



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



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.

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 Gandolfini, 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.

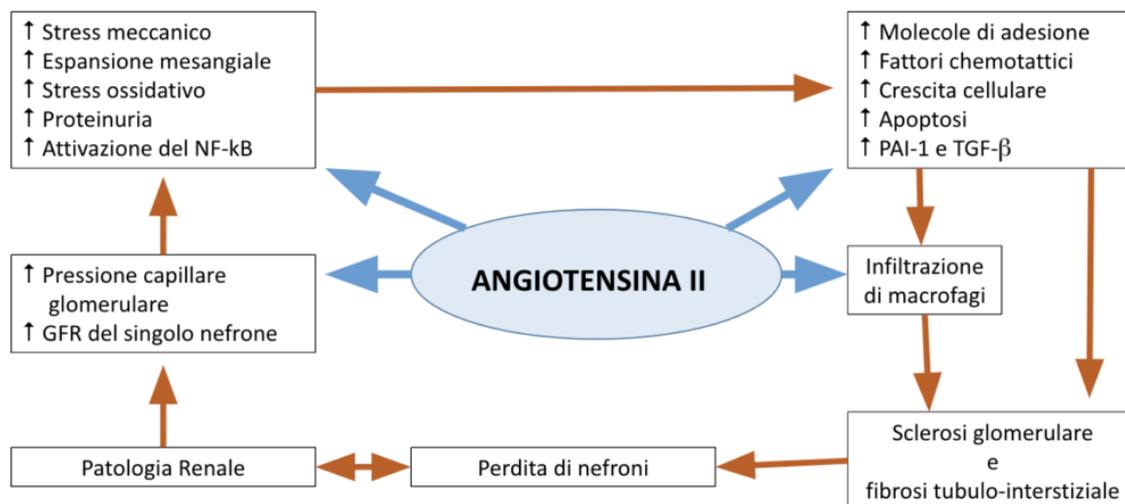


Figura 1. Ruolo dell'angiotensina nella malattia renale cronica.

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.	Possono 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 glicosilazione 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 glicosilazione 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)

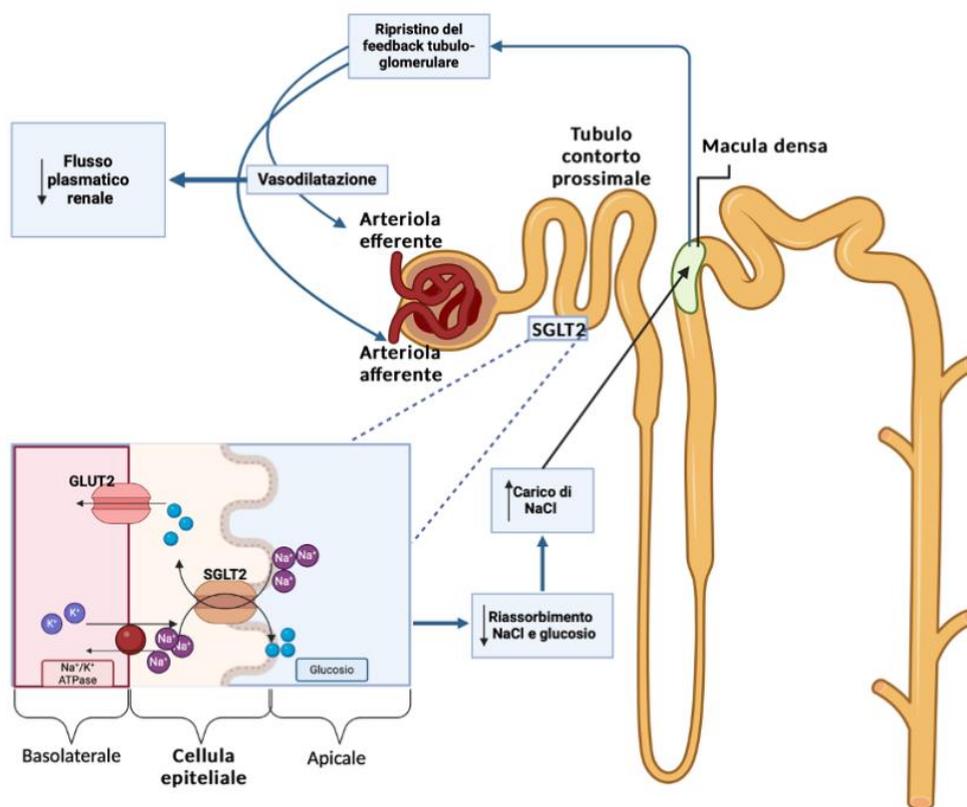


Figura 1. Azione degli SGLT2i sull'emodinamica glomerulare.

