



GIORNALE ITALIANO DI NEFROLOGIA

Anno 42 • Volume 6  
Novembre / Dicembre 2025

**Un capitolo che si chiude, un percorso che continua**

*Gaetano La Manna*

**Oltre l'informazione: la sfida di innovare la comunicazione in nefrologia, per costruire alleanza e migliorare gli esiti.**

**Panoramica di uno scenario in costante evoluzione**

*G. Quintaliani, F.N. Vigotti\*, F. Iannuzzella, G. Leonardi, V. Montinaro, S. Di Stante, P.C. Franzoni, M. Rinaldi Miliani, L. De Nicola*

**Trend dell'eGFR dopo l'inizio della terapia con empagliflozin in una coorte di pazienti con diabete e CKD stadio 3: è davvero un problema? TEMPOREALE real-world study**

*M. E. Malighetti, A. Belviso, D. Donini, P. Erpoli, M. Laneri, L. Molteni, E. Palmieri, G. Saccà, R. Serra*

**Documento di indirizzo della Società Italiana di Nefrologia per ottimizzare l'implementazione del Trapianto di Rene in Italia**

*A. Ambrosini, L. Biancone, G. Boscutti, A. Ferrantelli, G. Grandaliano, G. La Manna, A. Ranghino, S. Simone, G. Stallone, L. De Nicola*

**Dalla congestione alla protezione cardiorenale: il nuovo equilibrio terapeutico tra SGLT2-inibitori e diuretici dell'ansa nello scompenso cardiaco**

*M. Senatore, M. C. Biancu, E. D'Anello, G. Pisanu, S. Grussu, D. Finetti, M. Provenzano*





*Editor in Chief*  
Gaetano La Manna

*Co-editors*  
Dr.ssa Olga Baraldi  
Dr. Antonio De Pascalis  
Dr.ssa Roberta Fenoglio

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



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

## SOMMARIO

### **Editoriali**

#### **Un capitolo che si chiude, un percorso che continua**

*Gaetano La Manna*

### **Position Paper**

#### **Oltre l'informazione: la sfida di innovare la comunicazione in nefrologia, per costruire alleanza e migliorare gli esiti. Panoramica di uno scenario in costante evoluzione**

*G. Quintaliani, F.N. Vigotti, F. Iannuzzella, G. Leonardi, V. Montinaro, S. Di Stante, P.C. Franzoni, M. Rinaldi Miliani, L. De Nicola*

### **Articoli originali**

#### **Le cure palliative in nefrologia: una survey nazionale**

*Alessandra Dalla Gassa, Diana Zarantonello, Stefano Bianchi, Giuliano Brunori, Oscar Corli*

#### **Trend dell'eGFR dopo l'inizio della terapia con empagliflozin in una coorte di pazienti con diabete e CKD stadio 3: è davvero un problema? TEMPORALE real-world study**

*Maria Elena Malighetti, Antonio Belviso, Diana Donini, Paolo Erpoli, Marco Laneri, Laura Molteni, Eva Palmieri, Giovanni Saccà, Roberta Serra*

#### **Crioterapia per la riduzione del dolore correlato alla cannulazione della fistola artero-venosa: studio crossover non randomizzato**

*P. Aboushika, S. Monisha, Tanuj Moses Lamech, V. Jayaprakash*

### **Dialoghi in nefrologia**

#### **Documento di indirizzo della Società Italiana di Nefrologia per ottimizzare l'implementazione del Trapianto di Rene in Italia**

*Andrea Ambrosini, Luigi Biancone, Giuliano Boscutti, Angelo Ferrantelli, Giuseppe Grandaliano, Gaetano La Manna, Andrea Ranghino, Simona Simone, Giovanni Stallone, Luca De Nicola*

### **In depth review**

#### **Trattamenti non biologici di supporto epatico extracorporeo: esperienze e prospettive nella gestione dell'insufficienza epatica acuta**

*Fabrizio Cristiano, Julian Camilo Ramirez-Acosta, Nigel Osvaldo Fernandez-Claros, Fernando Lombi, Guillermo Rosa-Diez*

#### **La dialisi a bassa temperatura: esiste ancora un razionale? Sintesi delle evidenze dell'ultimo decennio**

*Lorenzo D'Elia, Deborah Di Vico, Isabella Marucci, Giovanni Otranto, Paola Peverini, Flavia Sessa, Annalisa Villani, Vincenzo Barbera*

#### **Dalla congestione alla protezione cardiorenale: il nuovo equilibrio terapeutico tra SGLT2-inibitori e diuretici dell'ansa nello scompenso cardiaco**

*Massimino Senatore, Maria Chiara Biancu, Emanuela D'Anello, Giovanna Pisanu, Sandro Grussu, Donatella Finetti, Michele Provenzano*

### **Nefrologo in corsia**

#### **Trattamento urgente di aneurisma radio-cefalico in una paziente con trapianto renale**

*Ramona Nicotera, Francesco Pezzo, Giovanni Mazzitello, Paolo Rubino, Margherita Bovino, Tiziana Sacco*

## Un capitolo che si chiude, un percorso che continua

### Editoriali

#### Gaetano La Manna

Editor in Chief Giornale Italiano di Nefrologia

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



Gaetano La Manna

Cara Laura, carissimi dell'Editorial Board, cari Lettori,

è con quel caratteristico sapore dolcissimo che accompagna la chiusura di un capitolo significativo che mi ritrovo a fare il bilancio dei miei otto anni come Editor in Chief del Giornale Italiano di Nefrologia. È stato per me un onore poter accompagnare per un tratto della sua crescita il GIN, in un percorso iniziato ben prima del mio mandato e che sono certo proseguirà al meglio sotto l'attenta guida di Laura Cosmai.

Quello attraversato in questi anni è stato un cammino dinamico, fatto di collaborazione e confronto continuo. Ho lavorato in sinergia con l'Editorial Board, con gli autori e anche con i lettori, che sono i veri editori di un giornale. Sono questi la vera ricchezza. Il numero dei lettori ha mantenuto un incredibile trend di crescita, e il giornale ha acquisito un respiro più internazionale: in ogni numero è presente un set di articoli in inglese, scelta che ha ampliato la platea e aperto le porte del GIN anche a sottomissioni provenienti da team di ricerca internazionali, un processo che certamente dovrà essere portato a compimento in un percorso già scritto. In questo modo la rivista estende la propria voce oltre i confini nazionali, mantenendo allo stesso tempo un chiaro radicamento nella comunità nefrologica italiana, di cui è a servizio.

La nefrologia italiana è ricca di entusiasti portatori di proposte e foriera di spunti preziosi. Un ruolo fondamentale l'ha avuto la SIN, sempre presente, insieme ai presidenti che si sono succeduti e che desidero ringraziare sinceramente per il costante sostegno e la grande libertà che hanno concesso, Tino Gesualdo, Giuliano Brunori, Pier Giorgio Messa, Stefano Bianchi ed ora Luca De Nicola.

Come è naturale alla fine di un percorso, si è portati a riflettere su ciò che è stato realizzato, ma proverò a non farlo eccessivamente. Mi piace ricordare solo alcuni traguardi significativi: la collaborazione con Elsevier, Scopus ed Embase, l'assegnazione dei DOI, l'indicizzazione su PubMed e la conservazione a lungo termine garantita da Portico. L'introduzione di tool di rilevazione dell'uso dell'intelligenza artificiale, non per limitarne l'impiego – che rimane ammesso seppur limitato a supporto all'organizzazione del testo – ma per garantire trasparenza e correttezza. Questi sono elementi del percorso che condurrà il GIN verso l'ottenimento di un proprio Impact Factor, passaggio decisivo nel consolidamento della sua posizione nel panorama delle riviste scientifiche e che consiglio di perseguire come obiettivo prioritario.

La nefrologia è di fronte a svolte epocali sotto gli occhi di tutti, un grande giornale serve per accompagnarle con chiarezza, metodo e coscienza.

Cara Laura buon lavoro,

Gaetano La Manna

## Oltre l'informazione: la sfida di innovare la comunicazione in nefrologia, per costruire alleanza e migliorare gli esiti. Panoramica di uno scenario in costante evoluzione

### Position paper

G. Quintaliani<sup>1\*</sup>, F.N. Vigotti<sup>2\*</sup>, F. Iannuzzella<sup>3\*</sup>, G. Leonardi<sup>4\*</sup>, V. Montinaro<sup>5\*</sup>, S. Di Stante<sup>6\*</sup>, P.C. Franzoni<sup>7</sup>, M. Rinaldi Milliani<sup>8</sup>, L. De Nicola<sup>9\*</sup>

1. Nefrologo – Master in comunicazione istituzionale della scienza
  2. SC Nefrologia e Dialisi 3 Ospedale Martini ASL città di Torino
  3. U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia, Emilia-Romagna
  4. UOC Nefrologia e Dialisi ospedale A. Perrino Brindisi
  5. Dipartimento di Medicina, Università LUM “Giuseppe Degennaro” – Casamassima (BA) e UOC Nefrologia, Policlinico Miulli – Acquaviva delle Fonti (BA)
  6. Nefrologia e Dialisi Ospedale Santa Croce – Fano AST 1 Pesaro-Urbino
  7. Presidente IMIS Istituto per il Management dell’Innovazione in Sanità
  8. Social media manager - FIR
  9. Presidente Società Italiana di Nefrologia – Direttore Nephrology-Dialysis-Transplant Unit Università della Campania “Luigi Vanvitelli”
- \* a nome del Gruppo “SIN comunicazione”



Giuseppe Quintaliani

### Corrispondenza a:

G. Quintaliani  
E-mail: g.quintaliani@yahoo.it

### ABSTRACT

**Introduzione.** La comunicazione medico-paziente rappresenta un elemento cruciale nella gestione della malattia renale cronica (MRC), ma talvolta viene ridotta a mera trasmissione di informazioni. L'assenza di una comunicazione efficace compromette l'aderenza terapeutica, la tempestività delle decisioni e la qualità di vita dei pazienti.

**Metodi.** Revisione panoramica della letteratura, con particolare attenzione al contesto nefrologico, in merito a come alcuni aspetti (barriere comunicative, aspettative del paziente, uso di strumenti multimediali, automonitoraggio digitale) incidano sull'outcome clinico e possano trasformarsi da criticità a risorse per migliorare l'alleanza terapeutica e l'aderenza.

**Risultati.** Le evidenze dimostrano che: (1) la comunicazione medico-paziente, le aspettative e la reale comprensione influenzano direttamente gli outcome clinici; (2) strumenti digitali come video educativi/storytelling, piattaforme online, canali social istituzionali e app dedicate migliorano l'alfabetizzazione sanitaria e il coinvolgimento dei pazienti; (3) l'automonitoraggio e le apparecchiature “smart” possono contribuire a rafforzare la consapevolezza e favorire la relazione medico-paziente anche a distanza; (4) l'aderenza terapeutica può essere significativamente migliorata attraverso relazioni di cura empatiche e condivise, anche attraverso i media digitali, contrastando la disinformazione e la sfiducia.

**Conclusioni.** Innovare la comunicazione in nefrologia significa superare il modello informativo tradizionale, adottare approcci narrativi e digitali, e riconoscere la comunicazione come intervento terapeutico a tutti gli effetti.

**PAROLE CHIAVE:** comunicazione sanitaria, coinvolgimento, digitalizzazione

## Introduzione

“Informare non significa comunicare”. Questa frase, spesso citata in ambito sanitario, racchiude la sfida attuale della medicina clinica.

In un’epoca di iper-informazione, dove il paziente trova online risposte immediate (ma non sempre corrette), il compito del medico non può limitarsi a fornire nozioni.

I pazienti spesso percepiscono di non ricevere dal medico informazioni sufficienti e che il tempo loro dedicato ad illustrare diagnosi e terapie non sia adeguato, così, di loro iniziativa, ricercano informazioni nel “mare magnum” di internet, in gruppi social disparati e spesso fuorvianti.

È necessario che il sanitario (e quindi non solo il medico) si ponga in situazione di ascolto delle problematiche del paziente traducendo poi l’informazione in comprensione, motivazione e comportamento, cioè in salute.

La nefrologia, disciplina che fa della cronicità uno dei suoi cardini, è un campo privilegiato per osservare le dinamiche e le conseguenze della comunicazione.

Dal momento della diagnosi fino alla dialisi o al trapianto, il paziente è chiamato a prendere decisioni difficili, aderire a regimi terapeutici complessi, modificare radicalmente lo stile di vita anche in relazione ai vari stadi della malattia e ai trattamenti connessi.

La comunità medica ha adoperato a lungo il termine “compliance”, indicando con esso la capacità del paziente di “obbedire” alle prescrizioni. Tuttavia questo approccio sottintende una relazione verticale, paternalistica. Oggi si parla più appropriatamente di aderenza, intesa come scelta consapevole e partecipata [1].

Ancora oltre, il concetto di concordanza mette in primo piano l’alleanza terapeutica: medico e paziente costruiscono insieme un progetto di cura, negoziando obiettivi e strategie nel rispetto reciproco [2].

Senza una comunicazione efficace, questi percorsi rischiano di fallire, con gravi ricadute cliniche, economiche e psicologiche.

## Barriere comunicative

Esistono diverse barriere che impediscono una comunicazione efficace e una comprensione ottimale delle informazioni sanitarie, specialmente per i pazienti con malattie croniche come la malattia renale cronica (MRC).

Le principali barriere comunicative includono:

### A) Problemi connessi ai pazienti

- **Bassa alfabetizzazione sanitaria** (Health Literacy)

Oltre un terzo degli adulti italiani possono essere definiti analfabeti funzionali. Questo significa che, nonostante sappiano leggere e scrivere, faticano a raggiungere un adeguato livello di comprensione e analisi di discorsi complessi, articoli, regolamenti o bollette. Ciò appare ancora più rilevante quando si parla di argomenti sanitari. La bassa alfabetizzazione sanitaria è associata infatti a una inefficace comprensione e gestione delle proprie condizioni cliniche. Una revisione sistematica ha evidenziato come la bassa alfabetizzazione sanitaria sia collegata a esiti di salute negativi [3, 4].

