesi. Nonostante la maggior parte dei pazienti presentasse alla diagnosi una glomerulopatia cronica avanzata (cg3) eGFR e proteinuria si sono stabilizzate durante il follow-up; nelle biopsie protocolari si è osservata una riduzione del danno microvascolare e anche i livelli di DSA si sono ridotti sensibilmente [57]. Questo effetto positivo è stato descritto in numerosi case report, tuttavia, mancano ad oggi trial di impiego del farmaco nelle fasi precoci del rigetto cronico attivo.

Il clazakizumab (somministrato alla dose 12.5-25 mg sottocute mensilmente per circa 6-12 mesi) è stato oggetto di uno studio randomizzato controllato di fase 2 nel trattamento del rigetto AMR cronico attivo in pazienti che non avevano storia di diverticolite o di malattie infiammatorie intestinali [58]. Dopo un periodo di 12 settimane che ha previsto la somministrazione mensile di 25 mg sottocute del farmaco o del placebo (10 pazienti per gruppo) tutti i soggetti arruolati hanno ricevuto il farmaco per un periodo in media di 40 settimane. Nella prima fase del trial si è assistito ad una riduzione dei DSA per i pazienti trattati ma non si sono osservate nelle biopsie significativi cambiamenti; interessanti, tuttavia, sono stati i risultati dopo 51 settimane di trattamento in quanto si è assistito, oltre ad una ulteriore riduzione dei DSA, soprattutto ad una significativa riduzione dello score di rigetto e dei depositi di C4d. Il farmaco è stato ben tollerato sebbene ci siano stati due casi di diverticolite perforata nei pazienti trattati con clazakizumab [58]. Per esplorare l'efficacia del clazakizumab e consentire l'approvazione da parte dell'Food Drug Administration (FDA) dell'uso del clazakizumab nel trattamento del rigetto anticorpale cronico attivo era in corso il trial IMAGINE (Interleukin-6 Blockade Modifying Antibody-mediated Graft Injury and Estimated Glomerular Filtration Rate Decline) (NCT03744910) uno studio di fase III che usava come endpoint surrogato il declino del filtrato stimato dopo un anno di terapia [54, 59]. Questo studio è però stato interrotto precocemente per inefficacia [52].

Anti-CD38 daratumumab e felzartamab

Il Daratumumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1k che si lega al recettore CD38 e inibisce lo sviluppo delle cellule immunitarie che lo esprimono in particolare plasmacellule e cellule NK [60]. Nei modelli sperimentali animali si è osservato che il farmaco porta a riduzione degli anticorpi, riduzione dei plasmablasti e ritardo nell'insorgenza del rigetto sebbene un rapido rebound anticorpale sia stato osservato al termine del trattamento. Il farmaco è somministrato alla dose di 16 mg/kg ev settimanalmente per otto settimane e poi ogni due settimane per altre otto somministrazioni e a seguire mensilmente. Ad oggi sono disponibili solo pochi case report in letteratura che descrivono il suo impiego nel rigetto. Dorberer *et al* ne hanno descritto l'impiego in un paziente con diagnosi di rigetto cronico anticorpale attivo osservando a distanza di tre mesi dall'avvio stabilizzazione della funzione renale, scomparsa dei DSA e miglioramento dell'infiammazione microvascolare [61].

Pertanto, il daratumumab potrebbe essere una promettente strategia per ridurre le plasmacellule; tuttavia, ha diversi effetti immunitari fuori target, tra cui la riduzione delle cellule T regolatorie CD38+ e anche delle cellule B regolatorie portando ad un aumentato rischio di rigetto cellulo-mediato [62].

Di recente è stato pubblicato il risultato di trial di fase II sull'uso di un altro anticorpo anti-CD38 il felzartamab nel rigetto anticorpale cronico attivo [63]. Si tratta di un anticorpo umanizzato IgG1 anti-CD38. In questo trial l'obiettivo principale dello studio è stato quello di stabilire il profilo di sicurezza e gli effetti collaterali del farmaco mentre obiettivi secondari sono stati la riduzione dei livelli di DSA e dell'infiammazione microvascolare. Dei 22 pazienti arruolati 11 hanno ricevuto nove infusioni endovenose settimanali di felzartamab (dose 16 mg/kg ev) per 4 settimane e poi una volta al mese per 5 mesi. Nello studio il farmaco ha mostrato un buon profilo di sicurezza e la risoluzione del quadro di rigetto è stata osservata nel 70% nei pazienti trattati (20% nel gruppo placebo). Tuttavia, un paziente ha sviluppato un rigetto cellulo-mediato probabilmente legato all'effetto del farmaco sulle cellule T-reg e dopo l'interruzione del farmaco 3 dei 9 pazienti trattati con il farmaco hanno ripresentato un quadro di rigetto anticorpale [63]. Il risultato positivo di questo piccolo trial esplorativo apre la strada ad ulteriori studi che potrebbero consentire la validazione dell'uso di questo farmaco nel trattamento del rigetto AMR cronico attivo [64].

BIBLIOGRAFIA

1. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation*. 2020;104(5):911-922. doi:10.1097/TP.0000000000003095
2. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant*. 2012;12(5):1157-1167. doi:10.1111/J.1600-6143.2012.04013.X
3. Stegall MD, Chedid MF, Cornell LD. The role of complement in antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):670-678. doi:10.1038/NRNEPH.2012.212
4. Einecke G, Sis B, Reeve J, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant*. 2009;9(11):2520-2531. doi:10.1111/J.1600-6143.2009.02799.X
5. Fernando SC, Polkinghorne KR, Lim WH, Mulley WR. Early Versus Late Acute AMR in Kidney Transplant Recipients-A Comparison of Treatment Approaches and Outcomes From the ANZDATA Registry. *Transplantation*. 2023;107(11):2424-2432. doi:10.1097/TP.0000000000004700
6. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 2010;90(1):68-74. doi:10.1097/TP.0B013E3181E065DE
7. Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12(2):388-399. doi:10.1111/J.1600-6143.2011.03840.X
8. Cooper JE. Evaluation and Treatment of Acute Rejection in Kidney Allografts. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(3):430-438. doi:10.2215/CJN.11991019
9. Heidt S, Haasnoot GW, van Rood JJ, Witvliet MD, Claas FHJ. Kidney allocation based on proven acceptable antigens results in superior graft survival in highly sensitized patients. *Kidney Int*. 2018;93(2):491-500. doi:10.1016/J.KINT.2017.07.018
10. Bestard O, Couzi L, Crespo M, Kassarir N, Thaunat O. Stratifying the humoral risk of candidates to a solid organ transplantation: a proposal of the ENGAGE working group. *Transpl Int*. 2021;34(6):1005-1018. doi:10.1111/TRI.13874
11. Mamode N, Bestard O, Claas F, et al. European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients With HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group. *Transpl Int*. 2022;35. doi:10.3389/TI.2022.10511
12. Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, et al. Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study. *Am J Transplant*. 2014;14(7):1573-1580. doi:10.1111/AJT.12786
13. Bouquegneau A, Loheac C, Aubert O, et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15(5). doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1002572
14. Tambur AR, Herrera ND, Haarberg KMK, et al. Assessing Antibody Strength: Comparison of MFI, C1q, and Titer Information. *Am J Transplant*. 2015;15(9):2421-2430. doi:10.1111/AJT.13295
15. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2009;9(11):2561-2570. doi:10.1111/J.1600-6143.2009.02813.X
16. Naesens M, Roufosse C, Haas M, et al. The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. *Am J Transplant*. 2024;24(3):338-349. doi:10.1016/J.AJT.2023.10.016
17. MAUIYYEDI S, PELLE P DELLA, SAIDMAN S, et al. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(3):574-582. doi:10.1681/ASN.V123574
18. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2715-2729. doi:10.1056/NEJMRA033540
19. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1451-1462. doi:10.1056/NEJMRA0902927
20. Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(1):182-192. doi:10.2215/CJN.00700117
21. Becker LE, Morath C, Suesal C. Immune mechanisms of acute and chronic rejection. *Clin Biochem*. 2016;49(4-5):320-323. doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2016.02.001
22. Halloran PF, Famulski KS, Reeve J. Molecular assessment of disease states in kidney transplant biopsy samples. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(9):534-548. doi:10.1038/NRNEPH.2016.85
23. Halloran PF, Madill-Thomsen KS, Pon S, et al. Molecular diagnosis of ABMR with or without donor-specific antibody in kidney transplant