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 ≥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 sensibilità 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

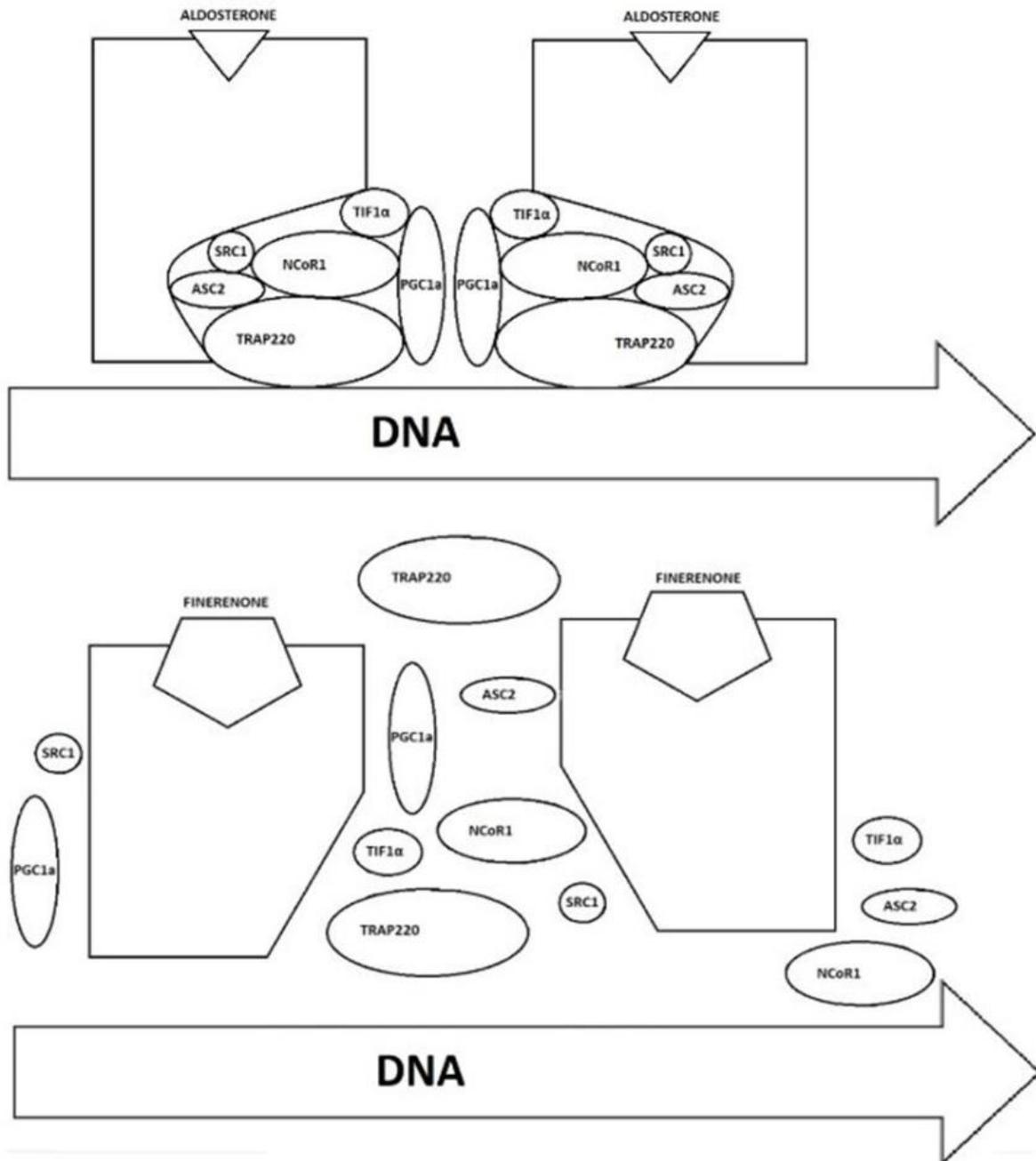


Figura 1. In presenza di aldosterone, il MR viene attivato e recluta dei cofattori trascrizionali che permettono l'assemblaggio del complesso trascrizionale e la trascrizione dei geni bersaglio. In presenza di Finerenone, la funzione recettoriale del MR e la capacità di reclutare cofattori sono inibite. 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'ipercogenicità 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'inflammasoma 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 ipouricemizante.