- **Barriere linguistiche e culturali**

La lingua può essere una barriera, specialmente per le persone con bassi livelli di alfabetizzazione. La cattiva comunicazione causata da barriere linguistiche può ridurre la comprensione delle informazioni e l'aderenza al trattamento [5]. Le abitudini alimentari, ad esempio, hanno una forte influenza culturale, rendendo le generalizzazioni difficili.

- **Mancanza di fiducia**

La scarsa fiducia nei medici è collegata a peggiori esiti clinici, minore aderenza ai farmaci, minor disponibilità a condividere informazioni rilevanti e opportunità mancate di prevenzione. Al contrario, una fiducia elevata favorisce soddisfazione, qualità della vita e comportamenti sanitari positivi [6].

La fiducia del pubblico nella tecnologia e nella condivisione dei dati è cruciale per l'adozione di soluzioni sanitarie digitali [7] sempre più necessarie e diffuse.

- **Disinformazione**

La diffusione online o per passaparola di notizie false, soprattutto su temi medico-sanitari, rappresenta un problema significativo in una popolazione con una già bassa alfabetizzazione in materia di salute [8].

## **B) Problemi connessi ai sanitari**

- **Linguaggio medico**

I pazienti spesso non capiscono ciò che i medici dicono [9]. Questo può essere dovuto a una scarsa capacità degli operatori sanitari di comunicare in termini facilmente comprensibili o all'utilizzo di un linguaggio che appare ostico e troppo difficile a chi non conosce l'ambito sanitario.

- **Mancato ascolto**

I pazienti percepiscono talvolta mancato ascolto da parte dei sanitari. Spesso le informazioni date dai medici sono ritenute sufficienti ma non calate nel loro vissuto personale, come se fossero istruzioni precostituite e scarsamente fattibili nel caso specifico. Inoltre, esistono evidenze scientifiche che documentano come durante una visita medica i pazienti vengano interrotti dopo pochi secondi dall'inizio dell'esposizione dei loro sintomi o motivi di consulto [10].

- **Insufficiente competenza comunicativa da parte dei sanitari**

Purtroppo non sempre c'è adeguata preparazione del sanitario a comunicare con il paziente riguardo ai temi della salute. Nei corsi di studio di Medicina non si insegna ai futuri medici, in maniera strutturata, come comunicare con i pazienti. Cosa che sarebbe quanto mai utile anche per ridurre l'aggressività sempre più comune contro i sanitari [11].

## **C) Problemi legati al contesto**

- **Mancanza di tempo da parte degli operatori sanitari**

I medici e gli altri professionisti sanitari spesso non hanno tempo sufficiente da dedicare alla comunicazione e all'informazione durante le visite, a causa della pressione per massimizzare il numero di pazienti, nonostante la legge Gelli definisca il tempo di informazione come tempo di cura [12]. Ciò può portare a una comunicazione affrettata e a messaggi densi e complessi che i pazienti e i caregiver faticano a capire. La pressione organizzativa porta a colloqui rapidi e tecnici, che lasciano il paziente disorientato [13].

Questo si traduce in un mancato beneficio per il paziente: ad esempio è stato evidenziato da diversi

studi come meno della metà dei pazienti con malattia renale cronica si prepari adeguatamente all'inizio della dialisi, arrivando al trattamento in urgenza con un catetere venoso centrale [14].

- **Complessità e sovraccarico informativo**

Alcune raccomandazioni per i pazienti, ad esempio quelle dietetiche, possono essere viste come eccessivamente impegnative e travolgenti, contribuendo a sentimenti di ansia e depressione e a una bassa aderenza. I pazienti hanno necessità di ottenere informazioni gradualmente, come conoscere le fonti alimentari dei nutrienti, la quantità di liquidi che possono bere quotidianamente, ed essere periodicamente monitorati e motivati. La presenza nelle équipes nefrologiche di una figura specializzata nella nutrizione del paziente nefropatico (dietista, dietologo, nefrologo con master specifico) dedicato a questi aspetti può risultare di grande beneficio e contribuire a superare tali barriere.

- **Aspettative preesistenti e incomprensioni**

Le aspettative preesistenti dei pazienti, soprattutto quelle negative, possono esacerbare gli effetti avversi e compromettere l'efficacia del trattamento, ed influenzare direttamente l'esito clinico [15]. Si tratta del noto effetto placebo/nocebo, la mente del paziente diventa così un "farmaco nascosto" che amplifica o riduce l'efficacia delle cure.

Uno studio recente ha rivelato significative differenze nella percezione degli esiti delle malattie cardiovascolari tra pazienti e medici, evidenziando un potenziale divario nella comunicazione [16]: mentre i medici tendono a dare maggiore importanza agli esiti clinici, i pazienti sono decisamente più preoccupati per il rischio di futura disabilità, suggerendo la necessità di una migliore comunicazione e di un maggiore utilizzo di modelli di cura centrati sul paziente per personalizzare l'assistenza cardiologica. Questo studio conferma anche le risultanze di un altro lavoro [17], che ha esplorato le differenze nelle aspettative di sopravvivenza tra pazienti con cancro avanzato e i loro oncologi, un fenomeno noto come discordanza prognostica. Emergeva che circa il 68% dei pazienti aveva aspettative di sopravvivenza a 2 anni diverse da quelle che i loro oncologi avevano prospettato, e che l'89% dei pazienti in disaccordo non sapeva che la propria opinione differiva da quella del medico. In sintesi, lo studio evidenziava che la discordanza prognostica è diffusa e spesso non riconosciuta dai pazienti, e suggeriva la necessità di migliorare la comunicazione medico-paziente per garantire decisioni di trattamento che onorino i valori e le preferenze delle persone. È fondamentale quindi esplorare e affrontare eventuali preoccupazioni o idee sbagliate. Studi recenti mostrano che attese positive predicono un miglioramento, mentre attese negative aumentano la percezione di effetti collaterali [18].

### **Alcune strategie per affrontare le barriere comunicative**

Con la situazione attuale di carenza di personale medico, in particolare in alcuni settori come la Nefrologia, diventa quasi impossibile schedulare le visite nefrologiche e i controlli in presenza con la tempistica che sarebbe necessaria e ricordata nel decreto ministeriale sulla MRC recentemente licenziato in accordo con la Società Italiana di Nefrologia (SIN) [19].

Per tale ragione occorre espandere la prospettiva rispetto all'attuale sistema di comunicazione e gestione del rapporto medico-paziente, mettendo in campo le risorse tecnologiche che consentano di attuare una comunicazione "ibrida" con i pazienti, anche a distanza, attraverso le potenzialità del digitale e della telemedicina [20]. In tal senso appare importante raggiungere dal punto di vista del medico la consapevolezza che la visita in presenza costituisce sempre di più solo una parte di un percorso di comunicazione efficace, che può e deve includere anche altre metodologie, tenendo sempre a fuoco il paziente in quanto soggetto e non solo oggetto delle cure.

In questo processo di trasformazione e integrazione delle alternative comunicative, un'attenzione particolare deve essere rivolta al rischio di traslare nella medicina del futuro gli stessi difetti comunicativi che già oggi minano la medicina tradizionale. Come ha scritto Abraham Verghese [21], la pratica clinica contemporanea potrebbe tendere talvolta a sostituire il contatto diretto con il paziente reale con la gestione del suo "gemello digitale", sostituendo al paziente un iPatient – un insieme di dati, referti e immagini che vivono nei sistemi informatici e che diventano il principale oggetto di cura. Se questo approccio venisse trasposto senza correzioni nella sanità digitale, rischieremo di perpetuare – e forse amplificare – il problema: interazioni spersonalizzate, scarsa esplorazione del vissuto del paziente, perdita di segnali clinici e relazionali che emergono solo dal contatto umano. In altre parole, la "tara" comunicativa dell'oggi potrebbe diventare la vulnerabilità strutturale della medicina del futuro, se non si manterrà saldo il principio che nessun algoritmo, piattaforma o cartella elettronica può sostituire il valore insostituibile dell'ascolto e del dialogo.

### **Strumenti utilizzabili durante la visita medica/nefrologica**

Per migliorare la comunicazione durante la tradizionale visita medica ambulatoriale, è possibile adottare diverse strategie [22] che vanno oltre la semplice trasmissione verbale di informazioni, integrandole con strumenti scritti, visivi e altre pratiche efficaci:

#### Utilizzare un linguaggio accessibile e verificare la comprensione del paziente

- È fondamentale che gli operatori sanitari comunichino in termini facilmente comprensibili, esplicitando i termini del gergo medico e rendendoli adeguati al paziente.
- Un aspetto cruciale è controllare che il paziente abbia effettivamente compreso le informazioni; è necessario assicurarsi che il paziente abbia recepito correttamente i messaggi passati, ad esempio chiedendogli di ripetere con parole proprie ciò che ha capito. Questo è considerato un obbligo, anche legale, per garantire la comprensione.

#### Utilizzare materiali di supporto scritti o grafici/visuali

- Fornire informazioni scritte, come istruzioni, opuscoli o riepiloghi, è molto utile. Il paziente si sente oggetto di attenzione e gradisce lo sforzo per migliorare le informazioni in suo possesso. I pazienti possono così rileggere le informazioni in un secondo momento, aiutando la memorizzazione.
- Tali materiali dovrebbero essere semplici e concisi ma soprattutto certificati o dalla struttura che effettua la visita o da associazioni e fondazioni come SIN, FIR, ANED, Malati renali etc. A differenza dei contenuti reperiti casualmente su internet, il materiale validato è scientificamente corretto, aggiornato, chiaro e coerente con il percorso di cura, evitando il rischio di informazioni errate o fuorvianti.
- I materiali che accoppiano elementi visivi con il testo, come le infografiche, aiutano a ricordare le informazioni [23] e possono essere dirimenti nel momento della scelta della terapia migliorando la cura e riducendo i costi [24].

### **Strumenti utilizzabili nel periodo intercorrente tra un controllo e l'altro**

La comunicazione non si esaurisce con l'uscita del paziente dall'ambulatorio, ma da quel momento inizia un'altra fase che deve permettere di continuare il processo di fidelizzazione del paziente per non lasciarlo mai solo.

Mantenere un contatto con il paziente anche al fuori dalle visite mediche sarà in futuro un aspetto sempre più critico alla luce delle ultime stime demografiche ISTAT [25] che prevedono che nel 2050 oltre 11 milioni di persone vivranno da sole e che gli anziani soli supereranno i 6,5 milioni. Le famiglie “senza nuclei” (persone sole o coabitazioni non familiari) saranno il 44,3% del totale.

### Strumenti di comunicazione “smart”

L'adozione di sistemi di comunicazione a distanza con i sanitari e di automonitoraggio diventerà una scelta pressoché obbligata. Già attualmente i pazienti anziani iniziano ad avere una buona dimestichezza con gli smartphone e in taluni casi con i dispositivi wearable, e, qualora non l'abbiano, in genere è per loro possibile riferirsi per un supporto a caregiver, parenti e badanti.

In questo ambito le possibilità offerte da internet sono infinite e già in parte testate, come dimostrano diversi esempi di utilizzo di dispositivi tecnologici per rimanere in contatto con il paziente ed indurlo a strategie positive: dall'uso di messaggi via cellulare per dissuadere dal vizio del fumo, o per ricordare al paziente di assumere la terapia antiretrovirale, o ancora app e piattaforme web mirate [26–31]. Tra le risorse tecnologiche già esplorate in ambito nefrologico, per esempio, sono stati proposti programmi educativi predialisi che hanno dimostrato efficacia nella scelta della terapia dialitica [32, 33].

### Video e storytelling

L'adozione di adeguati strumenti, come la realizzazione e la messa a disposizione del paziente di appositi video, può migliorare di molto la consapevolezza di malattia e attivare le risorse disponibili. Per esempio, uno studio sudafricano ha dimostrato che un breve video animato, tradotto in tre lingue locali, ha migliorato del 14,6% la conoscenza nutrizionale dei pazienti in dialisi [34]. L'impatto derivava non solo dall'efficacia visiva, ma anche dall'uso dello storytelling: nel video due pazienti dialogavano, rendendo i concetti più vicini e memorabili.

I video educativi animati si sono dimostrati efficaci nel migliorare in maniera significativa la conoscenza di diversi argomenti, non solo per i pazienti, ma anche per il personale sanitario [35]. Questi video possono essere visti più volte e a proprio piacimento, offrendo un messaggio chiaro e uniforme.

### Tecniche di rafforzamento della comunicazione

La ripetizione mirata è infatti un principio fondamentale dell'apprendimento: riproporre più volte le stesse informazioni, in forme e momenti diversi, consolida la memoria a lungo termine e facilita il richiamo [36, 37].

In ambito clinico, ribadire i concetti chiave sia durante la visita che successivamente – tramite strumenti come SMS, video o materiali scritti e multimediali – contribuisce a ridurre il rischio di incomprensioni e a migliorare significativamente l'aderenza terapeutica. Questo approccio consente anche di rafforzare istruzioni pratiche, come la corretta raccolta delle urine nelle 24 ore, gli avvisi su potenziali interazioni farmacologiche e l'adozione di diete appropriate, offrendo al paziente contenuti chiari, personalizzati e facilmente accessibili. In questo modo, il materiale informativo diventa un vero e proprio compagno di viaggio nel percorso della cronicità. La ripetizione funziona meglio se avviene a distanza di tempo e in contesti diversi, così il paziente rielabora e integra il messaggio nella propria esperienza quotidiana.

## **Comunicazione sanitaria via social: criticità e risorse**

Numerose evidenze indicano che la comunicazione medico-paziente all'interno dei social network

dedicati alla salute, le Online Health Communities (OHC), può favorire un miglioramento dell'aderenza terapeutica. Strutturare e guidare questa interazione permette non solo di condividere informazioni sanitarie di alta qualità, ma anche di discutere con il paziente benefici, rischi e costi delle opzioni terapeutiche, stimolarne la partecipazione attiva alle decisioni di cura e rafforzare il legame di fiducia. Questo approccio contribuisce a ridurre incomprensioni e discrepanze di interpretazione, aumentando la concordanza tra medico e paziente. Allo stesso tempo, le OHC dovrebbero garantire una gestione rigorosa della qualità dei contenuti, monitorare come gli utenti percepiscono tali informazioni e intervenire per ridurre il divario tra qualità percepita e qualità reale [38, 39].