- biopsies: Differences in timing and intensity but similar mechanisms and outcomes. *Am J Transplant*. 2022;22(8):1976-1991. doi:10.1111/AJT.17092
24. Böhmig GA, Halloran PF, Feucht HE. On a Long and Winding Road: Alloantibodies in Organ Transplantation. *Transplantation*. 2023;107(5):1027-1041. doi:10.1097/TP.0000000000004550
 25. Zamir MR, Shahi A, Salehi S, Amirzargar A. Natural killer cells and killer cell immunoglobulin-like receptors in solid organ transplantation: Protectors or opponents? *Transplant Rev (Orlando)*. 2022;36(4). doi:10.1016/J.TRRE.2022.100723
 26. Hidalgo LG, Sis B, Sellares J, et al. NK cell transcripts and NK cells in kidney biopsies from patients with donor-specific antibodies: evidence for NK cell involvement in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2010;10(8):1812-1822. doi:10.1111/J.1600-6143.2010.03201.X
 27. Aneón I, Cuturi MC, Trinchieri G, Perussia B. Interaction of Fc receptor (CD16) ligands induces transcription of interleukin 2 receptor (CD25) and lymphokine genes and expression of their products in human natural killer cells. *J Exp Med*. 1988;167(2):452-472. doi:10.1084/JEM.167.2.452
 28. Yazdani S, Callemeyn J, Gazut S, et al. Natural killer cell infiltration is discriminative for antibody-mediated rejection and predicts outcome after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2019;95(1):188-198. doi:10.1016/J.KINT.2018.08.027
 29. Clatworthy MR. Targeting B cells and antibody in transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11(7):1359-1367. doi:10.1111/J.1600-6143.2011.03554.X
 30. Robinson MJ, Webster RH, Tarlinton DM. How intrinsic and extrinsic regulators of plasma cell survival might intersect for durable humoral immunity. *Immunol Rev*. 2020;296(1):87-103. doi:10.1111/IMR.12895
 31. Malvezzi P. Emerging strategies for antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant*. 2022;27(5):415-420. doi:10.1097/MOT.0000000000001016
 32. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010;77(4):299-311. doi:10.1038/KI.2009.377
 33. Jordan SC, Reinsmoen N, Peng A, et al. Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(10):2035-2048. doi:10.1007/S00467-009-1386-4
 34. Fehr T, Gaspert A. Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale. *Transpl Int*. 2012;25(6):623-632. doi:10.1111/J.1432-2277.2012.01453.X
 35. Sarwal M, Chua MS, Kambham N, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med*. 2003;349(2):125-138. doi:10.1056/NEJM0A035588
 36. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody-mediated renal transplant rejection. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31(2):87-95. doi:10.1016/J.TRRE.2017.01.002
 37. Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2018;102(4):557-568. doi:10.1097/TP.0000000000002049
 38. Alasfar S, Kodali L, Schinstock CA. Current Therapies in Kidney Transplant Rejection. *J Clin Med*. 2023;12(15). doi:10.3390/JCM12154927
 39. Cornell LD, Schinstock CA, Gandhi MJ, Kremers WK, Stegall MD. Positive crossmatch kidney transplant recipients treated with eculizumab: outcomes beyond 1 year. *Am J Transplant*. 2015;15(5):1293-1302. doi:10.1111/AJT.13168
 40. Glotz D, Russ G, Rostaing L, et al. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2019;19(10):2865-2875. doi:10.1111/AJT.15397
 41. Marks WH, Mamode N, Montgomery RA, et al. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: A randomized trial. *Am J Transplant*. 2019;19(10):2876-2888. doi:10.1111/AJT.15364
 42. Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, et al. Eculizumab Therapy for Chronic Antibody-Mediated Injury in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2017;17(3):682-691. doi:10.1111/AJT.14001
 43. Montgomery RA, Orandi BJ, Racusen L, et al. Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor for Acute Antibody-Mediated Rejection Following Kidney Transplantation: Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Transplant*. 2016;16(12):3468-3478. doi:10.1111/AJT.13871
 44. Viglietti D, Gosset C, Loupy A, et al. C1 Inhibitor in Acute Antibody-Mediated Rejection Nonresponsive to Conventional Therapy in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Study. *Am J Transplant*. 2016;16(5):1596-1603. doi:10.1111/AJT.13663
 45. Karpman D, Bekassy Z, Grunenwald A, Roumenina LT. A role for complement blockade in kidney transplantation. *Cell Mol Immunol*.

- 2022;19(7):755-757. doi:10.1038/S41423-022-00854-5
46. Jordan SC, Lorant T, Choi J, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med.* 2017;377(5):442-453. doi:10.1056/NEJMOA1612567
 47. Huang E, Maldonado AQ, Kjellman C, Jordan SC. Imlifidase for the treatment of anti-HLA antibody-mediated processes in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2022;22(3):691-697. doi:10.1111/AJT.16828
 48. Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(2):591-605. doi:10.1681/ASN.2017070818
 49. Waiser J, Duerr M, Budde K, et al. Treatment of Acute Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection With Cyclophosphamide. *Transplantation.* 2017;101(10):2545-2552. doi:10.1097/TP.0000000000001617
 50. Hidalgo LG, Sellares J, Sis B, Mengel M, Chang J, Halloran PF. Interpreting NK cell transcripts versus T cell transcripts in renal transplant biopsies. *Am J Transplant.* 2012;12(5):1180-1191. doi:10.1111/J.1600-6143.2011.03970.X
 51. Halloran PF, Madill-Thomsen KS, Reeve J. The Molecular Phenotype of Kidney Transplants: Insights From the MMDx Project. *Transplantation.* 2024;108(1):45-71. doi:10.1097/TP.0000000000004624
 52. Mayer KA, Schrezenmeier E, Diebold M, et al. A Randomized Phase 2 Trial of Felzartamab in Antibody-Mediated Rejection. *N Engl J Med.* 2024;391(2):122-132. doi:10.1056/NEJMOA2400763
 53. Tanaka T, Narazaki M, Masuda K, Kishimoto T. Regulation of IL-6 in Immunity and Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2016;941:79-88. doi:10.1007/978-94-024-0921-5_4
 54. Berger M, Baliker M, Van Gelder T, et al. Chronic Active Antibody-mediated Rejection: Opportunity to Determine the Role of Interleukin-6 Blockade. *Transplantation.* 2024;108(5):1109-1114. doi:10.1097/TP.0000000000004822
 55. Choi J, Aubert O, Vo A, et al. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant.* 2017;17(9):2381-2389. doi:10.1111/AJT.14228
 56. Massat M, Congy-Jolivet N, Hebrat AL, et al. Do anti-IL-6R blockers have a beneficial effect in the treatment of antibody-mediated rejection resistant to standard therapy after kidney transplantation? *Am J Transplant.* 2021;21(4):1641-1649. doi:10.1111/AJT.16391
 57. Lavacca A, Presta R, Gai C, et al. Early effects of first-line treatment with anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab for chronic active antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2020;34(8). doi:10.1111/CTR.13908
 58. Doberer K, Duerr M, Halloran PF, et al. A Randomized Clinical Trial of Anti-IL-6 Antibody Clazakizumab in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(3):708-722. doi:10.1681/ASN.2020071106
 59. Nickerson PW, Böhmig GA, Chadban S, et al. Clazakizumab for the treatment of chronic active antibody-mediated rejection (AMR) in kidney transplant recipients: Phase 3 IMAGINE study rationale and design. *Trials.* 2022;23(1). doi:10.1186/S13063-022-06897-3
 60. van de Donk NWCJ. Immunomodulatory effects of CD38-targeting antibodies. *Immunol Lett.* 2018;199:16-22. doi:10.1016/J.IMLET.2018.04.005
 61. Doberer K, Kläger J, Gualdoni GA, et al. CD38 Antibody Daratumumab for the Treatment of Chronic Active Antibody-mediated Kidney Allograft Rejection. *Transplantation.* 2021;105(2):451-457. doi:10.1097/TP.0000000000003247
 62. Kwun J, Matignon M, Manook M, et al. Daratumumab in Sensitized Kidney Transplantation: Potentials and Limitations of Experimental and Clinical Use. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(7):1206-1219. doi:10.1681/ASN.2018121254
 63. Mayer KA, Schrezenmeier E, Diebold M, et al. A Randomized Phase 2 Trial of Felzartamab in Antibody-Mediated Rejection. *N Engl J Med.* 2024;391(2):122-132. doi:10.1056/NEJMOA2400763
 64. Ingelfinger JR, Williams WW. Felzartamab and Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplants – Hope at Last? *N Engl J Med.* 2024;391(2):180-181. doi:10.1056/NEJME2407009