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/s13597-016-0250-1](https://doi.org/10.1186/s13597-016-0250-1).
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 cardiomiopia 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 superiore 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 prolil-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 darbepoietin 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, Targ 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.

- 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.

TRAPIANTI COMPLESSI PER COMBINAZIONE DI FATTORI

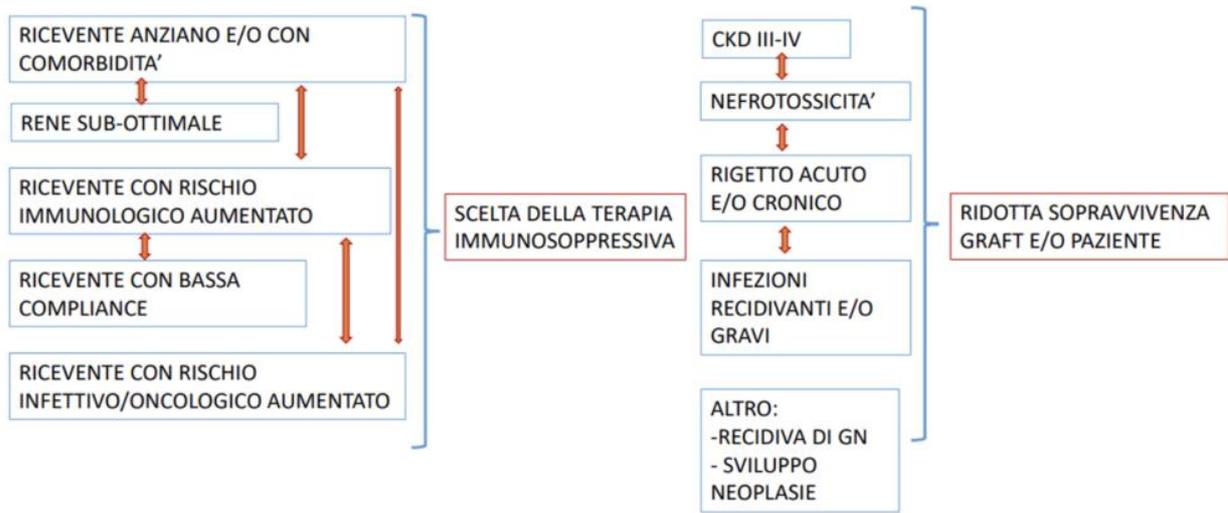


Figura 1. Fattori correnti di complessità del trapianto di rene nel lungo termine.

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 attraente 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

- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Bestard O, Couzi L, Crespo M, Kessar 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2715-2729. doi:10.1056/NEJMRA033540
- Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1451-1462. doi:10.1056/NEJMRA0902927
- Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(1):182-192. doi:10.2215/CJN.00700117
- 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
- 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
- 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 sanguigno 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 sanguigno 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.