Uno dei problemi che si incontrano nell'ambito dei social media è che essi offrono al paziente una miriade di informazioni, spesso confuse. La metà dei video su TikTok sono contraddistinti da informazioni false o comunque incorrette, soprattutto se rivolte ai bambini e in ambito nutrizionale [40].

È evidente che la pandemia Covid-19 ha accelerato la diffusione e l'uso degli strumenti digitali in sanità, aumentando l'accesso a informazioni sanitarie online. Questo ha anche portato alla sfida della "infodemia" [41], ovvero l'abbondanza di informazioni online, sia accurate che fuorvianti. La capacità di distinguere le risorse di qualità sulla salute da quelle di bassa qualità disponibili su Internet, competenza chiave dell'*Health Literacy*, appare un punto critico, come già evidenziato.

In questo contesto, i contenuti educativi online purché validati (video, infografiche, piattaforme social gestite da società scientifiche) possono diventare punti di riferimento autorevoli, contrastando fake news e favorendo comportamenti corretti [42]. Il sanitario deve porsi come garante di una buona e corretta informazione suggerendo e fornendo materiale validato e certificato.

Del tutto recentemente, un articolo pubblicato sul NEJM [43] ha evidenziato come la crescente propensione del pubblico verso stili comunicativi sanitari più informali e coinvolgenti riveli un vuoto da colmare. Ne deriva la necessità di formare medici in grado di comunicare efficacemente, capaci di spiegare l'incertezza clinica, di adattare i messaggi ai valori e ai dubbi delle persone, e di costruire una comunicazione bidirezionale, competente e fondata sulla fiducia.

L'obiettivo non può limitarsi alla mera divulgazione di dati scientifici: occorre trasmettere messaggi di salute pubblica comprensibili, chiarire i rischi e le incertezze in modo accessibile, adottare strategie comunicative empatiche. È altrettanto essenziale che questi professionisti sappiano utilizzare i social media e gli strumenti digitali per favorire un'interazione diretta e un feedback in tempo reale.

Se le fonti autorevoli non rispondono a questa trasformazione del panorama comunicativo, continueranno a prevalere messaggi inaccurati, con possibili ripercussioni sulla salute pubblica. Secondo gli autori, la soluzione passa necessariamente attraverso un investimento nella formazione di medici, scienziati ed esperti di sanità pubblica, affinché siano capaci non solo di curare, ma anche di comunicare.

### **La comunicazione e la nefrologia italiana: verso i pazienti e verso i medici**

In questa direzione, sia la SIN (Società Italiana di Nefrologia) che la FIR (Fondazione Italiana del Rene) hanno da tempo istituito gruppi dedicati alla comunicazione istituzionale, con l'obiettivo di offrire contenuti informativi ampi, aggiornati e certificati.

La FIR mette a disposizione materiale divulgativo sulla malattia renale, sulle modalità di diagnosi e

sul percorso terapeutico, accompagnato da un'ampia gamma di contenuti visivi e illustrativi, pubblicati su Facebook e Instagram. Questi materiali possono essere facilmente scaricati dai professionisti per essere condivisi con i pazienti, sia durante la visita che in momenti successivi, contribuendo a ottimizzare il tempo ambulatoriale.

La SIN, invece, è attiva principalmente attraverso i propri canali social (YouTube, Facebook, LinkedIn, X) con una comunicazione rivolta a vari professionisti della salute anche non nefrologi, offrendo aggiornamenti scientifici, novità in ambito clinico e iniziative educative dedicate alla malattia renale cronica. Il solo canale YT ha avuto circa 26mila visualizzazioni.

Il canale Instagram è stato invece dedicato alla comunicazione, tramite reel e caroselli, di contenuti clinici per lo più rivolti a colleghi, specializzandi e studenti di medicina della fascia d'età 25-34 anni. Gli strumenti digitali come i social possono infatti agire anche nell'empowerment di altri professionisti sanitari, in particolar modo per quelle branche specialistiche (come la nefrologia) spesso ritenute di nicchia che, seppur poco approfondite nel corso di vari studi, sono state oggetto di indagine in un precedente articolo del gruppo "comunicazione SIN" [44].

### **Digital health, auto/telemonitoraggio e telemedicina**

Una possibilità che la moderna tecnologia ci mette a disposizione è quella dell'automonitoraggio grazie alla digital health. Studi dimostrano che un'elevata "eHealth Literacy" è associata a una migliore aderenza terapeutica [45], maggiore capacità di autogestione e migliore abilità di valutare criticamente le informazioni online [46]. Viceversa, una bassa alfabetizzazione digitale riduce la possibilità di sfruttare appieno le potenzialità dell'automonitoraggio e delle piattaforme digitali.

App dedicate, wearable devices e piattaforme di telemedicina permettono oggi un automonitoraggio quotidiano di parametri clinici fondamentali anche nella malattia renale cronica: pressione arteriosa, peso corporeo, bilancio dei liquidi, aderenza farmacologica, apporto nutrizionale. A questi strumenti in futuro si affiancheranno tool di AI: un ambito ancora tutto da esplorare che meriterebbe una trattazione a parte.

#### Vantaggi dell'automonitoraggio

- Aumento della consapevolezza: il paziente visualizza in tempo reale l'impatto delle proprie scelte;
- feedback immediato: alert in caso di valori fuori range;
- coinvolgimento attivo: registrare dati rafforza la percezione e favorisce un'elaborazione cognitiva più profonda, rafforzando al contempo la percezione di controllo e partecipazione;
- strumento di comunicazione: i dati condivisi con il team di cura diventano base oggettiva per il dialogo;
- controllo dell'aderenza: i dati acquisiti con apparecchi dedicati come misuratori della PA e del Peso corporeo digitali non sono modificabili e registrano esclusivamente i parametri oggettivamente rilevati. Di conseguenza, ad esempio, oltre al monitoraggio del peso corporeo, è possibile disporre di informazioni relative al momento e alla frequenza con cui il paziente ha eseguito la rilevazione.

Molte applicazioni includono funzioni di educazione personalizzata: notifiche per ricordare farmaci, consigli nutrizionali, video educativi [47], nonché permettono l'autogestione della propria situazione clinica [48].

L'entusiasmo per la tecnologia non deve però ridurre la consapevolezza che l'automonitoraggio non

sostituisce il rapporto diretto con il gruppo dei curanti, ma lo arricchisce. Solo il dialogo medico-paziente trasforma infatti il dato in significato: le nuove frontiere tecnologiche devono e dovranno permettere ancora un dialogo vero e proficuo tra paziente e sanitario.

Le piattaforme regionali di telemedicina, finanziate con fondi PNRR e recentemente collaudate in tutte le Regioni italiane, vanno proprio in direzione del dialogo, dell'interazione costante tra paziente e operatori sanitari. La televisita, il teleconsulto, la teleassistenza infermieristica, il telemonitoraggio e la teleriabilitazione rappresentano una sorta di "nuova frontiera" della medicina potenziata dalle tecnologie digitali.

Anche in nefrologia la telemedicina può rappresentare un vero e proprio booster per costruire relazioni continuative e strutturate con il paziente, consentendo di raccogliere una quantità significativa di dati clinici e di informazioni "collaterali" (i cosiddetti metadati) che offrono una visione quasi in tempo reale delle sue condizioni [49, 50].

Questo approccio rende il paziente più responsabilizzato, coinvolgendolo direttamente nel raggiungimento degli obiettivi di cura.

Esiste tuttavia una criticità da evidenziare relativa alla sorveglianza dei dati raccolti tramite automonitoraggio: in un contesto di carenza globale di personale medico, ed in particolare di alcuni specialisti (tra cui i nefrologi) con difficoltà anche solo a coprire i turni ordinari, il controllo e l'interpretazione dei dati raccolti dai pazienti può essere una importante risorsa, ma necessita di essere attentamente considerato nel carico di lavoro e richiede una precisa codifica di tempi e modalità di gestione.

## **Aderenza terapeutica e comunicazione 2.0**

Uno degli ambiti in cui automonitoraggio e telemonitoraggio possono avere un impatto rilevante è la riduzione della mancata aderenza terapeutica. Secondo l'OMS, oltre il 50% dei pazienti cronici [51] non segue correttamente le prescrizioni, e questo dato, confermato anche recentemente da AGENAS [52], è rimasto sostanzialmente invariato nonostante anni di interventi e l'introduzione di app e sistemi di monitoraggio.

Le soluzioni che affidano interamente al paziente il compito di autocontrollarsi possono contribuire a ridurre il problema, ma non sono sufficienti per risolverlo. Per ottenere risultati concreti, è necessario un approccio multidisciplinare che coinvolga medici specialisti, medici di medicina generale, infermieri, farmacisti, caregiver e pazienti stessi. Solo costruendo una relazione continuativa, ed imparando in tal senso anche a sfruttare i mezzi digitali, sarà possibile invertire un trend preoccupante, aggravato dal costante aumento del numero di farmaci assunti dai pazienti cronici, che nei casi più complessi può arrivare fino a 18-20 al giorno. Per esempio, in nefrologia è stato riscontrato un evidente divario tra trial clinici e vita reale: mentre negli studi l'aderenza ai farmaci inibitori del RAS raggiunge il 75-90%, nella pratica quotidiana scende al 50% o meno [53]. Per migliorare l'aderenza si deve lavorare a 360 gradi, e in tal senso attuare una comunicazione efficace è cruciale almeno quanto ottimizzare la farmacologia [54] o superare l'inerzia prescrittiva [55]. Così come prescriviamo farmaci, dovremmo prescrivere tempo, chiarezza, empatia.

## **Uno sguardo al futuro**

Per il medico del futuro, la competenza comunicativa dovrà essere al pari di quella clinica e incardinarsi su più canali: ascolto attivo, linguaggi multimediali, psicologia della salute, integrazione di strumenti digitali.

Il colloquio e il contatto con il medico, anche virtuali, sono un atto terapeutico, capaci di modulare l'esito clinico tanto quanto i farmaci e di motivare e ridurre il senso di solitudine e di isolamento, così rilevanti in particolare nella popolazione cronica, anziana e pluricomorbide.

Utilizzare in modo ottimale i canali digitali per comunicare con i nostri pazienti è una risorsa fondamentale per guidarli nell'uso consapevole delle tecnologie affinché diventino co-protagonisti del proprio percorso di cura. In un futuro ormai prossimo, anche in Italia saranno disponibili le terapie digitali [56]: interventi terapeutici basati su software, sviluppati secondo rigorosi studi clinici e sottoposti a regolamentazioni analoghe a quelle dei farmaci. Questi strumenti, utilizzabili come trattamento autonomo o in combinazione con le terapie tradizionali, potranno contribuire alla prevenzione, alla gestione e al trattamento di numerose patologie e condizioni.

Davanti alle sfide sanitarie del futuro e al burden crescente di malattie croniche e bisogni di salute della popolazione sempre più anziana, sola e comorbide occorre che la comunità medica in generale e nefrologica nello specifico sia pronta e reattiva nei confronti degli aspetti comunicativi della transizione digitale.

In tale ottica sarebbe auspicabile che l'università inserisca nei curricula programmi specifici destinati all'acquisizione di competenze e strategie comunicative integrate.

## Conclusioni

Innovare la comunicazione in nefrologia significa quindi:

- superare la logica informativa;
- considerare le aspettative del paziente come variabile terapeutica;
- adottare strumenti multimediali e narrativi;
- integrare automonitoraggio, telemedicina e digital health;
- promuovere un'aderenza consapevole e condivisa;
- formare i medici all'uso di risorse innovative di IT e AI e di comunicazione avanzata come competenza clinica.