Metodiche convettive verso metodiche diffusive: superiorità definitiva?

Terapia dialitica

Antonio Santoro¹ e Annalisa Zucchelli²

1 Scuola di Specializzazione in Nefrologia-Università degli Studi di Bologna

2 U.O.C. di Nefrologia, Dialisi ed Ipertensione

IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna



Antonio Santoro

Corrispondenza a:

Dr. Antonio Santoro

Casa di Cura Villa Toniolo

Via Toscana n.34

40141 Bologna

Email: a.santoro.nefro@gmail.com

ABSTRACT

La tecnica di dialisi ha avuto negli ultimi cinquanta anni delle enormi evoluzioni, passando da una fase iniziale prettamente basata sulla diffusione attraverso una membrana semipermeabile, per arrivare ad ora, dove si preferisce una convezione spinta, con rimozione di diversi litri di ultrafiltrato. La dialisi diffusiva, nella sua relativa semplicità di esecuzione ha permesso di trattare diversi milioni di individui con ESRD, assicurando loro anche un'alta qualità di vita, però non viene vista come ottimale nei riguardi della sopravvivenza ed anche per alcune complicanze proprie dello stato uremico. La convezione, attraverso la rimozione di sostanze tossiche sfruttando il solvent drag, ha aperto alla depurazione non solo di piccole molecole, ma anche di molecole a medio-alto peso molecolare. Come risultato si è avuto con le tecniche di emodiafiltrazione un riflesso migliorativo nei riguardi sia della mortalità e anche delle complicanze intradialitiche come i crampi e l'ipotensione intradialitica. Questi risultati però passano attraverso uno scambio di liquidi che va decisamente oltre i 20 litri per seduta, e quindi con maggiore complessità tecnica e non applicabilità a tutti i pazienti, in particolare a quelli con problematiche dell'accesso vascolare. La recente scoperta di membrane così dette a medio cut-off (MCO) sembra poter mantenere i vantaggi delle tecniche emodiafiltrative senza la necessità di elevati flussi convettivi. Pertanto la diafrasi tra convezione e diffusione sembra tutt'altro che chiusa e ci riserverà ancora sorprese in un prossimo futuro.

PAROLE CHIAVE: diffusione, convezione, emodialisi, emodiafiltrazione, membrane a medio cut-off

Introduzione

La diatriba sulla superiorità di una tecnica dialitica rispetto ad un'altra nei riguardi della depurazione renale, nasce sin dai primi anni di applicazione della dialisi cronica a pazienti con ESRD. Nel 1965, Beldin Scribner [1] osservò che i pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, nonostante avessero livelli più elevati di urea e creatinina rispetto ai pazienti in emodialisi, spesso “si sentivano meglio” ed avevano una neuropatia più sopportabile. Scribner ipotizzò che il peritoneo fosse più permeabile alle molecole di peso molecolare più elevato rispetto all'emodialisi e quindi ne favorisse la rimozione. Nacque allora l'ipotesi che, nell'uremia si accumulavano anche molecole di medio peso molecolare, le così dette “medie molecole” con un impatto sulla fisiopatologia dell'uremia. A causa delle loro dimensioni, queste molecole venivano rimosse più lentamente dell'urea e le membrane cellulose, in uso all'epoca, mostravano un'elevata resistenza diffusiva alle medie molecole. Di conseguenza, per purificare l'organismo da queste tossine era necessario un numero minimo di ore di dialisi a settimana, non inferiore alle 30 ore settimanali. Negli anni successivi con l'introduzione di nuove membrane di sintesi, al di là delle cellulose, il concetto della sola durata, è stato sostituito da ipotesi meccanicistiche che si basavano sulla dose di dialisi ricavata dall'indice Kt/V_{urea} proposto da Gotch e Sargent [2].

Il Kt/V è un rapporto adimensionale che si basa sulla valutazione della clearance dell'urea, del tempo di trattamento e del volume dell'acqua corporea totale. Per anni questo indice con un valore di cut-off ottimale sull'ordine di 1,2-1,4 è stato considerato espressione di adeguatezza dialitica. In realtà si è sempre trascurato che il Kt/V riguardava solo l'urea e quindi una molecola di basso peso molecolare, dimenticandosi dell'insegnamento di un padre della dialisi come Beldin Scribner che aveva posto l'accento sulla importanza delle medie molecole.

Solo negli anni '80 con lo sviluppo delle membrane semi-permeabili, la convezione è stata riconosciuta come un processo potenzialmente vantaggioso per la rimozione di soluti di dimensioni maggiori rispetto a quelli che possono essere eliminati attraverso la sola diffusione. La dialisi convettiva, in particolare l'emofiltrazione (HF), venne utilizzata in ambito clinico con sistemi pionieristici che permettevano la rimozione di grandi quantità di acqua corporea e la sua sostituzione con un liquido sterile reinfuso attraverso un circuito addizionale [3].

Negli anni '90, la tecnologia delle macchine per dialisi progredisce velocemente, permettendo una migliore gestione dei volumi di ultrafiltrazione ed una efficiente diffusione. Nasce l'emodiafiltrazione (HDF), tecnica mista convettivo-diffusiva, che negli anni 2000 si diffonde in tutto il mondo dialitico affiancandosi alla HD tradizionale.

Da allora si continua a discutere se sia preferibile la diffusione o la convezione o anche la combinazione delle due, in termini di depurazione, effetti collaterali e benefici del paziente.