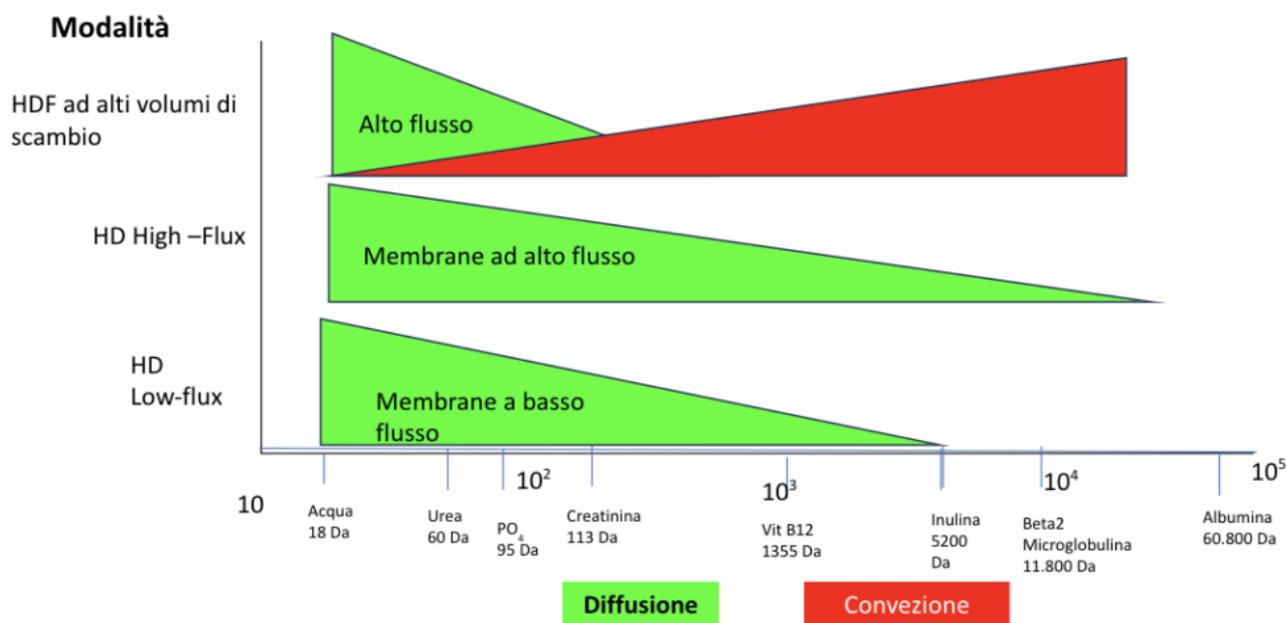


Figura 1. Rimozione di molecole a diverso peso molecolare a seconda della tecnica dialitica (membrana) e della entità del flusso convettivo.