La malattia renale cronica non può essere curata solo con dialisi, trapianto o farmaci. Ha bisogno di parole, di dialoghi, di dati condivisi e di storie. Perché la comunicazione, se fatta bene, non è un accessorio: è una terapia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Beto JA, Schury KA, Bansal VK. Strategies to promote adherence to nutritional advice in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2016;26(2):85-92. <https://doi.org/10.2147/ijnrd.s76831>.
2. Rifkin DE, Laws MB, Rao M, et al. Medication adherence behavior and priorities among older adults with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):439-446. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.04.021>.
3. Chauhan A, Linares-Jimenez FG, Dash GC, et al. Unravelling the role of health literacy among individuals with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2024 Dec 23;14(12):e073181. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-073181>.
4. Council of Europe. Alfabetizzazione sanitaria: una base integrante di un sistema sanitario efficiente e affidabile. <https://www.coe.int/it/web/human-rights-and-biomedicine/an-integral-foundation-of-an-efficient-and-trustworthy-health-system>.
5. Anselm Küsters. Agenda digitale L'Europa unita dall'IA: così aiuta a superare le barriere linguistiche. <https://www.agendadigitale.eu/cultura-digitale/leuropa-unita-dallia-cosi-aiuta-a-superare-le-barriere-linguistiche/>.
6. Mundy LM, Judd SE, Clay OJ, Howard VJ, Durant RW, Ballard EE, Crowe M. Correlates of Patient Trust in Doctors: Demographic Factors and Experiences of Medical Care Discrimination. *J Gen Intern Med.* 2025 Mar 31. <https://doi.org/10.1007/s11606-025-09474-x>. Epub ahead of print. PMID: 40164932.
7. Catapan, S.d.C., Sazon, H., Zheng, S. et al. A systematic review of consumers' and healthcare professionals' trust in digital healthcare. *npj Digit. Med.* 8, 115 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41746-025-01510-8>.
8. The Lancet. Health in the age of disinformation. *Lancet.* 2025 Jan 18;405(10474):173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00094-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00094-7).
9. Jane E. Brody, The Importance of Knowing What the Doctor Is Talking About. *New York Times*, 2007. <https://www.nytimes.com/2007/01/30/health/30brody.html>.
10. Mulder-Vos I, Driever EM, Brand PLP. Observational study on the timing and method of interruption by hospital consultants during the opening statement in outpatient consultations. *BMJ Open.* 2023 Sep 28;13(9):e066678. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066678>.
11. Yuhan Wu, Mathilde Strating, C.T.B. (Kees) Ahaus, Martina Buljac-Samardzic. Prevalence, risk factors, consequences, and prevention and management of patient aggression and violence against physicians in hospitals: A systematic review, *Aggression and Violent Behavior*, Volume 74, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.avb.2023.101892>.
12. Kaplan RS, Haas DA, Warsh J. Adding Value by Talking More. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1918-1920. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1607079>. PMID: 27959597.
13. Legge 219 del 22 07 2017 comma 8 art 1.
14. Morton RL, Tong A, Howard K, Snelling P, Webster AC. The views of patients and carers in treatment decision making for chronic kidney disease. *BMJ.* 2010;340:c112. <https://doi.org/10.1136/bmj.c112>.
15. Laferton JAC, Rief W, Shedden-Mora M. Improving Patients' Treatment Expectations. *JAMA.* 2025 Jul 8;334(2):171-172. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.6261>. PMID: 40465235.
16. Spinucci G, Gili A, Mascelloni M, Fortuni F, Tritto I, Jacoangeli F, Manolis A, Carreras G, Carluccio E, Ambrosio G. Do patients' and doctors' perceptions about cardiovascular outcomes coincide? A one-to-one survey at in-hospital and outpatient level. *BMJ Open.* 2025 Jul 13;15(7):e104788. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-104788>. PMID: 40659408; PMCID: PMC12258335.
17. Gramling R, Fiscella K, Xing G, Hoerger M, Duberstein P, Plumb S, Mohile S, Fenton JJ, Tancredi DJ, Kravitz RL, Epstein RM. Determinants of Patient-Oncologist Prognostic Discordance in Advanced Cancer. *JAMA Oncol.* 2016 Nov 1;2(11):1421-1426. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1861>. PMID: 27415765; PMCID: PMC5896571.
18. Laferton JAC, Rief W, Shedden-Mora M. Improving Patients' Treatment Expectations. *JAMA.* 2025 Jul 8;334(2):171-172. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.6261>. PMID: 40465235.
19. [https://sinality.org/wp-content/uploads/2025/04/PPDTA-MRC\\_FINALE\\_\\_17-aprile-2025.pdf?x53725&x77846](https://sinality.org/wp-content/uploads/2025/04/PPDTA-MRC_FINALE__17-aprile-2025.pdf?x53725&x77846).
20. <https://federalismi.it/nv14/articolo-documento.cfm?Artid=52450#:~:text=Linee%20di%20indirizzo%20percorso%20evolutivo%20Si stemi%20Medicali,per%20il%20Telemonitoraggi o%2C%20aventi%20ad%20oggetto%20la>.
21. Verghese A. Culture shock—patient as icon, icon as patient. *N Engl J Med.* 2008 Dec 25;359(26):2748-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0807461>. PMID: 19109572.
22. MC Gregorini – Comunicazione sanitario paziente. #comunicazione. <https://youtu.be/gR6LbbKiAME?si=gCvse6JoLIBmHUIO>.
23. Santoro E. Web 2.0 e social media in medicina: come social network, wiki e blog trasformano la

- comunicazione, l'assistenza e la formazione in sanità. Seconda edizione. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2011.
24. Oshima Lee E, Emanuel EJ. Shared decision making to improve care and reduce costs. *N Engl J Med.* 2013 Jan 3;368(1):6-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1209500>. PMID: 23281971.
  25. <https://www.istat.it/comunicato-stampa/previsioni-della-popolazione-residente-e-delle-famiglie-base-1-1-2024/>.
  26. Free C, Knight R, Robertson S, Whittaker R, Edwards P, Zhou W, Rodgers A, Cairns J, Kenward MG, Roberts I. Smoking cessation support delivered via mobile phone text messaging (txt2stop): a single-blind, randomised trial. *Lancet.* 2011 Jul 2;378(9785):49-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60701-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60701-0). PMID: 21722952; PMCID: PMC3143315.
  27. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Rodgers A, Gu Y, Dobson R. Mobile phone text messaging and app-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 22;10(10):CD006611. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006611.pub5> PMID: 31638271; PMCID: PMC6804292.
  28. Lester RT, Ritvo P, Mills EJ, Kariri A, Karanja S, et al. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WeTel Kenya1): a randomised trial. *Lancet.* 2010 Nov 27;376(9755):1838-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61997-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61997-6). Epub 2010 Nov 9. PMID: 21071074.
  29. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulatiohaha.115.017530>.
  30. Koufopoulos JT, Conner MT, Gardner PH, Kellar I. A Web-Based and Mobile Health Social Support Intervention to Promote Adherence to Inhaled Asthma Medications: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2016 Jun 13;18(6):e122. <https://doi.org/10.2196/jmir.4963>. PMID: 27298211; PMCID: PMC4923591.
  31. Billany RE, Thopte A, Adenwalla SF, March DS, Burton JO, Graham-Brown MPM. Associations of health literacy with self-management behaviours and health outcomes in chronic kidney disease: a systematic review. *J Nephrol.* 2023 Jun;36(5):1267-1281.
  32. Ribitsch W, Haditsch B, Otto R, Schilcher G, Quehenberger F, Roob JM, Rosenkranz AR. Effects of a pre-dialysis patient education program on the relative frequencies of dialysis modalities. *Perit Dial Int.* 2013 Jul-Aug;33(4):367-71. <https://doi.org/10.3747/pdi.2011.00255>. Epub 2013 Apr 1. PMID: 23547278; PMCID: PMC3707713.
  33. Goovaerts T, Jadoul M, Goffin E. Influence of a pre-dialysis education programme (PDEP) on the mode of renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Sep;20(9):1842-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh905>. Epub 2005 May 26. PMID: 15919693.
  34. Rademan H, Ebrahim Z, Esau N. The Development and Testing of an Educational Video for Patients With End Stage Kidney Disease Receiving Dialysis in Two Tertiary Hospitals in Cape Town. *J Ren Nutr.* 2025;35(3):425-432. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2024.12.008>.
  35. Ludwig S, Behling L, Schmidt U, Fischbeck S. Development and testing of a summative video-based e-examination in relation to an OSCE for measuring communication-related factual and procedural knowledge of medical students. *GMS J Med Educ.* 2021 Mar 15;38(3):Doc70. <https://doi.org/10.3205/zma001466>. PMID: 33824906; PMCID: PMC7994868.
  36. Daniel Kahneman: *Pensieri lenti e veloci*. Mondadori, 2022.
  37. George A. Miller – *The Magical Number Seven, Plus or Minus Two* (1956) Observations on the faltering progression of science. *Psychol Rev.* 2015 Jul;122(3):536-41. <https://doi.org/10.1037/a0039035>. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25751370; PMCID: PMC4486516.
  38. Langford AT, Roberts T, Gupta J, Orellana KT, Loeb S. Impact of the Internet on Patient-Physician Communication. *Eur Urol Focus.* 2020 May 15;6(3):440-444. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.09.012>. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31582312.
  39. Lu X, Zhang R. Impact of Physician-Patient Communication in Online Health Communities on Patient Compliance: Cross-Sectional Questionnaire Study. *J Med Internet Res.* 2019 May 13;21(5):e12891. <https://doi.org/10.2196/12891>. PMID: 31094342; PMCID: PMC6535977.
  40. Giuseppe Quintaliani, Maria Rinaldi Miliani, Claudia Savignani. TikTok and scientific information. *G Clin Nefrol Dial* 2023; 35: 9-12. <https://doi.org/10.33393/gcnd.2023.2563>.
  41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=infodemia+digital&sort=date>.
  42. Thaler RH, Sunstein CR. *Nudge: Improving Decisions About Health, Wealth, and Happiness*. Yale University Press, 2008.
  43. Kristen Panthagani, et al. *Training Health Communicators — The Need for a New Approach*, august 2025. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2500320>.
  44. Montinaro V, Gallieni M, Montinaro A, Rella F, Coppari E, Rinaldi Miliani M, Quintaliani G, Santoro E. [Social media for continuing education in nephrology. Myth or reality?]. *G Ital Nefrol.* 2021 Aug 30;38(4):2021-vol4.
  45. Lu X, Zhang R. Association Between eHealth Literacy in Online Health Communities and Patient Adherence: Cross-sectional Questionnaire Study. *J Med Internet Res.* 2021 Sep 13;23(9):e14908.

- <https://doi.org/10.2196/14908>. PMID: 34515638; PMID: PMC8477298.
46. M T Manes, S Giubilato, M Francese et al: Alfabetizzazione digitale degli utenti che accedono ad informazioni sanitarie: stato dell'arte. *G Ital Cardiol* 2025;26(8):604-610.
  47. Free C, Phillips G, Watson L, et al. The effectiveness of mobile-health technology-based health behaviour change interventions. *PLoS Med*. 2013;10(1):e1001362. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001362>.
  48. <https://www.fondazioneitalianadelrene.org/myfir/>.
  49. Sergio Pillon. "Rivoluzione a metà senza PDTA". <https://www.innlifes.com/med-tech/telemedicina-pillon-pdta/>.
  50. Sergio Pillon Sviluppo della telemedicina in Italia, a che punto siamo? <https://www.ordinemedicifc.it/2025/02/26/sviluppo-della-telemedicina-in-italia-a-che-punto-siamo/>.
  51. Sabaté E (Ed.). *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva: WHO; 2003. <https://iris.who.int/handle/10665/42682>.
  52. Aderenza terapeutica e malattie cardio-cerebrovascolari: online il documento dell'Alleanza italiana per le malattie cardio-cerebrovascolari. <https://www.salute.gov.it/new/it/news-e-media/notizie/aderenza-terapeutica-e-malattie-cardio-cerebrovascolari-online-il-documento/>.
  53. Cupisti, G. Brunori et al. La terapia dietetica nutrizionale nella gestione del paziente con Malattia Renale Cronica in fase avanzata per ritardare l'inizio e ridurre la frequenza della dialisi, e per il programma di trapianto pre-emptive. *G Ital Nefrol* 2018 – ISSN 1724-5990.
  54. Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy*. 2014;7:35-44. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S19801>.
  55. Pesce F, Pasculli D, Castellano G, De Nicola L, et al Treatment Optimization and Standard of Care Adherence in CKD Primary Care: the TOSCA-CKD project. *G Ital Nefrol*. 2025 Apr 29;42(2):2025-vol2. <https://doi.org/10.69097/42-02-2025-10>. PMID: 40332978.
  56. <https://ilbolive.unipd.it/it/news/mondo-salute/salute-terapie-digitali-quando-principio-attivo>.

## Le cure palliative in nefrologia: una survey nazionale

### Articoli originali

**Alessandra Dalla Gassa<sup>1</sup>, Diana Zarantonello<sup>2</sup>, Stefano Bianchi<sup>3</sup>, Giuliano Brunori<sup>2,4</sup>, Oscar Corli<sup>5</sup>**

1. Servizio di Emodialisi, Ospedale San Pellegrino, Castiglione delle Stiviere (MN)
2. U.O.M. Nefrologia e Dialisi, APSS, Trento
3. Nefrologia e Dialisi ASL Toscana Nord Ovest
4. CISMedUniTn, Trento
5. Unità di Ricerca in Terapia del Dolore e Cure Palliative, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano



Alessandra Dalla Gassa

#### Corrispondenza a:

Alessandra Dalla Gassa  
Servizio di Emodialisi  
Ospedale San Pellegrino  
Via Giuseppe Garibaldi, 81  
46043 Castiglione delle Stiviere (MN), Italia  
Tel. 333 3553788  
E-mail: [alessandra.dallagassa@gmail.com](mailto:alessandra.dallagassa@gmail.com)

#### ABSTRACT

La transizione demografica ed epidemiologica che l'Italia ha attraversato negli ultimi 50 anni ha reso fondamentali le cure palliative (CP), laddove le cure attive non siano più proporzionate.

La grande sfida delle cure palliative attuali e future sarà rappresentata dalle malattie croniche non oncologiche e in particolare dalle grandi insufficienze d'organo, assieme alle demenze.

Ultrasessantenni e ultraottantenni rappresentano una quota significativa degli oltre 45.000 pazienti in dialisi cronica in Italia e presentano maggiori comorbidità, una ridotta aspettativa e qualità della vita, maggior rischio di ospedalizzazione e morte intraospedaliera.

Ultrasessantenni e ultraottantenni rappresentano inoltre la maggior parte del 15% dei pazienti con uremia terminale che prosegue solo con la terapia conservativa senza avviare mai il trattamento sostitutivo.

L'interesse per le cure palliative in nefrologia è sorto diffusamente in tutto il mondo occidentale negli ultimi dieci anni; la sospensione della dialisi o il non avvio della stessa sono molto variabili nel mondo, con percentuali più elevate in America e Canada e più basse nel Sud dell'Europa.

La Società Italiana di Cure Palliative (SICP) ha condiviso con la Società Italiana di Nefrologia (SIN) e con la Società Italiana degli Infermieri di Area Nefrologica (SIAN), rispettivamente dieci e sei anni fa, un documento di consenso sulle cure palliative nell'insufficienza renale cronica.

Scopo di questo studio è fotografare la situazione attuale dell'utilizzo delle CP nelle nefrologie italiane.

**PAROLE CHIAVE:** cure palliative, nefrologia, insufficienza renale cronica, dialisi, survey

## Introduzione

La transizione demografica, epidemiologica e sociale cui stiamo assistendo anche in Italia negli ultimi 50 anni [1] richiede un approccio più olistico alla cura, non concentrato solamente sui sintomi fisici, ma anche sui bisogni psicologici, sociali e spirituali del paziente e della sua famiglia.

In questo contesto è emersa la necessità di condividere tra le diverse società scientifiche delle linee di indirizzo perché le cure attive siano applicate laddove proporzionate e, laddove non lo siano più, vengano intrapresi adeguati percorsi di cure palliative. La grande sfida delle cure palliative (CP) attuali e future sarà rappresentata dalle malattie croniche non oncologiche, e in particolare dalle grandi insufficienze d'organo assieme alle demenze.