Le tecniche di dialisi diffusive

Le tecniche diffusive che comprendono anche la dialisi peritoneale che sfrutta la membrana peritoneale (e quindi non è una tecnica extra-corporea), hanno alcuni vantaggi:

- Efficienza nella rimozione delle piccole molecole: eccellente per eliminare urea, creatinina e altre piccole tossine. La peritoneale inoltre permette di rimuovere una certa quota di medie molecole
- A concentrazioni più alte di piccole molecole aumenta il gradiente con il liquido di dialisi e quindi l'efficienza della tecnica

- Le caratteristiche della membrana, in particolare la porosità, influenzano i trasporti diffusivi
- Tecnologia ben consolidata ampiamente disponibile e supportata da una vasta esperienza clinica
- Flessibilità nelle opzioni: possibilità di scegliere tra emodialisi e dialisi peritoneale in base alle esigenze del paziente

Accanto ai vantaggi vi sono anche alcune limitazioni:

- Tempo e Frequenza: le sessioni di emodialisi richiedono diverse ore e devono essere effettuate più volte alla settimana
- La peritoneale richiede lunghi scambi e ultrafiltrazione non eccessiva
- Tolleranza cardio-vascolare in emodialisi: non ottimale, tanto che spesso le sedute, in particolare nei pazienti fragili, sono gravate da episodi ipotensivi
- Meno efficace per la rimozione di molecole più grandi: la diffusione è meno efficace nel rimuovere tossine di dimensioni maggiori e legate alle proteine.

La dialisi diffusiva, detta anche tradizionale, pur con questi limiti ha permesso, a milioni di persone di vivere con una discreta qualità di vita, anche in assenza di funzione renale. Nell'emodialisi diffusiva (HD), i dati degli studi clinici supportano che il raggiungimento di valori Kt/V dell'urea in single pool (non equilibrato) superiori a 1,2 possono essere sufficienti per una larga schiera di pazienti [4]. Il valore soglia maggiore di 1,2 del Kt/V può essere ottenuto aumentando le dimensioni del dializzatore o la velocità del flusso sanguigno. Per aumentare la K_{urea} , si può anche allungare la durata della sessione di dialisi (ovvero, aumento del tempo di trattamento, la t nell'indice Kt/V).

Sulla base di diversi studi clinici, è opinione diffusa che un tempo di trattamento più lungo delle classiche 4 ore per seduta, conferisca benefici clinici che vanno oltre Kt/V_{urea}, inclusa l'eliminazione delle tossine sostanzialmente più grandi dell'urea (le cosiddette molecole medie) e una adeguata rimozione del volume di fluido target (raggiungimento del peso secco) riducendo al contempo l'instabilità emodinamica. I dati osservazionali indicano che un tempo di trattamento più lungo è associato a una sopravvivenza più lunga, a una migliore gestione dei liquidi corporei, a un migliore controllo della pressione sanguigna, a un migliore controllo del fosforo e a meno eventi cardiovascolari gravi rispetto a sessioni di dialisi più brevi [5]. In questo contesto, il tempo medio di trattamento dialitico nei pazienti che ricevono dialisi in centro tre volte alla settimana è ora di 4 ore (per un totale di 12 ore settimana) [6]. In alcuni paesi come il Giappone nel 2008 e in Germania nel 2009, le sessioni di dialisi sono tra le più lunghe dei paesi DOPPS [6]. Al contrario negli Stati Uniti le misurazioni delle prestazioni non sono legate alla durata della sessione, ma piuttosto al Kt/V_{urea} che viene raggiunto. Per questo sono favorite sessioni dialisi brevi, con flussi sanguigni elevati e dializzatori di ampia superficie. Sessioni di dialisi più brevi offrono molti vantaggi operativi ed incrementi del flusso di pazienti su tre turni giornalieri, a scapito però di una maggiore incidenza di effetti collaterali come l'ipotensione intradialitica (IDH) ed i crampi. Le linee guida giapponesi [6] sottolineano l'importanza di una dialisi più lunga e più "morbida" (con flussi sanguigni ed ultrafiltrazioni orarie ridotti), al fine di garantire al meglio la stabilità emodinamica, nonostante una maggiore probabilità di avere valori di Kt/V_{urea} inferiori a 1,2.

Resta a tutt'oggi l'incertezza sulla durata ottimale della sessione di dialisi e sui parametri di adeguatezza e sulla gestione del volume dei liquidi e dell'ultrafiltrazione oraria. Tematiche che però non si fermano alla dialisi diffusiva e che sono presenti anche nelle tecniche di tipo convettivo.

Le tecniche di dialisi convettive

Nonostante gli indubbi vantaggi dell'emodialisi tradizionale, sia la mortalità che la morbilità rimangono inaccettabilmente elevate nei pazienti in emodialisi (HD) [7]. La ritenzione di molecole tossiche di peso molecolare medio (5–40 kDa) e di molecole legate alle proteine è chiamata in causa nella patogenesi della sindrome uremica e nella precoce mortalità in dialisi cronica [8]. Per questo negli anni 2000 vi è stata un grande attenzione verso le dialisi ad alto flusso che potrebbero favorire la rimozione di medie molecole. Tuttavia, nessuno dei due grandi studi, l'HEMO study [9] e l'MPO [10], hanno dimostrato un chiaro vantaggio delle membrane ad alto flusso rispetto a quelle a basso flusso. Entrambi gli studi hanno però suggerito che era preferibile incrementare i flussi convettivi per accrescere la rimozione di molecole di grosse dimensioni (Figura 1). Di qua la maggiore diffusione delle tecniche convettive.

Nelle tecniche convettive:

- La drive force principale non è il gradiente di concentrazione ma la differenza di pressione tra i due lati della membrana
- Il maggior fattore di impatto nel trasporto lo hanno le dimensioni delle molecole nei riguardi dei pori della membrana
- Importante è il coefficiente di sieving della membrana che per l'acqua è pari a 1
- Il coefficiente di sieving influenza sia il passaggio di acqua che quello dei soluti

La tecnologia delle membrane insieme all'evoluzione delle macchine da dialisi ed accanto ad una buona dose di inventiva dei nefrologi, in particolare degli italiani, ha permesso lo sviluppo negli ultimi anni di numerose tecniche di tipo misto convettivo-diffusivo (Figura 2).

Tra le tante tecniche di tipo misto, quella che più si è affermata e diffusa è la HDF. In HDF la diffusione, che è il principale meccanismo di rimozione in emodialisi a basso flusso, è combinata con la convezione. Considerando che la quantità stimata di trasporto convettivo durante l'HD ad alto flusso è <10 litri/sessione, nell'HDF in post-diluizione, possono essere 25 litri o più, i litri scambiati. Accanto alla HDF, per un certo periodo, ha preso piede una tecnica convettiva pura e cioè l'HF proposta da Lee Henderson [3] e che si basa esclusivamente sui trasporti convettivi senza diffusione. L'HF ha uno scarso impatto depurativo per le piccole molecole come l'urea, mentre privilegia le medie e le grandi molecole. Utilizzando questa tecnica, in pre-diluizione con scambi del 120% del peso corporeo e per sfatare il mito del KT/V_{urea} riguardo alla mortalità nei pazienti in dialisi cronica, noi abbiamo realizzato uno studio policentrico randomizzato a due bracci tra HD tradizionale ed HF in pre-diluizione [11]. Partecipavano allo studio pazienti con alto grado di mortalità (indice di Charlson > 6) e veniva valutata la mortalità a tre anni come obiettivo primario. A fine studio si è riscontrato un miglioramento significativo della sopravvivenza con HF rispetto a HD (78%, HF contro 57%, HD). Il Kt/V di fine trattamento era significativamente più alto con HD ($1,42 \pm 0,06$ contro $1,07 \pm 0,06$ con HF), mentre i livelli di beta(2)-microglobulina sono rimasti costanti nei pazienti HD ($33,90 \pm 2,94$ mg/dL al basale e $36,90 \pm 5,06$ mg/dL a 3 anni), ma sono diminuiti significativamente nei pazienti in HF ($30,02 \pm 3,54$ mg/dL al basale contro $23,9 \pm 1,77$ mg/dL; $p < 0,05$). In pratica lo studio dimostrava che nell'influenzare la mortalità era meno rilevante il KT/V_{urea} rispetto alla riduzione di medie molecole rappresentate dalla beta2-microglobulina. Quindi una ulteriore prova del minor valore prognostico nel rischio di morte, della rimozione dell'urea rispetto a quella delle medie molecole.