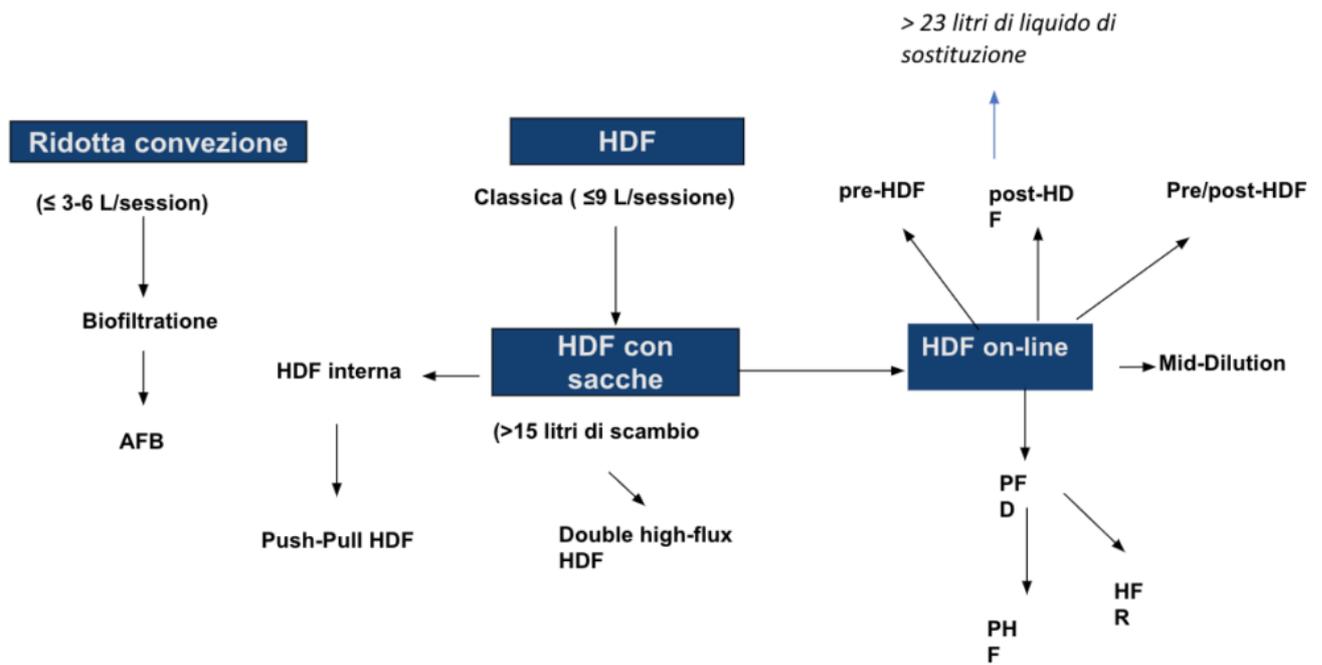


Figura 2. Evoluzione nel tempo delle tecniche emodiafiltrative , partendo dalla biofiltrazione ad arrivando alla emodiafiltrazione on-line con almeno 23 litri di liquido di scambio.

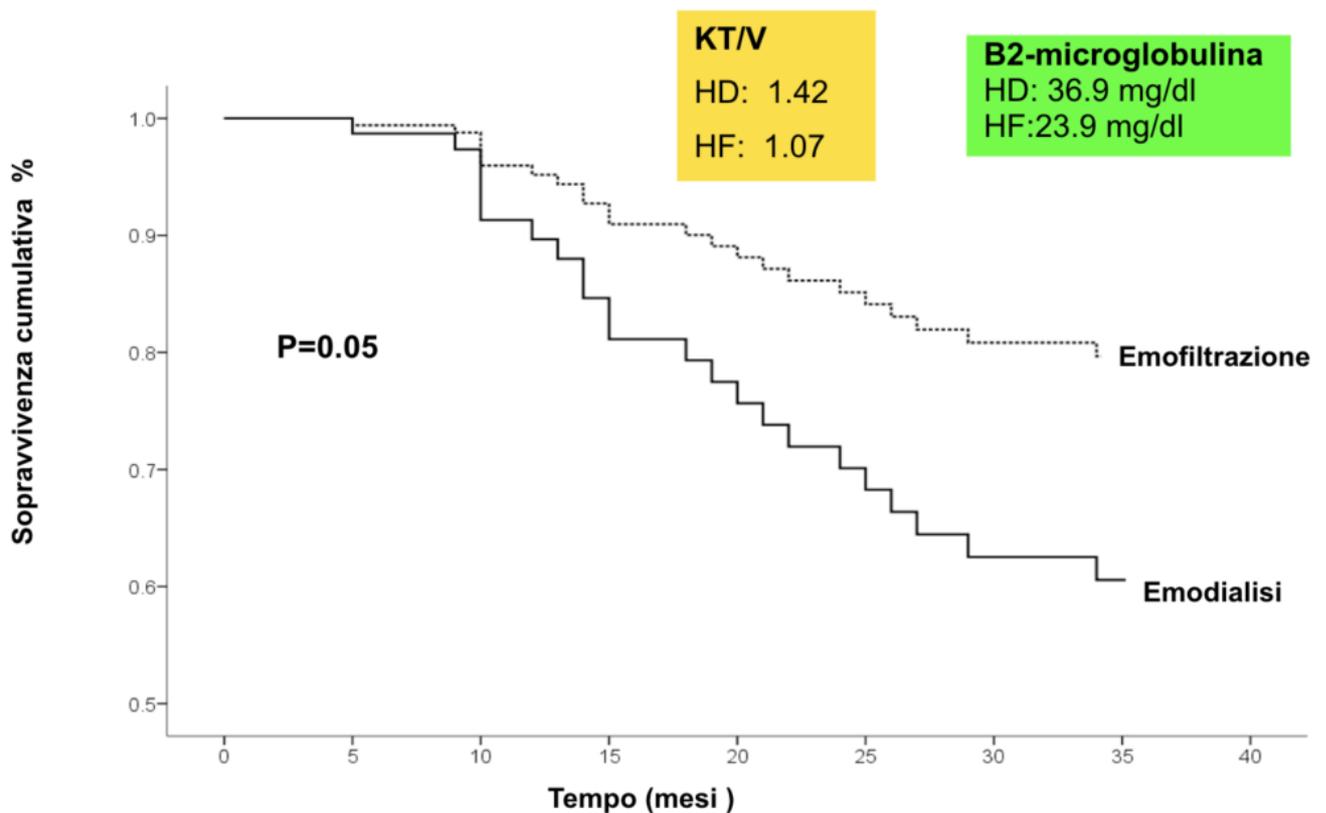


Figura 3. Curve di sopravvivenza riguardanti pazienti con alto grado di co-morbidità e trattati per 36 mesi o con emodialisi classica low-flux o con emofiltrazione in pre-diluzione (con scambio di liquido di sostituzione del 120% del peso corporeo). Significativa differenza in mortalità, nonostante in 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).