Ultrasessantenni e ultraottantenni rappresentano una quota significativa degli oltre 45.000 pazienti in dialisi cronica in Italia e presentano maggiori comorbidità, una ridotta aspettativa di vita e una qualità della vita maggiormente compromessa [2]. Ultrasessantenni e ultraottantenni rappresentano inoltre la maggior parte del 15% dei pazienti con uremia terminale che prosegue solo con la terapia conservativa senza avviare mai il trattamento sostitutivo. In questi ultimi pazienti l'avvio della dialisi non è infatti correlato ad un aumento significativo della sopravvivenza ma, spesso, ad un peggioramento della qualità della vita e ad un maggior rischio di declino funzionale [2], ospedalizzazione e morte intraospedaliera [3, 4].

Il documento per una pianificazione delle scelte di cura nelle grandi insufficienze d'organo, pubblicato nel 2013, è il primo ad affrontare in Italia la questione dell'avviare o meno il trattamento dialitico; il *position paper* ha visto la partecipazione di numerose società scientifiche: Società Italiana Anestesia Analgesia Rianimazione Terapia Intensiva (SIAARTI), Italian Resuscitation Council (IRC), Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), Società Italiana Medicina Emergenza Urgenza (SIMEU), Società Italiana Cure Palliative (SICP), Società Italiana di Nefrologia (SIN), Associazione Nazionale Infermieri di Area Critica (ANIARTI), Società Italiana Medicina Generale (SIMG), Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) [5].

Quasi 10 anni fa, nel 2015, veniva invece pubblicato il documento condiviso esclusivamente tra la Società Italiana di Cure Palliative (SICP) e la Società Italiana di Nefrologia (SIN) "Le Cure Palliative nelle persone con malattia renale cronica avanzata" [6]. Il documento raccomanda un approccio palliativo per vari gruppi di pazienti quali quelli in terapia conservativa, quelli che sospendono la dialisi, quelli che arrivano alla fine della vita nonostante la dialisi, quelli che non intraprendono o non riprendono la dialisi dopo il trapianto. Il documento sottolinea l'importanza di una corretta valutazione prognostica per guidare le scelte terapeutiche.

Anche il documento di consenso nato sei anni fa dal confronto della SICP con la Società Italiana degli Infermieri di Area Nefrologica (SIAN) [7] si pone come obiettivo il miglioramento dell'accesso alle cure palliative ai pazienti affetti da malattie nefrologiche, sviluppando il ruolo degli infermieri.

In entrambi i documenti viene raccomandata una valutazione periodica dei pazienti, con strumenti specifici, come ad esempio il Charlson Comorbidity Index, il modello REIN, il modello Cohen e la "domanda sorprendente", per identificare quelli con un rischio di mortalità elevato e bisognosi di cure palliative.

Obiettivo del presente lavoro è di fotografare la situazione attuale dell'utilizzo delle cure palliative nelle nefrologie italiane attraverso una survey sottoposta agli infermieri di area nefrologica iscritti alla SIAN e ai colleghi nefrologi soci della SIN.

## Materiali e metodi

Una survey con domande a risposta multipla sul ricorso alle cure palliative è stata inviata a tutti i soci della Società Italiana di Nefrologia e agli infermieri di area nefrologica (SIAN) (vedi Appendice). La survey è stata a disposizione dei soci SIAN per la compilazione nei mesi di maggio e giugno 2024, mentre per i soci SIN nei mesi di luglio e agosto 2024. Le domande sono state inoltrate tramite un link creato con Google Forms (metodo Computer Assisted Web Interviewing).

I dati raccolti attraverso i due Google Forms sono stati esportati in Microsoft Excel ed analizzati con Microsoft Excel e SPSS27.

Le variabili categoriche oggetto dello studio sono riportate come frequenze assolute e percentuali. Il test del chi quadrato e la regressione logistica multivariata sono stati utilizzati per valutare le variabili significativamente correlate ( $p < 0,05$ ).

## Risultati

La Tabella 1 illustra i dati anagrafici e l'area di interesse degli intervistati. Hanno partecipato 302 persone provenienti da 19 regioni italiane, tra cui 133 infermieri (su 200 soci, 66,5%) e 169 medici (su 2465 soci, 6,9%).

La prevalenza dei medici, ovvero il 39,1%, appartiene alla fascia d'età  $>55$  anni, contro il 23,3% degli infermieri, la cui maggioranza, 57,1%, appartiene alla fascia d'età tra i 40 e 55 anni ( $p < 0,01$ ).

Riguardo alla distribuzione tra i due sessi, quasi l'87% degli infermieri è donna mentre tra i medici lo è il 58,6% ( $p < 0,01$ ).

Circa il 72% degli intervistati proviene dal Nord Italia (Friuli, Veneto, Emilia-Romagna, Lombardia, Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta), di cui più del 30% proviene dalla sola Lombardia; il restante 28% proviene dal Centro-Sud.

Per quanto riguarda l'interesse lavorativo l'85,7% degli infermieri si occupa di emodialisi, contro il 48,5% dei medici ( $p < 0,01$ ). Una percentuale elevata di medici, il 36,7%, si occupa invece di IRC avanzata.

La Tabella 2 riporta le frequenze assolute e percentuali delle risposte al sondaggio. Il 47,3% dei medici riferisce essere presente una collaborazione con la rete locale delle cure palliative sia per le consulenze che per la presa in carico, fatto che viene riportato con meno frequenza dagli infermieri (30,8%,  $p = 0,016$ ).

Analogamente i medici riportano, in aumento negli ultimi anni, un maggior numero di casi affidati alle cure palliative rispetto agli infermieri (46,7% vs 24,1%,  $p < 0,01$ ).

L'utilizzo di score prognostici all'avvio della dialisi è riferito solo dal 10,3% di intervistati; gli score di rilevazione dei bisogni di CP o di prognosi nelle dialisi di lungo corso sono utilizzati dall'11,6% degli intervistati; non sussistono differenze significative tra medici ed infermieri, tra Nord e Sud Italia.

La proposta di terapia conservativa massimale, come alternativa all'avvio della dialisi, viene dichiarata dai medici in misura di gran lunga superiore ( $p < 0,01$ ) a quanto riportato dagli infermieri, sia per quanto riguarda il follow-up nefrologico (56,2% vs 21,1%) che per la presa in carico condivisa con le cure palliative (26,6 vs 9,8%).

L'idea che la terapia dialitica possa essere sospesa nel fine vita e che possano essere attivate di conseguenza le cure palliative appartiene all'88,2% dei medici, a fronte invece di un 40,6% di infermieri che propongono di mantenere la dialisi il più a lungo possibile ( $p < 0,001$ ). Nel caso in cui

fossero i pazienti a fare richiesta di sospendere la dialisi è maggiore l'accordo tra medici ed infermieri che, rispettivamente nel 79,9% e nel 72,9% dei casi si dicono favorevoli e disposti ad attivare le cure palliative.

Nel confronto per aree geografiche, gli intervistati del Centro-Sud propongono di mantenere la dialisi nel fine vita con una frequenza due volte maggiore rispetto a quelli residenti nel Nord Italia (34,5% vs 17,4%,  $p = 0,01$ ).

Sulla PCC medici ed infermieri hanno risposto in maniera omogenea; il 51,3% degli intervistati riferisce che non viene effettuata presso il loro centro, mentre un 48,3% afferma che la PCC viene redatta e deposta in cartella.

La Tabella 3 descrive le differenze statisticamente significative nelle risposte date dagli intervistati del Nord e del Sud Italia a confronto; si evidenzia una differenza statisticamente significativa sia nella collaborazione con la rete locale di CP ( $p < 0,001$ ) che nel numero di casi di pazienti nefropatici non oncologici accolti in Hospice o inseriti in un percorso di CP ( $p < 0,001$ ), con il Sud che risulta svantaggiato.

La Tabella 4 riporta le variabili significativamente associate alla collaborazione con la rete locale di CP. Nei modelli di regressione logistica multivariata, le variabili che sono significativamente ( $p < 0,05$ ) e fortemente associate alla presenza di una collaborazione con la rete locale di CP sono l'offerta della terapia conservativa (OR: 3,69, IC95%: 1,9-7,18), la minore prosecuzione della dialisi nel fine vita (OR: 0,3, IC95%: 0,17-0,54) e la proposta della pianificazione condivisa delle cure (OR: 3,98, IC95%: 2,03-7,81). Con risposte omogenee tra medici ed infermieri, gli ostacoli maggiormente percepiti all'applicazione delle cure palliative nel paziente nefropatico sono innanzitutto la mancanza di strumenti e capacità comunicative (31,5%), la mancanza di formazione (22,8%), i pregiudizi della popolazione su fine vita e CP (18,9%) (Figura 1). Il 99% degli intervistati ritiene necessaria e utile la formazione in CP per il personale di area nefrologica (Figura 2).

		TOTALE n 302	%	INFERMIERI n 133	%	MEDICI n 169	%	p
<b>Età</b>	< 30	7	2,3%	5	3,8%	2	1,2%	$p < 0,01$
	> 55	97	32,1%	31	23,2%	66	39,1%	
	30- 39	65	21,5%	21	15,8%	44	26,0%	
	40-55	133	44,0%	76	57,1%	57	33,7%	
<b>Sesso</b>	M	87	28,8%	17	12,8%	70	41,4%	$p < 0,01$
	F	214	70,9%	115	86,5%	99	58,6%	
	NR	1	0,3%	1	0,8%	0	0,0%	
<b>Provenienza</b>	Abruzzo	13	4,3%	8	6,0%	5	3,0%	$p < 0,01$
	Basilicata	4	1,3%	3	2,3%	1	0,6%	
	Calabria	7	2,3%	6	4,5%	1	0,6%	
	Campania	9	3,0%	0	0,0%	9	5,3%	
	Emilia-Romagna	28	9,3%	16	12,0%	12	7,1%	
	Friuli-Venezia Giulia	11	3,6%	8	6,0%	3	1,8%	
	Lazio	9	3,0%	3	2,3%	6	3,6%	
	Liguria	4	1,3%	1	0,8%	3	1,8%	
	Lombardia	92	30,5%	50	37,6%	42	24,9%	
	Marche	4	1,3%	1	0,8%	3	1,8%	
	Piemonte	27	8,9%	6	4,5%	21	12,4%	
	Puglia	8	2,6%	0	0,0%	8	4,7%	
	Sardegna	3	1,0%	1	0,8%	2	1,2%	
	Sicilia	8	2,6%	1	0,8%	7	4,1%	
	Toscana	16	5,3%	4	3,0%	12	7,1%	
	Trentino-Alto Adige	8	2,6%	1	0,8%	7	4,1%	
	Umbria	3	1,0%	1	0,8%	2	1,2%	
	Valle d'Aosta	5	1,7%	3	2,3%	2	1,2%	
	Veneto	38	12,6%	19	14,3%	19	11,2%	
	NR	5	1,7%	1	0,8%	4	2,4%	
<b>Area di interesse</b>	HD	196	64,9%	114	85,7%	82	48,5%	$p < 0,01$
	DP	19	6,3%	7	5,3%	12	7,1%	
	IRC	70	23,2%	8	6,0%	62	36,7%	
	TX	17	5,6%	4	3,0%	13	7,7%	

**Tabella 1. Caratteristiche degli intervistati. NR: nessuna risposta; HD: emodialisi; DP: dialisi peritoneale; IRC: insufficienza renale cronica; TX: trapianto.**

	Totale n.302	Infermieri n. 133	Medici n.169	P			
<b>Consulenza/collaborazione con CP</b>							
Sì, solo per consulenze	62	20,5%	32	24,1%	30	17,8%	p=0,016
Sì, sia per consulenze che per presa in carico	121	40,1%	41	30,8%	80	47,3%	
No	118	39,1%	59	44,4%	59	34,9%	
Vuote	1	0,3%	1	0,8%			
<b>Casi di pazienti nefropatici non oncologici in Hospice o UCP-DOM</b>							
Sì, in aumento negli ultimi anni	111	36,8%	32	24,1%	79	46,7%	p<0,001
Sì, ma solo casi aneddotici	121	40,1%	54	40,6%	67	39,6%	
No	68	22,5%	45	33,8%	23	13,6%	
NR	2	0,7%	2	1,5%			
<b>Richiesta la sospensione HD per UCP-DOM o H</b>							
Sì, sempre	63	20,9%	15	11,3%	48	28,4%	
Sì, a volte	105	34,8%	41	30,8%	64	37,9%	
No	86	28,5%	40	30,1%	46	27,2%	
Non so	48	15,9%	37	27,8%	11	6,5%	
<b>Utilizzo score prognostici di sopravvivenza ad inizio HD</b>							
Sì	31	10,3%	9	6,8%	22	13,0%	
Solo in casi selezionati	69	22,8%	16	12,0%	53	31,4%	
No	201	66,6%	107	80,5%	94	55,6%	
NR	1	0,3%	1	0,8%			
<b>Utilizzo score prognostici in HD/rilevazione dei bisogni CP</b>							
Sì	35	11,6%	12	9,0%	23	13,6%	
Solo in casi selezionati	65	21,5%	21	15,8%	44	26,0%	
No	200	66,2%	98	73,7%	102	60,4%	
NR	2	0,7%	2	1,5%			
<b>Viene proposta la sola terapia conservativa</b>							
Non abitualmente	85	28,1%	67	50,4%	18	10,7%	p<0,001
Sì e prosegue il follow up nefrologico	123	40,7%	28	21,1%	95	56,2%	
Sì e inizia la gestione condivisa con le CP	58	19,2%	13	9,8%	45	26,6%	
Solo se il paziente lo chiede	36	11,9%	25	18,8%	11	6,5%	
<b>Ai pazienti dializzati in prossimità del fine vita...</b>							
la terapia dialitica viene mantenuta il più a lungo possibile	68	22,5%	54	40,6%	14	8,3%	p<0,001
riduzione/sospensione della dialisi e CP	221	73,2%	72	54,1%	149	88,2%	
riduzione/sospensione della dialisi e ricovero in ospedale	13	4,3%	7	5,3%	6	3,6%	
<b>Se i pazienti dializzati chiedono di sospendere il trattamento...</b>							
deve essere raggiunto un compromesso per proseguire	68	22,5%	34	25,6%	34	20,1%	
sospensione e CP	232	76,8%	97	72,9%	135	79,9%	
NR	2	0,7%	2	1,5%			
<b>PCC documentata per iscritto e inserita in cartella clinica</b>							
No	155	51,3%	75	56,4%	80	47,3%	
Sì	146	48,3%	57	42,9%	89	52,7%	
NR	1	0,3%	1	0,8%			

Tabella 2. Frequenze assolute e percentuali delle risposte. NR: nessuna risposta; CP: cure palliative; UCP-DOM: cure palliative domiciliari; HD: emodialisi; PCC: pianificazione condivisa delle cure; H: hospice.