L'HF però è più complicata della HDF e, alla lunga, penalizza molto la rimozione delle piccole molecole, che un certo impatto lo hanno sulla sindrome uremica. Negli ultimi anni due studi randomizzati controllati con disegno molto simile, lo studio CONTRAST [12] e lo studio turco OL-HDF

[13], non hanno trovato una differenza significativa tra HDF post-diluizione e HD. Tuttavia, le analisi post hoc di entrambi gli studi, hanno evidenziato rischi di mortalità più bassi nei pazienti con i volumi di convezione più elevati per sessione (in media >22,0 litri nel CONTRAST e >19,7 litri nello studio turco).

Un terzo grande studio randomizzato e controllato ESHOL [14] ha dimostrato che il rischio di mortalità complessivo nei pazienti con HDF era inferiore del 30% rispetto ai pazienti con HD. In questo studio, il volume medio di convezione era di 23,7 litri. Una sotto-analisi dello studio ESHOL ha confermato la relazione tra convezione (volume) e rischio di mortalità. Nel complesso, questi risultati supportano il concetto di una relazione dose-risposta tra volume di convezione e sopravvivenza. In realtà il volume convettivo non va visto come una grandezza assoluta (con un cut-off di 23 litri), ma andrebbe messo in relazione con la superficie corporea del paziente e con il suo peso corporeo [15].

Nel 2023 viene pubblicato sul New England Journal Medicine lo studio CONVINCENCE [16], studio multinazionale, randomizzato e controllato che ha coinvolto pazienti con insufficienza renale sottoposti a emodialisi ad alto flusso da almeno 3 mesi. Tutti i pazienti sono stati considerati candidati per un volume di convezione di almeno 23 litri per sessione e hanno mantenuto questi volumi di scambio per tutta la durata dello studio. Ogni paziente veniva assegnato a ricevere HDF ad alte dosi o continuare la terapia HD convenzionale ad alto flusso. L'outcome primario era la morte per qualsiasi causa. Un totale di 1.360 pazienti è stato sottoposto a randomizzazione: 683 a ricevere HDF ad alte dosi e 677 per ricevere emodialisi ad alto flusso. Il follow-up mediano è stato di 30 mesi. La morte per qualsiasi causa si è verificata in 118 pazienti (17,3%) nel gruppo HDF e in 148 pazienti (21,9%) nel gruppo HD (rapporto di rischio: 0,77; confidenza al 95%, intervallo, da 0,65 a 0,93. Le conclusioni dello studio sono state molto laconiche: nei pazienti con insufficienza renale, che richiedono terapia sostitutiva renale, l'uso di HDF ad alte dosi ha comportato un rischio inferiore di morte per qualsiasi causa rispetto alla HD convenzionale ad alto flusso.

Tuttavia, andando a guardare nelle pieghe dello studio si scopre che tra i pazienti del gruppo HDF, il vantaggio assoluto di sopravvivenza sembrerebbe riguardare i pazienti più giovani, che non avevano il diabete o problemi cardiovascolari rilevanti. Quindi la superiorità della HDF in termini di mortalità andrebbe circostanziata a determinate categorie di pazienti.

L'HDF a parte un vantaggio diretto sulla mortalità ha anche una superiorità nei riguardi della HD su uno degli effetti collaterali della dialisi extracorporea, la ipotensione intradialitica (IHD), che, a sua volta è un importante determinante della sopravvivenza in dialisi. Diversi studi, tra cui il FRENCHIE study, confrontando la tolleranza cardio-vascolare in HDF ed in HD, hanno dimostrato una significativa ridotta incidenza di IDH e di crampi in 11.981 sessioni di HDF [17]. Quindi migliore tolleranza cardiovascolare in HDF e di conseguenza ci sarebbe da aspettarsi una ridotta mortalità nel lungo periodo per il forte legame che esiste tra IDH e mortalità.

Mettendo insieme tutti questi dati sarebbe lecito affermare che la partita tra diffusione e convezione, la ha largamente vinta la convezione associata alla diffusione.

In realtà, negli ultimi anni sono state sviluppate membrane permeabili alle medie molecole, le così dette membrane a medio cut-off, che hanno riproposto il tema della diffusione semplice in HD.

La diffusione con le membrane a medio cut-off (MCO)

Recentemente, grazie ai processi ottimizzati di formazione delle membrane e all'uso simultaneo di additivi particolari, sono state generate membrane di dialisi con nuove caratteristiche di profilo diffusivo e proprietà di separazione. Le nuove membrane per dialisi hanno un'eccellente selettività

e gradualità nella separazione delle molecole, rispetto a quelle polimeriche classiche. Ora si è giunti ad una classe di membrane, le così dette MCO, che hanno capacità di rimozione di molecole di larghe dimensioni comparabili a quelle della HDF, però con il vantaggio di una rimozione ridotta e controllata di albumina [18]. Si è quindi configurata una tecnica di dialisi definita Expanded Hemodialysis (HDx) che dovrebbe esporre a minori rischi i pazienti con denutrizione proteico-calorica, che possono soffrire elevate perdite di albumina. Inoltre, le membrane MCO possono essere utilizzate anche con flussi di sangue non così elevati come richiesto dalle tecniche convettive.

Quindi la diatriba tra convezione e diffusione si è recentemente riaperta e non possiamo dare per certo la superiorità della convezione come sembrava sino a qualche anno fa.

Va però detto che la HDF, sia pure con qualche distinguo, ha dimostrato, in studi randomizzati e controllati di vaste dimensioni, un certo grado di superiorità, almeno per quel che riguarda il rischio di morte e di IDH, rispetto alla HD [16, 17]. Le membrane MCO pur avendo mostrato eccellenti capacità di rimozione delle medie molecole, devono ancora validare, in studi RCT, una loro superiorità riguardo gli hard endpoint clinici come la mortalità. Molto recentemente in Spagna è stato iniziato lo studio MOTHER [19], che confronta l'HDF con una membrana MCO nei riguardi della mortalità e morbilità in un ampio gruppo (700) di pazienti in dialisi cronica.

I risultati preliminari di questo studio supportano il dato che l'HDx non è inferiore a OL-HDF nel ridurre l'esito di mortalità per tutte le cause. Naturalmente dovremo attendere i risultati definitivi di questo studio [19], come anche di altri studi RCT, che affrontino lo stesso tema, per capire il reale valore di queste nuove metodiche nel panorama delle tecniche dialitiche, che vedono come protagonisti, la diffusione e la convezione.