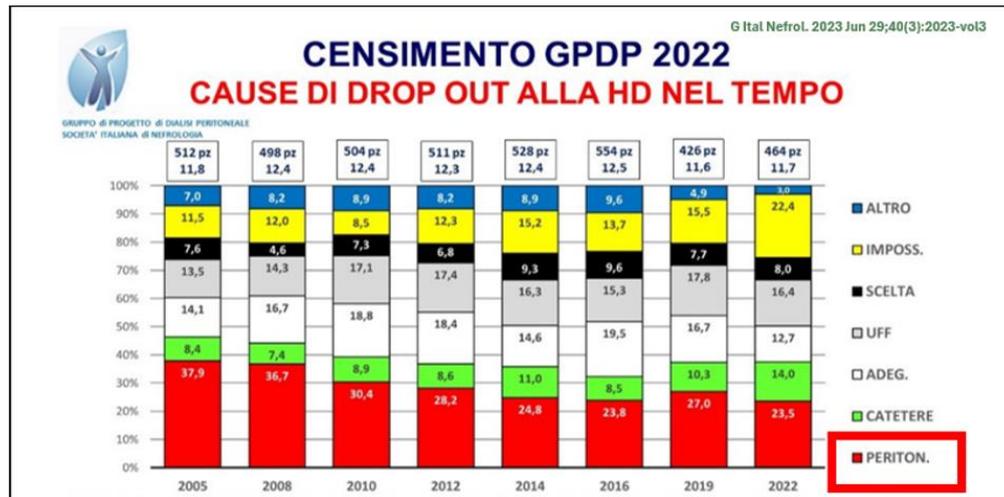


Figura 1

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).

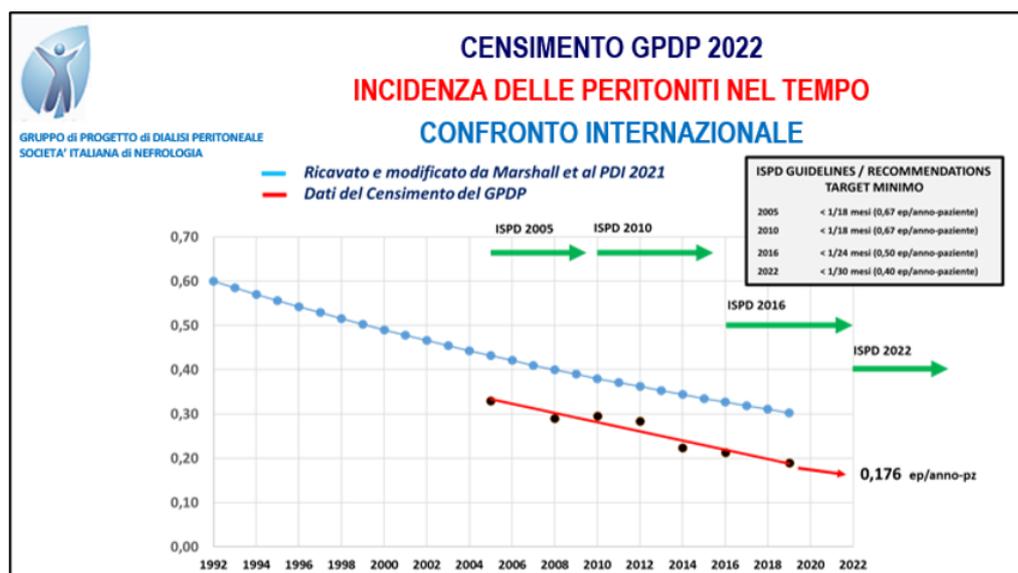


Figura 2

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.