	Nord n. 213	Sud n. 84	p
<b>Collaborazione con la rete locale di CP</b>			
No	57 (26,8)	59 (70,2)	p<0,001
Sia consulenze che presa in carico	104 (48,8)	15 (17,9)	
Solo consulenze	52 (24,2)	10 (11,9)	
<b>Casi di pazienti nefropatici non oncologici accolti in hospice/CP</b>			
No	36 (16,9)	32 (38,1)	p<0,001
Sì, in aumento negli ultimi anni	92 (43,2)	18 (21,4)	
Sì, ma solo casi aneddotici	85 (39,9)	34 (40,5)	
<b>Ai pazienti dializzati in prossimità del fine vita...</b>			
La terapia dialitica viene mantenuta il più a lungo possibile	37 (17,4)	29 (34,5)	p=0,01
riduzione/sospensione della dialisi e CP	168 (78,9)	50 (59,5)	
riduzione/sospensione della dialisi e ricovero in ospedale	8 (3,8)	5 (6)	

Tabella 3. Differenze statisticamente significative nelle risposte date dagli intervistati del Nord e del Sud Italia a confronto. Nord Italia: Valle d'Aosta, Piemonte, Liguria, Lombardia, Trentino-Alto Adige, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna; (%).

Collaborazione con la rete locale di CP			
	OR	IC 95%	p
<b>Terapia conservativa</b>	3,69	1,9 – 7,18	< 0,05
<b>Dialisi nel fine vita</b>	0,3	0,17 – 0,54	< 0,05
<b>PCC</b>	3,98	2,03 – 7,81	< 0,05

Tabella 4. Variabili significativamente associate alla collaborazione con la rete locale di CP. CP: cure palliative; PCC: pianificazione condivisa delle cure.

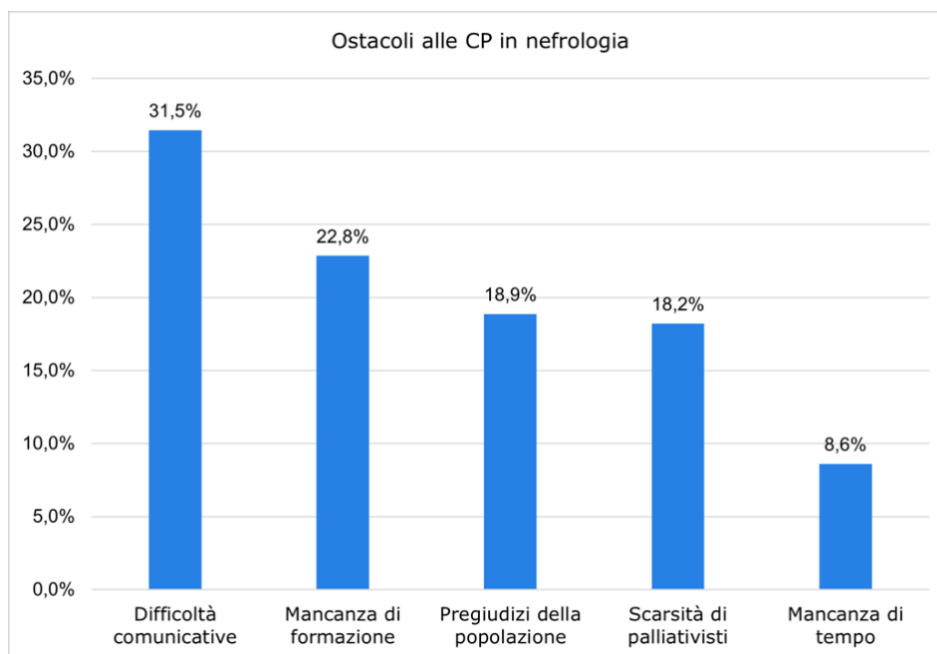


Figura 1. Frequenze delle risposte sulla percezione degli ostacoli all'applicazione delle CP nel paziente nefropatico.

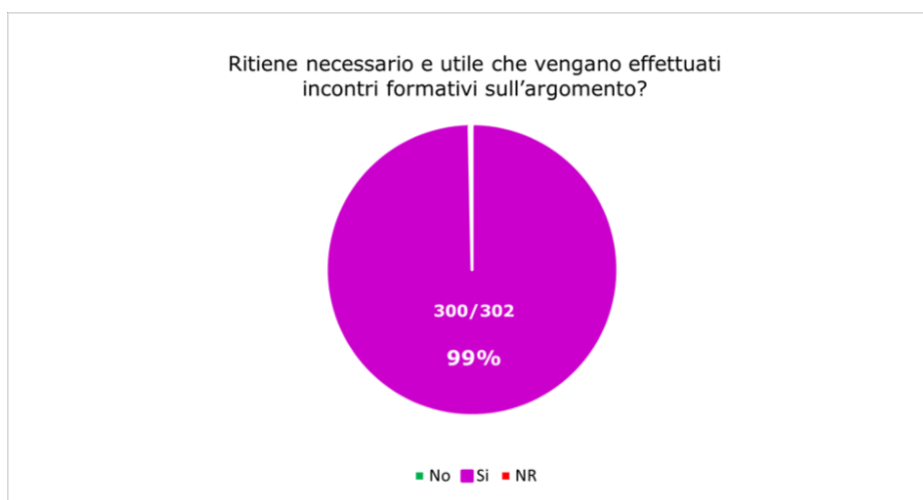


Figura 2. Frequenze delle risposte sulla necessità di formazione.

## Discussione

Questa è la prima survey italiana riguardante il ricorso alle CP nel paziente nefropatico. Il lavoro mette complessivamente in luce quanto, a distanza di un decennio dalla pubblicazione delle linee di indirizzo nazionali, sia ancora poco diffusa la collaborazione con le reti locali di CP e l'offerta di CP al paziente nefropatico.

L'interesse per le cure palliative in nefrologia è sorto diffusamente in tutto il mondo occidentale negli ultimi dieci anni; a livello globale sono state pubblicate altre survey con obiettivi non dissimili da questo lavoro, tenuto conto delle ovvie differenze territoriali e culturali.

La sospensione della dialisi è molto variabile nel mondo, più alta in America e Canada (12-26%) e più bassa in Europa (2-7%) e particolarmente nel Sud Italia [8]. Secondo i dati dei paesi ad alto reddito (Nord America, Europa occidentale e Oceania), fino al 30% dei pazienti adulti in dialisi attualmente muore per sospensione della dialisi [9].

Recentemente, nel 2024, è stato pubblicato il più ampio studio degli Stati Uniti sulla terapia conservativa, basato su survey sia cartacea che web-based distribuita a livello nazionale; hanno partecipato 203 persone di cui il 49,8% nefrologi e il 50,2% personale paramedico con esperienza in nefrologia. La maggior parte (70,3%) ha riferito che meno del 10% della loro attività è dedicata a pazienti che hanno rinunciato alla dialisi. La maggior parte dei professionisti ha riferito che lavorando con i pazienti che hanno deciso di non avviare la dialisi presta attenzione alla gestione dei sintomi (81,8%), all'utilizzo di strumenti di supporto al processo decisionale condiviso (66,3%) e al supporto psicologico (52,2%); percentuali in parte molto superiori a quelle rilevate dalla presente survey. La maggior parte degli operatori ha riferito che, in questo contesto, è solita collaborare con l'assistenza primaria (72,9%), le cure palliative (68,8%) e l'hospice (62,6%), percentuali anche in questo caso molto superiori a quelle emerse nella survey italiana [10].

Un altro studio osservazionale multicentrico e multinazionale descrive i modelli di terapia conservativa/palliativa renale in Australia, Nuova Zelanda e Regno Unito; attraverso un'indagine online, i ricercatori hanno mappato le strutture e le attività delle unità nefrologiche che offrono questo tipo di assistenza, evidenziando una notevole variabilità, nonostante la condivisione da parte degli intervistati delle priorità cliniche, incentrate sul benessere psicofisico del paziente. Lo studio ha rilevato che su 114 unità di nefrologia (con un tasso di risposta del 67%), il 66% ha un servizio dedicato con prevalenze diverse in Regno Unito (74%), Australia (58%) e Nuova Zelanda (67%) [11].

Uno studio europeo del 2015 pubblicato su *Nephrology Dialysis Transplantation* ha rilevato che pochi centri hanno protocolli specifici per la sospensione della dialisi, la terapia conservativa dell'IRC e le cure palliative simultanee in nefrologia: l'articolo, mediante una survey online, esplora le percezioni dei nefrologi, soci della Società Europea di Nefrologia (ERA-EDTA), circa la sospensione dalla dialisi e le cure palliative. Il sondaggio ha coinvolto 528 nefrologi provenienti da 45 paesi europei. Le interviste hanno evidenziato come i nefrologi dell'Est e del Sud Europa indichino la sospensione della dialisi con una frequenza inferiore rispettivamente del 42% e del 40% rispetto a quelli del Nord Europa. Nel complesso il 42% dei nefrologi ha riportato dei casi di sospensione della dialisi e solo una piccola percentuale (7%) ha riferito l'esistenza di protocolli locali. La maggior parte dei nefrologi ha dichiarato di non avere ricevuto adeguata formazione sulle cure palliative durante la propria carriera [12].

L'Italia è tra i paesi dove, secondo i dati dello studio internazionale DOPPS (The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), la sospensione della dialisi avviene meno frequentemente; sono emerse però due esperienze significative di collaborazione con le CP locali: una presso l'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) di Trento, l'altra presso l'Ospedale San Carlo di Milano in collaborazione con Vidas [13, 14].

Non a caso questi due progetti sono stati realizzati in due regioni del Nord Italia: nella presente survey, infatti, sono emerse differenze significative tra il Nord e il Centro-Sud, con il Sud che appare penalizzato.

Queste discrepanze portano alla luce la disparità di accesso alle CP lungo tutto il territorio nazionale, le differenze culturali o la minore consapevolezza delle alternative terapeutiche, conservative o

palliative, nelle aree del Sud del paese [15]. Per questo le esperienze locali virtuose come quelle dei colleghi di Trento o Milano, dovrebbero essere condivise ed allargate anche al resto dell'Italia mediante l'istituzione di un gruppo di lavoro specifico all'interno della SIN e della SICP rispettivamente, che promuova l'adesione di rappresentanti da tutte le regioni italiane.

Nella nostra survey anche il confronto tra medici ed infermieri ha messo in luce alcune criticità: le diversità anagrafiche riscontrate tra medici ed infermieri sono coerenti con la realtà lavorativa delle nefrologie italiane; la differente distribuzione di sesso ed età tra le due categorie professionali è ampiamente sovrapponibile ai dati riportati dal Ministero della Salute [16]; per quanto riguarda le aree di interesse però, in emodialisi, la maggior parte del lavoro di assistenza diretta al paziente è di competenza infermieristica, mentre è ancora scarso il coinvolgimento infermieristico nei percorsi pre-dialisi. I differenti risultati delle interviste lasciano presupporre da un lato che i medici partecipanti sovrastimino la loro reale competenza e familiarità con le cure palliative in nefrologia perché personalmente interessati all'implementazione delle stesse, dall'altro che gli infermieri siano ancora maggiormente legati al concetto della dialisi come terapia "salva vita" e faticino a sospenderla per scarsa informazione e formazione sulla stima della prognosi e sui riferimenti normativi; infine, i dati potrebbero lasciar presupporre una mancata condivisione dei percorsi assistenziali nel fine vita tra medici ed infermieri, sottolineando dunque la necessità di una formazione omogenea per quanto riguarda la definizione dei percorsi di assistenza al malato, valorizzando poi nella pratica le specifiche competenze.

I dati della nostra survey evidenziano nel complesso uno scarso utilizzo di score prognostici e questionari validati per la rilevazione dei bisogni di CP, sia all'avvio del trattamento emodialitico sia nel trattamento cronico e nella gestione del fine vita, nonostante le indicazioni delle linee guida nazionali e nonostante l'evidenza della forte predittività di morte a 12 mesi di strumenti come la domanda sorprendente, la scala di Karnofsky e l'indice di Charlson [17].

Circa il 50% dei medici e degli infermieri italiani dichiara di non effettuare la PCC, mentre l'altro 50% afferma di documentarla in cartella. Tuttavia, si sospetta una sovrastima dei dati reali, poiché non è sempre chiaro che la pianificazione debba essere un documento appositamente creato, redatto e firmato dal medico assieme al paziente e all'eventuale suo fiduciario, così come indicato dalla legge 219/2017 [18].

Il bisogno formativo appare urgente nel contesto italiano, dove le difficoltà comunicative del personale sanitario, la mancanza di formazione e i pregiudizi della popolazione verso il fine vita sono riferiti come gli ostacoli principali all'applicazione delle CP nel paziente nefropatico: il 99% degli intervistati ritiene necessario e utile fare incontri formativi sull'argomento.

Tra i bisogni formativi impellenti emergono la necessità di acquisire prima di tutto buone capacità comunicative, dato che dovrebbe esortare la SIN e la SIAN a proporre corsi specifici sulla comunicazione difficile che aiutino il personale a familiarizzare con protocolli come lo SPIKES (Setting, Perception, Invitation, Knowledge, Emotions, Summary) ed i modelli di *serious illness conversation*, validandone un modello in italiano appositamente creato per pazienti nefropatici.