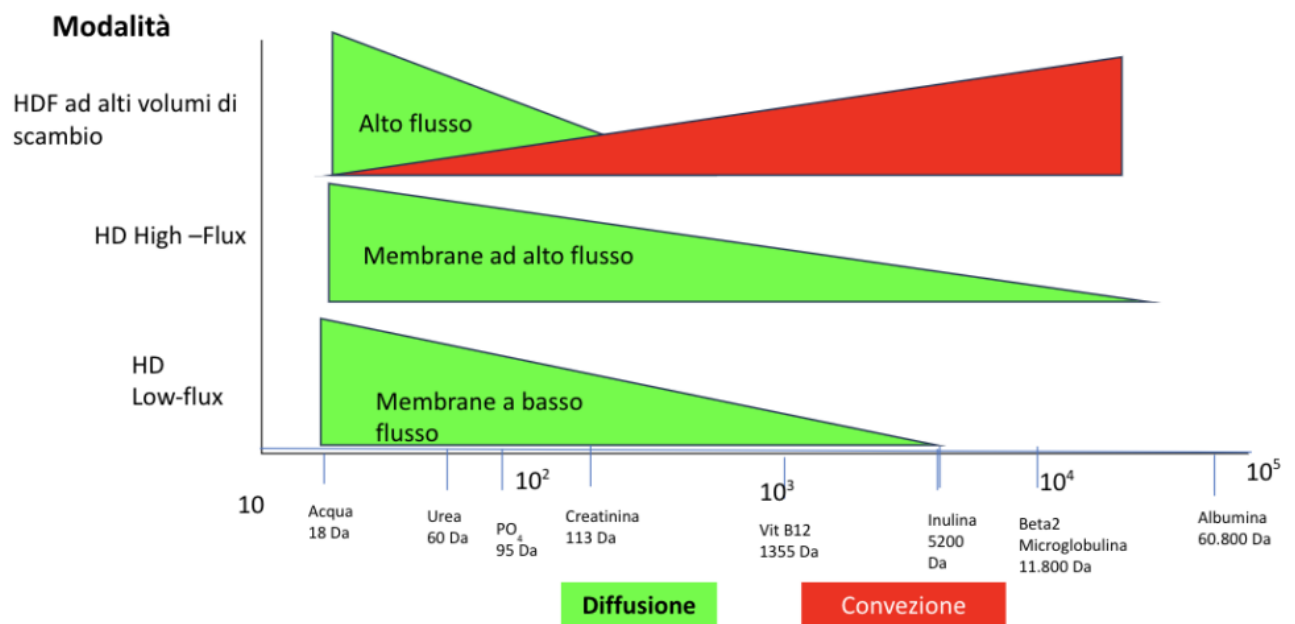


Figura 1. Rimozione di molecole a diverso peso molecolare a seconda della tecnica dialitica (membrana) e della entità del flusso convettivo.

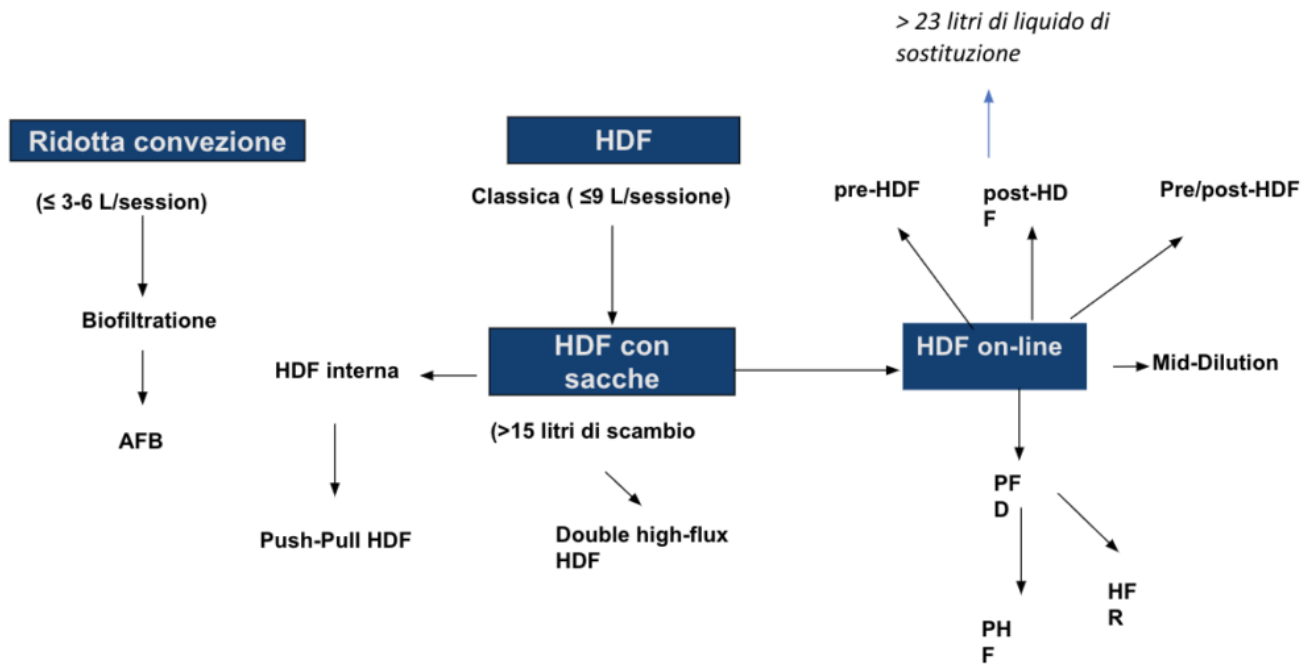


Figura 2. Evoluzione nel tempo delle tecniche emodiafiltrative , partendo dalla biofiltrazione ad arrivando alla emodiafiltrazione on-line con almeno 23 litri di liquido di scambio.