Un lavoro americano del 2020, condotto presso la Vanderbilt University Medical Center, Tennessee, ha descritto come un intervento educativo che includa la didattica frontale, la lettura di articoli ed il confronto con degli specialisti in cure palliative, abbia reso gli specializzandi in nefrologia maggiormente preparati alle conversazioni sul fine vita e in grado di identificare i pazienti appropriati [19].

Il nostro studio non ha preso in considerazione il punto di vista dei pazienti, ma recentemente, nel 2023, un'indagine condotta tra il 2015 ed il 2018 su 933 pazienti delle aree metropolitane di Seattle, Washington e Nashville ha descritto una discrepanza tra i valori espressi dai pazienti, orientati verso

il comfort e le CP e l'assistenza realmente ricevuta nel fine vita, mettendo in luce una prevalenza di cure aggressive volte al prolungamento della vita, indipendentemente dai valori del paziente; anche questi autori giungono alla conclusione che sia primariamente importante migliorare la comunicazione attraverso la formazione [20].

La survey descritta in questo lavoro presenta alcuni limiti: essendo basata su interviste strutturate, web-based e anonime, i dati riguardanti la sospensione delle dialisi ed i casi condivisi con le CP sono solo riferiti e quindi verosimili, ma non oggettivi; gli intervistati che hanno partecipato alla survey potrebbero essere quelli più sensibili all'argomento pertanto potrebbero aver sopravvalutato alcune pratiche virtuose come la PCC o la presa in carico condivisa con le CP; la netta prevalenza dei partecipanti del Nord, soprattutto della Lombardia, può aver influito sui risultati, considerato che le CP sono maggiormente sviluppate proprio nel Nord Italia ed in particolare in Lombardia [21].

Nel nostro studio appare molto chiaro che la collaborazione con la rete locale di CP è fortemente associata alla possibilità di offrire la terapia conservativa massimale, la PCC e di sospendere l'emodialisi nel fine vita, con ripercussioni positive non solo sulla qualità di vita dei pazienti, ma anche con un cospicuo risparmio di risorse in accordo con il principio etico di equità distributiva.

## Conclusioni

Dai dati di questa prima ed unica survey italiana sull'utilizzo delle CP in nefrologia, emerge una chiara discrepanza tra quanto raccomandato dai documenti di consenso nazionali e quanto realmente praticato a livello clinico; diversi approcci ed orientamenti sono presenti sia nel confronto tra medici ed infermieri che tra professionisti del Nord e del Sud d'Italia. I risultati di questa survey nazionale ed i bisogni formativi emersi devono stimolare le società scientifiche coinvolte, la SIN, la SIAN e la SICP a creare percorsi formativi interprofessionali e gruppi di lavoro inter-societari su scala nazionale, nell'interesse di tutti i pazienti nefropatici.

## BIBLIOGRAFIA

1. Istat, 2024. "Previsioni della popolazione residente e delle famiglie – base 1.1.2023". [https://www.istat.it/wp-content/uploads/2024/07/Previsioni-popolazione-famiglie\\_2023.pdf](https://www.istat.it/wp-content/uploads/2024/07/Previsioni-popolazione-famiglie_2023.pdf) (ultimo accesso il 16/6/2025).
2. M Nordio, A Limido, M Postorino; Italian Dialysis and Transplantation Registry. Present and future of kidney replacement therapy in Italy: the perspective from Italian Dialysis and Transplantation Registry (IDTR). *J Nephrol.* 2020 Dec;33(6):1195-1200. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00750-z>.
3. Hussain JA, Mooney A, Russon L. Comparison of survival analysis and palliative care involvement in patients aged over 70 years choosing conservative management or renal replacement therapy in advanced chronic kidney disease. *Palliat Med.* 2013 Oct;27(9):829-39. <https://doi.org/10.1177/0269216313484380>.
4. Shahid M, Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C, Warwicker P, Greenwood R, et al. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 May;26(5):1608-14. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq630>.
5. SIAARTI. Grandi Insufficienze d'organo "end stage": Cure intensive o cure palliative? Documento condiviso per la Pianificazione delle scelte di cura. Milano: SIAARTI; 2013.
6. Bergia R, Brunori G, Lombardi F, Formica M, Sangalli L, Ritossa C, et al. Le Cure Palliative nelle persone con malattia renale cronica avanzata, Documento condiviso SICP-SIN. Milano: SICP-SIN; 2015.
7. Pegoraro M, Dente C, Sgreccia M, Penco I, Marson R, Prandi C, et al. SICP-SIAN Documento di consenso SICP-SIAN. 2019.
8. Jassal SV, Larkina M, Jager KJ, Murtagh FEM, O'Hare AM, Hanafusa N, et al. international variation in dialysis discontinuation in patients with advanced kidney disease. 2020 Aug;192(35):E995-E1002. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191631>.
9. Chen JHC, Lim WH, Howson P. Changing landscape of dialysis withdrawal in patients with kidney failure: Implications for clinical practice. *Nephrology (Carlton).* 2022 Jul;27(7):551-565. <https://doi.org/10.1111/nep.14032>.
10. Chotivatanapong J, Prince DK, Davison SN, Kestenbaum BR, Oestreich T, Wong SPY. A National Survey of Conservative Kidney Management Practices for Patients Who Forgo RRT. 2024; 5:363-69. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000367>.
11. Marsh S, Varghese A, Snead CM, Hole BD, O'Hara DV, Agarwal N, et al. A Multinational, Multicenter Study Mapping Models of Kidney Supportive Care Practice. *Kidney Int Rep.* 2024; 9:2198-2208. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.04.055>.
12. Van Biesen W, van de Luijngaarden MWM, Brown EA, Michel JP, van Munster BC, Jager KJ, et al. Nephrologists' perceptions regarding dialysis withdrawal and palliative care in Europe: lessons from a European Renal st Practice survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30:1951-58. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv284>.
13. Zarantonello D, Abati C, Laudon A, Destro M, Valente F, Fozzer MC, et al. Sospensione della dialisi e gestione condivisa del fine vita tra nefrologia e cure palliative: la nostra esperienza triennale. *G Ital Nefrol.* 2022.
14. Recchia A, Casazza R, Cozzolino M, Rizzi B, Pinerolo de Septis MC. Kidney supportive care for advanced chronic and end-stage kidney disease: a retrospective cohort study. *J Nephrol.* 2024; 37:661-669. <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01879-3>.
15. Osservatorio di Salutequità, 2023. "Cure palliative e terapia del dolore a macchia di leopardo: forti disuguaglianze nord-sud". <https://salutequita.it/cure-palliative-e-terapia-del-dolore-a-macchia-di-leopardo-forti-disuguaglianze-nord-sud/> (ultimo accesso il 16/6/2025).
16. Ministero della Salute. Personale delle A.S.L. e degli Istituti di ricovero pubblici ed equiparati. Anno 2022.
17. An der Willik EM, Meuleman Y, Prantl K, van Rijn G, Bos WJ, van Ittersum FJ, et al. Patient-reported outcome measures: selection of a valid questionnaire for routine symptom assessment in patients with advanced chronic kidney disease – a four-phase mixed methods study. *BMC Nephrol.* 2019 Sep;20(1):344. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1521-9>.
18. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Legge 22 dicembre 2017, n.219.
19. Nair D, El-Sourady M, Bonnet K, Schlundt DG, Fanning JB, Karlekar MB. Barriers and Facilitators to Discussing Goals of Care among Nephrology Trainees: A Qualitative Analysis and Novel Educational Intervention. *J Palliat Med.* 2020;23(8):1045-51. <https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0570>.
20. Wong SPY, Prince DK, Kurella Tamura M, Hall YN, Butler CR, Engelberg RA, et al. Value placed on comfort vs life prolongation among patients treated with maintenance dialysis. *JAMA Intern Med.* 2023;183(5):462-69. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0265>.
21. Corli O, Pizzuto M, Chiaruttini MV, Nobili A, Fortini G, Fortino I, et al. Palliative Care in Lombardy Region: analysis of the care offer in 2019. *Recenti Prog Med.* 2022 Nov;113(11):654-68. <https://doi.org/10.1701/3907.38893>.

## The eGFR Slope After Starting Therapy with Empagliflozin in a Cohort of Patients with Diabetes and Stage 3 CKD: Is It Really an Issue? TEMPORALE Real-World Study

### Articoli originali

Maria Elena Malighetti<sup>1</sup>, Antonio Belviso<sup>2</sup>, Diana Donini<sup>3</sup>, Paolo Erpoli<sup>4</sup>, Marco Laneri<sup>5</sup>, Laura Molteni<sup>6</sup>, Eva Palmieri<sup>7</sup>, Giovanni Saccà<sup>8</sup>, Roberta Serra<sup>9</sup>

1 Casa di Cura Ambrosiana, Cesano Boscone (MI), Italy

2 Ambulatorio di diabetologia ASST Lecco, Lecco, Italy

3 Casa di Cura San Clemente, Fondazione Teresa Camplani (MN), Italy

4 SD Malattie Endocrine- Diabetologia ASST Valle Olona (VA), Italy

5 Clinica San Carlo, Paderno Dugnano (MI), Italy

6 Centro Ambulatoriale di Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche Ospedale di Erba (CO), Italy

7 UO di Medicina, Ospedale Saronno (VA), Italy

8 Ambulatorio di Diabetologia SC Medicina Interna, Ospedale di Melegnano (MI), Italy

9 Fondazione Giuseppina Brunenghi ONLUS, ASST Castelleone (CR), Italy



Dr. Maria Elena Malighetti

#### Corresponding author:

Dr. Maria Elena Malighetti

Casa di Cura Ambrosiana

Piazza Moneta, n°1

20090, Cesano Boscone (MI), Italy

Tel: 3474243484

E-mail: mariaelena.malighetti@gmail.com

#### ABSTRACT

**Introduction.** Chronic kidney disease (CKD) is a major complication in type 2 diabetes (T2D), leading to increased cardiovascular risk. Empagliflozin, a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i), has shown cardiorenal benefits in clinical trials, but real-world data in patients with moderate CKD are limited.

**Objectives.** To retrospectively evaluate changes in estimated glomerular filtration rate (eGFR) following empagliflozin initiation in T2D patients with CKD (KDIGO 3A and 3B stages), focusing on the occurrence and impact of early eGFR decline (“dip”) and associated metabolic outcomes and cardiovascular risk factors.

**Methods.** This multicenter study included adult T2D patients with eGFR 30–60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> who started empagliflozin between October 2023 and April 2024. Clinical parameters were collected at baseline, 1 month, and 6 months. Subgroup analyses were conducted by CKD stage and eGFR dip status (>10% decline at 1 month).

**Results.** Among 166 patients, 21.6% experienced an eGFR dip. Overall, eGFR increased by 2.75 mL/min/1.73m<sup>2</sup> at 6 months ( $p < 0.0001$ ), with more pronounced improvement in non-dippers and CKD 3A patients. In dippers, eGFR partially recovered. HbA1c decreased by ~4 mmol/mol (despite use of concomitant glucose-lowering drugs decreased at empagliflozin initiation), weight by ~2 kg, and systolic blood pressure by ~4 mmHg. Empagliflozin discontinuation occurred in 4.2% of patients, mainly due to genitourinary infections.

**Discussion.** Empagliflozin was associated with stabilization or improvement in renal function and modest metabolic benefits in T2D patients with CKD stage 3. The eGFR dip was infrequent and transient, supporting the continued use of empagliflozin in this population in real-world settings.

**KEYWORDS:** type 2 diabetes, CKD, empagliflozin, eGRF dip, real-world

## Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a pathological condition secondary to the loss of kidney function and is characterized by a slow and progressive evolution, with a reduction in estimated glomerular filtration rate (eGFR) and/or the appearance of albuminuria. CKD affects approximately 800 million people worldwide and it is associated with an increased risk of cardiovascular disease and mortality [1–3].

Cardiorenal complications are the main cause of mortality in patients with type 2 diabetes (T2D): the presence of shared cardiovascular risk factors, as well as the well-known neurohormonal activation, inflammation, and oxidative stress, may be part of the pathophysiology that explains this complex triad [4].

The management of CKD is complex due to the multifactorial nature of the disease and, in general, the aim of care is slowing its progression to avoid dialysis or kidney transplantation, responsible for a dramatic impact on quality of life, morbidity and mortality, as well as on the costs associated with renal replacement therapy [5, 6].

CKD, including its progression to end-stage renal disease, is independently associated with an increased risk of death, cardiovascular events, and hospitalization [7].

While CKD is generally considered progressive and irreversible, new evidence suggests that sodium glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) can slow or even potentially reverse certain aspects of CKD, particularly in patients with T2D [8–13].

These medications can reduce albuminuria, a key indicator of kidney damage, and improve overall kidney function. In particular, SGLT2i represent a new effective treatment option for kidney disease in patients with T2D, and its use is recommended in patients with diabetic and non-diabetic nephropathy, up to a GFR of 20 ml/min for the effect on albuminuria and the slowing of the decline in renal function [14–17].

Empagliflozin is currently regarded as one of the SGLT2 inhibitors with the most extensive evidence supporting its cardiovascular benefits, especially in lowering the risk of cardiovascular death and hospitalization due to heart failure [18, 19]. It is indicated as an adjunct to diet and exercise for the treatment of type 2 diabetes in adults and children aged 10 years and older. It can be used as monotherapy when glycemic control is inadequate and metformin is not suitable due to intolerance, or in combination with other glucose-lowering agents. It is also indicated in adults for the treatment of symptomatic chronic heart failure and for the treatment of CKD [19]. Indeed, in phase III clinical studies, empagliflozin has determined a significant reduction in the onset or worsening of kidney disease and in the relative risk of increased albuminuria compared to placebo. Therefore, the use of empagliflozin was associated with a slower progression of renal disease compared to placebo, when added to standard care. Empagliflozin was also associated with a significantly lower risk of clinically relevant renal events [19].