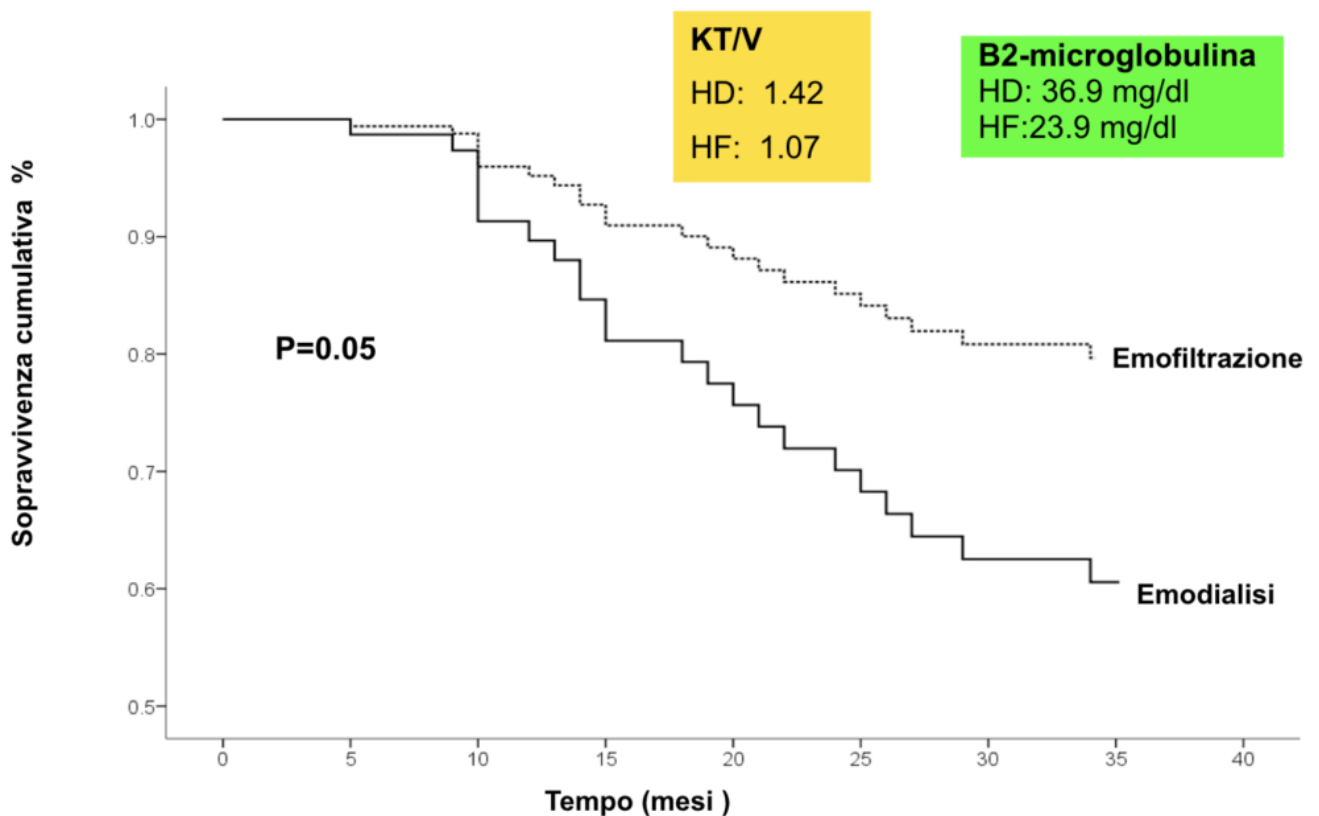


Figura 3. Curve di sopravvivenza riguardanti pazienti con alto grado di co-morbidità e trattati per 36 mesi o con emodialisi classica low-flux o con emofiltrazione in pre-diluzione (con scambio di liquido di sostituzione del 120% del peso corporeo). Significativa differenza in mortalità, nonostante in emodialisi sia stato mantenuto un alto KT/V di circa 1,42 contro un basso Kt/V di 1,07 in emofiltrazione. I livelli di beta2 microglobulina sono però significativamente ridotti in emofiltrazione, mentre restano elevati e non si modificano in emodialisi. (voce bibliografica n.11)

BIBLIOGRAFIA

1. Oxford Academic – “Belding Scribner and the Development of Hemodialysis” URL: Oxford Academic (Oxford Academic) 1965.
2. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* 1985 Sep;28(3):526-34.
3. Henderson LW. The beginning of clinical hemofiltration: a personal account. *ASAIO J.* 2003 Sep-Oct;49(5):513-7
4. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy 2006
5. Nauman Q. Mortality and Duration of Hemodialysis Treatment. *JAMA.* 1991;265(22):2958
6. Robinson et al. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet.* 2016 July 16; 388(10041): 294–306.
7. Bello AK et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2022; 18(6): 378–395.
8. Mitchell H et al. Classification of Uremic Toxins and Their Role in Kidney Diseases. *CJASN* 2021;16:1918-1928
9. Eknoyan A. et al. Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010-2019.
10. Locatelli F. et al. Effect of membrane permeability on survival in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* Marzo 2009; 20(3): 645–654
11. Santoro A. et al. The effect of on-line high-flux hemofiltration versus low-flux hemodialysis on mortality in chronic kidney failure: a small randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008 Sep;52(3):507-18
12. Grooteman MP et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1087–1096.
13. Ok E et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with highflux dialysis: results from the Turkish OLHDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28: 192–202.
14. Maduell F et al. High efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 487–497.
15. Davenport A. et al. Dialysis and Patient Factors Which Determine Convective Volume Exchange in Patients Treated by Postdilution Online Hemodiafiltration. *Artif Organs* 2016 Dec;40(12):1121-1127.
16. Blankestijn PJ et al. Effect of Hemodiafiltration or Hemodialysis on Mortality in Kidney Failure. *N Engl J Med* 2023;389:700-709
17. Marion M. et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney International* 2017; 91, 1495–150.
18. Boschetti A. et al. Membrane Innovation in Dialysis. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2017, vol 191, pp 100–114.
19. De Sequera Ortiz p. et al. Study to Explore Morbimortality in Patients Dialyzed With the Theranova HDx in Comparison to On-Line-Hemodiafiltration. *NDT* vol. 38, suppl. 1, 3472, 2023.

Novità in tema di dialisi peritoneale

Terapia dialitica

Gianfranca Cabiddu, Antonello Pani, Nicola Lepori

A.R.N.A.S. Brotzu- Ospedale San Michele
Department of Medical Science and Public Health; University of Cagliari; Italy

Corrispondenza a:

Gianfranca Cabiddu
UO Nefrologia e Dialisi, A.R.N.A.S. Brotzu-Ospedale San Michele
Piazzale Ricchi, 1
09134 Cagliari, Italia
Telefono: 070539496
E-mail: cabiddugianfranca@gmail.com

ABSTRACT

Tra le novità in tema di Dialisi Peritoneale di particolare rilevanza sono le linee guida sulla prevenzione e trattamento delle peritoniti pubblicate nel marzo 2022 dalla Società Internazionale di Dialisi Peritoneale (ISPD).

La ISPD aggiorna periodicamente tali Linee Guida, il precedente update risaliva al 2016.

La peritonite, la cui incidenza è sicuramente diminuita, rimane tuttavia una spina nel fianco della DP perché costituisce ancora una importante causa di morbilità, mortalità e di drop-out dalla metodica.

Le linee guida ISPD 2022 aggiornano le precedenti raccomandazioni e ne introducono delle nuove.

Queste raccomandazioni sono basate sull'evidenza laddove l'evidenza è disponibile.

PAROLE CHIAVE: linee guida, dialisi peritoneale, peritoniti

Una tra le novità in tema di Dialisi Peritoneale (DP) è rappresentata dalla pubblicazione delle raccomandazioni sulla prevenzione e trattamento delle peritoniti. Nel 2022 la Società Internazionale di Dialisi Peritoneale (ISPD) ha pubblicato l'aggiornamento di tali raccomandazioni (la precedente pubblicazione risaliva al 2016).

Benché infatti l'incidenza della peritonite in DP sia diminuita, questa rimane tuttora una 'spina nel fianco' della metodica perché costituisce una importante causa di morbilità, mortalità e di drop out.

Come ci dimostrano anche i dati del censimento 2022 del Gruppo di Progetto di Dialisi Peritoneale della SIN (Figura 1).

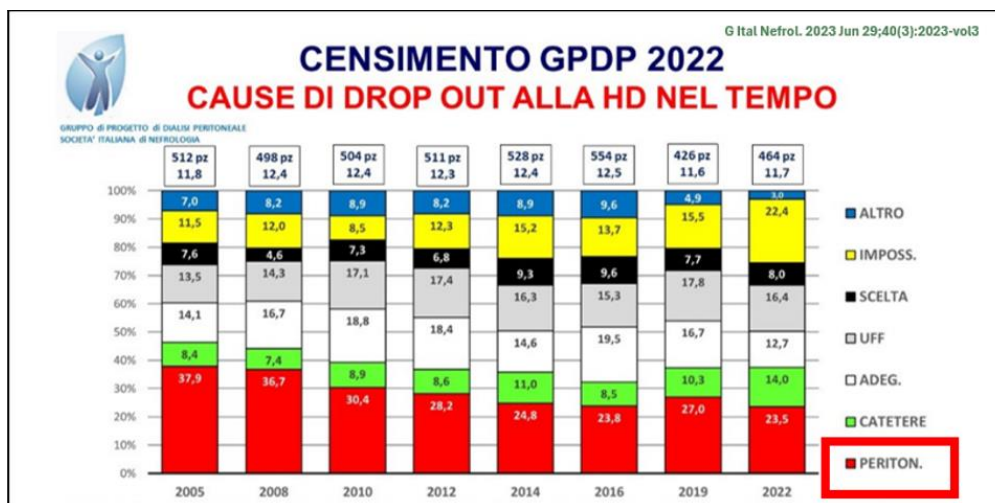


Figura 1

Novità con l'aggiornamento 2022 delle linee guida ISPD sulle peritoniti

Incidenza delle peritoniti. Vengono riviste ed aggiornate le raccomandazioni del 2016. L'incidenza di peritonite (riportata come episodi per paziente/anno) dovrebbe essere < 0,4 episodi per paziente/anno (1C). Si tratta di un miglioramento dello standard di 0,5 episodi/paziente/anno raccomandato nelle linee guida del 2016 (Figura 2).

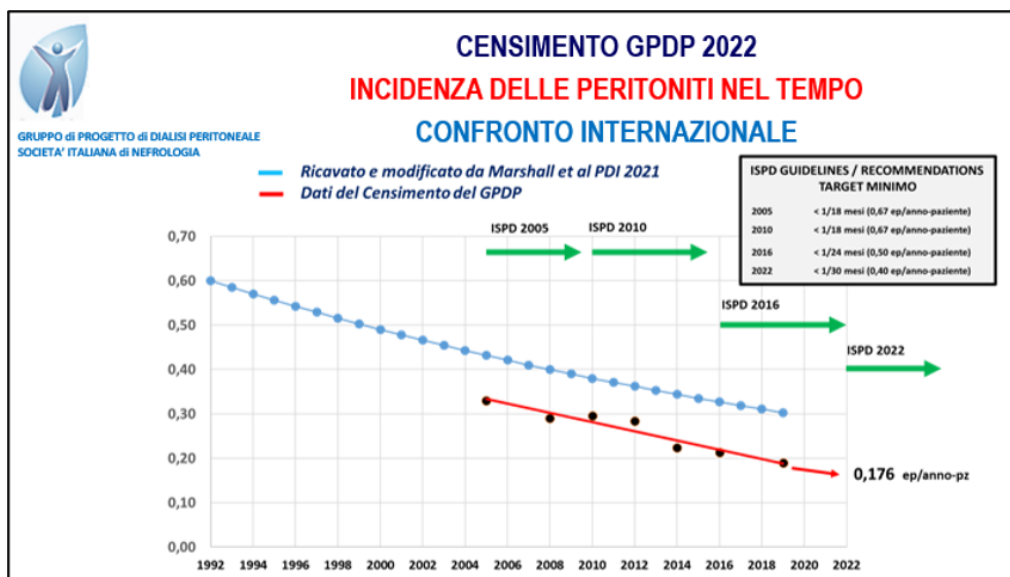


Figura 2

Peritoniti a coltura negativa. Nel 2016 si suggeriva di rivedere i metodi di campionamento e coltura se più del 15% degli episodi di peritonite erano coltura negativa (2C). Nel 2022 si raccomanda una percentuale di peritoniti con coltura negativa < al 15% di tutti gli episodi di peritonite (1C).

Prevenzione delle peritoniti. Oltre alle già note misure di prevenzione ne vengono riviste ed introdotte delle nuove.

Vengono riviste precedenti raccomandazioni:

1. *Gestione della contaminazione dei sistemi PD.* Viene suggerita la profilassi antibiotica dopo una *wet contamination*, riferito alla contaminazione con un sistema aperto (2D). Nel 2016 tale misura era *not graded*.
2. *Procedure invasive.* Viene confermato il suggerimento circa la profilassi antibiotica prima della colonscopia (2C) e delle procedure invasive ginecologiche (2D). Si introduce il suggerimento che tali procedure vengano effettuate ad addome vuoto (2D).
3. *Training alla DP.* Le linee guida del 2016 raccomandavano che il training fosse effettuato da personale infermieristico con adeguata esperienza (1C). Le nuove linee guida raccomandano che la tecnica di scambio e le conoscenze siano regolarmente rivalutate e aggiornate, con un'enfasi sull'ispezione diretta della pratica (1C).

Vengono introdotte nuove raccomandazioni:

1. *Animali domestici.* Si raccomanda ai pazienti che posseggono animali domestici, di adottare precauzioni aggiuntive per prevenire la peritonite (1C). Si suggerisce, inoltre, che gli animali non siano ammessi nella stanza in cui ha luogo lo scambio dialitico e dove è stoccato il materiale di dialisi (2A).
2. *Fattori di rischio modificabili di peritonite (ipokaliemia, antagonisti dei recettori dell'istamina-2).* Si suggerisce che evitare e trattare l'ipokaliemia possa ridurre il rischio di peritonite (2C). Si suggerisce che evitare o limitare l'uso degli antagonisti dei recettori dell'istamina-2 può prevenire la peritonite enterica (2C).

Terapia empirica delle peritoniti. Vengono aggiornate le raccomandazioni riguardanti la terapia antibiotica empirica. Si conferma la terapia empirica raccomandata nel 2016. Per i Gram-positivi: cefalosporina di prima generazione o vancomicina; per i Gram-negativi: cefalosporina di terza generazione o aminoglicosidi (1B). Le linee guida del 2022 introducono il suggerimento che la monoterapia con cefepime possa essere un'alternativa accettabile per i regimi antibiotici empirici (2B). A proposito di tale opzione è importante comunque sottolineare che si tratta ancora di un suggerimento con un grado di evidenza 2B.

N-acetilcisteina. Viene introdotto il suggerimento che l'aggiunta orale di N-acetilcisteina può aiutare a prevenire l'ototossicità degli aminoglicosidi (2B).

Successiva terapia delle peritoniti. Vengono aggiornate le raccomandazioni per il trattamento della peritonite da determinati microrganismi:

Corynebacterium. Si suggerisce che la peritonite da *Corynebacterium* sia trattata con antibiotici efficaci per 2 settimane (2D). Le linee guida del 2016 suggerivano tre settimane di trattamento. Si suggerisce, inoltre, che la peritonite dovuta a ceppi beta-lattamasi resistenti come il *Corynebacterium jeikeium* sia trattato con vancomicina (2C).

Enterococcus Species. Le Linee guida 2022 rivedono le precedenti raccomandazioni e suggeriscono di trattare la peritonite enterococcica per 3 settimane con amoxicillina orale (per enterococchi sensibili all'ampicillina) o vancomicina intraperitoneale (2C).

Pseudomonas. Rispetto alle precedenti raccomandazioni si suggerisce che, se non c'è risposta clinica

dopo 5 giorni di trattamento antibiotico appropriato, la peritonite da *Pseudomonas* deve essere trattata con la rimozione del catetere(2D).

Stenotrophomonas maltophilia. Vengono introdotte nuove indicazioni. Si suggerisce di trattare tale peritonite con due diverse classi di antibiotici, uno dei quali trimetoprim-sulfametossazolo, per almeno 3 settimane (2D).

Acinetobacter. Vengono introdotte nuove indicazioni. Si suggerisce che la peritonite da *Acinetobacter* resistente ai carbapenemi deve essere trattata con aminoglicosidi e un agente contenente sulbactam (2C).

Peritonite refrattaria. Viene rivista la raccomandazione riguardante la gestione della peritonite refrattaria (definita come mancata risposta dopo 5 giorni di terapia antibiotica appropriata). Rimane la raccomandazione che nella peritonite refrattaria il catetere sia rimosso (1D). Nelle precedenti linee guida il livello di evidenza era 1C. Si introduce infatti il suggerimento che un'osservazione più lunga di 5 giorni è appropriata se la conta dei globuli bianchi nell'effluente dialitico sta diminuendo verso la normalità (2C).

BIBLIOGRAFIA

1. Li PK, et al. ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int* 36: 481–508, 2016
2. Li PK, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int.* 2022;42(2):110–53.

Editor in Chief
Gaetano La Manna

Co-editors
Dr.ssa Giorgia Comai
Dr. Antonio De Pascalis
Dr.ssa Cristina Rollino

Editor associati
Dr. Giuseppe Quintaliani
Dr. Rodolfo Rivera
Dr. Giusto Viglino

Referente scientifico
Federica Maritati



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.