In addition, in a post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME clinical trial, patients were divided into three groups based on the change in eGFR from baseline at four week; empagliflozin demonstrated that the decrease in eGFR, also called “eGFR dip”, which occurs soon after the start of treatment and which has often raised concerns in clinical practice as it may predispose patients to acute kidney injury, is indeed transient and did not have a significant impact on the treatment effect of empagliflozin on cardiovascular death, hospitalization for heart failure and renal disease. Even in T2D patients with more advanced renal disease and/or on diuretic therapy, despite being more likely to have a decrease in eGFR greater than 10% following treatment with empagliflozin,

the reduction in cardiovascular and renal outcomes was not altered, supporting the treatment [20]. In the EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin) trial, empagliflozin reduced cardiorenal outcomes by 28% in a diverse population of over 6,000 patients with CKD, of whom over 50% without T2D [21]. Data on chronic eGFR slopes were consistent with a benefit at any eGFR or urinary albumin:creatinine ratio level, potentially delaying kidney replacement therapy by 2-27 years, depending on baseline eGFR [21].

Following pivotal trials, it is important to assess transferability of results in the real world. Therefore, we conducted an observational study to assess slopes of eGFR levels after 1 and 6 months from the first prescription of empagliflozin in our patients. A cohort of adult T2D patients with stage 3 CKD according to KDIGO definitions was identified [2]. Clinical outcomes and modifications in type 2 diabetes therapy under routine clinical practice were also evaluated. The analysis was conducted not only on the overall population of patients treated with empagliflozin during the study period, but also with a focus on two distinct stages of CKD (stage 3A and 3B, as defined by KDIGO), and based on the presence of an “eGFR dip” (defined as a reduction in eGFR greater than 10% after initiating empagliflozin therapy).

## Methods

This was a multicenter, retrospective, observational, pre-post cohort study conducted in 9 Italian diabetes outpatient clinics operating in the context of the national health system.

Eligibility criteria were: age  $\geq 18$  years; T2D diagnosis; eGFR values ranging between 30 and 60 ml/min (corresponding to KDIGO stage 3 CKD, measured and confirmed after a minimum of 3 months; and first prescription of empagliflozin between October 2023 and April 2024; signature of informed consent for authorizing the use of retrospective data according to Italian regulations.

The decision to start treatment with empagliflozin was based on clinical judgment and was independent of the subsequent decision to include patients in the retrospective study.

Diagnosis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) or type 1 diabetes, active neoplasms or treatment for malignant neoplasms in the previous 5 years, previous SGLT2i treatment, and lack of signed informed consent represented exclusion criteria.

All eligible patients were consecutively identified in the electronic medical records (EMRs) of each participating center. Patient data were extracted from EMRs.

Baseline was represented by the date of the first prescription of empagliflozin. Baseline data collected included: age, sex, ethnicity, duration of T2D, eGFR, glycated haemoglobin (HbA1c), body weight, body mass index (BMI), blood pressure, lipid profile, presence of comorbidities, glucose-lowering and antihypertensive therapy before and at the start of empagliflozin.

In terms of follow-up data, information on therapy discontinuation and eGFR was collected after 1 and 6 months. After 6 months, BMI, HbA1c, blood pressure, and changes in glucose-lowering therapy were also collected.

eGFR was calculated using the CKD-EPI formula (version 2021). According to KDIGO guidelines, CKD 3A was defined as eGFR values between 45 and 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, while CKD 3B was defined as eGFR values between 30 and 44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

### Statistical methods

Due to the observational nature of this study, all patients meeting the inclusion criteria in the study period were considered, and no formal sample size calculation was performed.

The primary endpoint was represented by eGFR levels after 1 and 6 months of treatment with empagliflozin, administered according to clinical practice.

Secondary endpoints included: discontinuation of treatment with empagliflozin after 1 and 6 months from the start of therapy and reasons for discontinuation, changes from baseline to 6 months in the mean levels of creatinine, HbA1c, BMI, body weight, systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, and changes in the likelihood of being treated with specific pharmacological classes of glucose-lowering drugs from baseline to 6 months.

Descriptive data were reported as mean and standard deviation in case of continuous variables, or proportions in case of categorical variables.

Paired t-test derived from linear mixed models for repeated measurements was applied for within-group pre-post comparisons. Results were expressed as estimated mean or estimated mean difference from T0 with their 95% confidence interval (95% CI). Proportions of patients treated with specific pharmacological classes were evaluated using mixed effects models. The results were expressed as probability of being treated and as Odds Ratio (OR) with relative 95%CI, expressing the likelihood of being treated after 6 months from the start of empagliflozin as compared to baseline.

Pre-post comparisons were performed on the overall population and in different predefined subgroups representing different renal impairment profiles:

- dippers (i.e. patients with at least 10% eGFR levels reduction after 1 month from the first prescription of empagliflozin)
- non-dippers
- CKD 3A stage
- CKD 3B stage
- dippers within CKD 3A stage
- non-dippers within CKD 3A stage
- dippers within CKD 3B stage
- non-dippers within CKD 3B stage

The primary analysis regarded the population overall and by dip phenomenon. Secondary exploratory analyses were focused on the other pre-defined subgroups.

## Results

Overall, 166 subjects were identified, all starting empagliflozin between October 2023 and April 2024. All patients were treated with 10 mg according to the Summary of Product Characteristics.

Baseline patient characteristics, overall and by pre-defined subgroups, are reported in Table 1. Dippers were 35 (21.1% of cases with data available). Compared to non-dippers, dippers were more often female and had a higher prevalence of hypertension. Furthermore, higher proportions of dippers vs. non-dippers were treated with ACEi or diuretics (Table 1).

Overall, 96 subjects (57.8% of those with available data) had CKD stage 3A, while 70 (42.2%) had CKD stage 3B at baseline. Compared to individuals with CKD 3A, those with CKD 3B were older on average and showed a higher use of ACE inhibitors (Supplementary Table 1).

Mean estimated eGFR significantly improved by 2.75 ml/min/1.73m<sup>2</sup> from baseline to 6 months in the overall population (p < 0.0001) (Table 2).

In the dippers' subgroup, eGFR levels decreased from 45.2 to 37.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> in the first month (p<0.0001), but then increased to 42.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> after 6 months (Table 2) (p = 0.04).

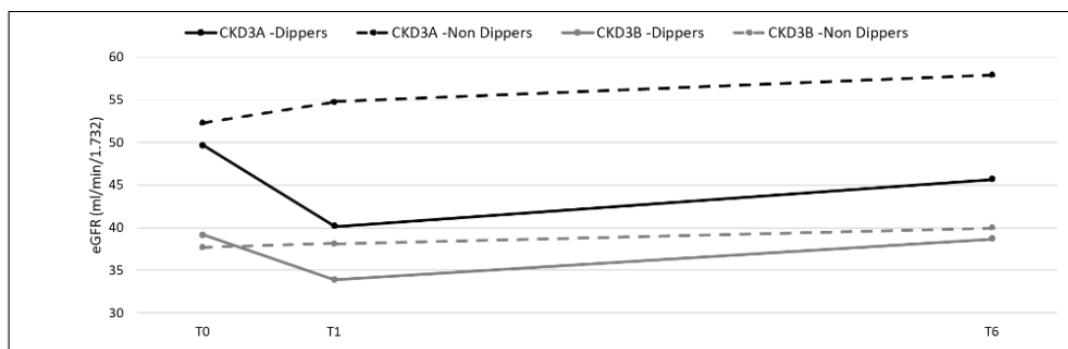
In the non-dippers' subgroup, eGFR levels increase was statistically significant both at 1 month (from 46.2 to 47.8; +1.62 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; p = 0.001) and at 6 months (from 46.2 to 50.5; +4.26 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; p < 0.0001) (Table 2).

In CKD 3A group eGFR levels significantly increased by 3.6 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> after 6 months of treatment with empagliflozin (p < 0.0001), while no significant changes were documented in CKD 3B group (p = 0.30) (Supplementary Table 2).

Among patients in the CKD 3A group, 20 out of 96 (20.8%) were classified as dippers, compared with 15 out of 70 (21.4%) in the CKD 3B group. Considering the dippers group, eGFR declined by 9.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> in CKD 3A (starting from estimated baseline levels of 49.7) and by 5.3 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> in CKD 3B (starting from estimated baseline levels of 39.2) after 1 month. In both groups eGFR levels showed a partial recovery at 6 month (Figure 1). No episode of acute kidney injury occurred. Small but consistent benefits were found in terms of metabolic control: HbA1c was reduced by about 3-4 mmol/mol in all subgroups (Table 2 and Supplementary Table 2). These results were obtained in spite of the likelihood of being treated with any glucose-lowering drugs was reduced by 58% (OR = 0.42; 95%CI 0.29-0.63) (Supplementary Table 3). In more details, significant reductions in the concomitant use of metformin and sulphonylureas were documented. Trends of reduction in the prevalence of use of DPP-IVi and basal insulin was also reported. Use of GLP-1 RA was unchanged. Other classes were prescribed in less than 10% of patients before starting empagliflozin and varied marginally (Supplementary Table 3).

Regarding cardiovascular risk factors, BMI, SBP, and DBP markedly decreased after 6 months of treatment with empagliflozin, although statistical significance was not always reached due to small size of the sample. The only exception was the CKD 3B group where BMI and blood pressure were unchanged after 6 months (Table 2 and Supplementary Table 2).

Patients who discontinued empagliflozin after 1 month were 3, all for genitourinary infections. After 6 months, 4 additional patients discontinued (2 for genitourinary infections, 1 for poor compliance, 1 for hospitalization). Overall, the incidence rate of treatment discontinuation for genitourinary infections was 0.15 patient-months.



Visit	CKD3A + DIPPERS (N=20)			CKD3A - NON DIPPERS (N=74)			CKD3B + DIPPERS (N=15)			CKD3B - NON DIPPERS (N=53)		
	Estimated mean levels (95%CI)	Estimated mean difference from T0 and 95% CI	p-value*	Estimated mean levels (95%CI)	Estimated mean difference from T0 and 95% CI	p-value*	Estimated mean levels (95%CI)	Estimated mean difference from T0 and 95% CI	p-value*	Estimated mean levels (95%CI)	Estimated mean difference from T0 and 95% CI	p-value*
T0	49.70 (47.69;51.71)			52.31 (51.27;53.36)			39.20 (37.04;41.36)			37.71 (36.57;38.86)		
T1	40.23 (36.53;43.93)	-9.47 (-12.31;-6.63)	<b>&lt;.0001</b>	54.76 (52.84;56.69)	2.45 (0.98;3.93)	<b>0.001</b>	33.92 (31.02;36.82)	-5.28 (-7.13;-3.43)	<b>&lt;.0001</b>	38.18 (36.63;39.72)	0.46 (-0.52;1.45)	0.35
T6	45.72 (41.12;50.33)	-3.98 (-7.71;-0.24)	<b>0.04</b>	57.94 (55.48;60.42)	5.63 (3.59;7.67)	<b>&lt;.0001</b>	38.73 (35.05;42.42)	-0.47 (-3.04;2.10)	0.72	40.02 (38.11;41.94)	2.31 (1.01;3.61)	<b>0.001</b>

\*Paired t-test derived from linear mixed models for repeated measurements. Statistically significant p-values (p<0.05) are in bold.

Figure 1. Trend of eGFR after 1 and 6 months of therapy with empagliflozin in T2D patients according to CKD class and presence of eGFR dip.

	Overall	Dippers	Non-dippers	p-value
N	166	35	127	
Age (years)	72.6 ± 9.5	74.2 ± 7.8	72.2 ± 10.0	0.29
Sex (%):				
Men	99 (59.6)	14 (40.0)	82 (64.6)	<b>0.009</b>
Women	67 (40.4)	21 (60.0)	45 (35.4)	
Ethnicity (%):				
Caucasian	163 (98.2)	35 (100.0)	124 (97.6)	0.36
Afro-american	3 (1.8)	0 (0.0)	3 (2.4)	
T2D duration (years)	12.1 ± 9.3	14.8 ± 10.2	11.4 ± 8.9	0.05
At least 1 glucose-lowering drug (except empagliflozin) (%)	117 (70.5)	30 (85.7)	83 (65.4)	<b>0.02</b>
Median [min-max] number of glucose-lowering drugs prescribed (N)	1 [0-4]	1 [0-2]	1 [0-4]	0.18
Treated with (%):				
Diet Only	49 (29.5)	5 (14.3)	44 (34.6)	0.05
Oral Agents and/or GLP1	84 (50.6)	20 (57.1)	62 (48.8)	
Insulin	12 (7.2)	5 (14.3)	6 (4.7)	
Both	21 (12.7)	5 (14.3)	15 (11.8)	
Hypertension (%)	138 (83.1)	33 (94.3)	101 (79.5)	<b>0.04</b>
At least 1 antihypertensive drug (%)	89 (53.6)	25 (71.4)	61 (48.0)	<b>0.01</b>
Median [min-max] number of antihypertensive agents prescribed (N)	1 [0-5]	2 [0-5]	0 [0-5]	<b>0.006</b>
Treated with (%):				
ACEi	33 (19.9)	12 (34.3)	20 (15.7)	<b>0.01</b>
ARBs	40 (24.1)	8 (22.9)	30 (23.6)	0.92
Beta-blockers	37 (22.3)	11 (31.4)	24 (18.9)	0.11
Ca-antagonists	38 (22.9)	12 (34.3)	24 (18.9)	0.05
Diuretics	49 (29.5)	17 (48.6)	29 (22.8)	<b>0.003</b>
Alpha-blockers	5 (3.0)	2 (5.7)	3 (2.4)	0.31
Others	16 (9.6)	4 (11.4)	12 (9.4)	0.73
Dyslipidemia (%)	107 (64.5)	23 (65.7)	81 (63.8)	0.83
Total cholesterol (mg/dl)	163.4 ± 41.7	158.5 ± 35.1	165.8 ± 43.6	0.43
LDL-cholesterol (mg/dl)	85.2 ± 36.3	82.8 ± 32.6	86.7 ± 37.7	0.62
HDL-cholesterol (mg/dl)	47.4±12.1	49.3±13.1	47.0±11.8	0.38
Triglycerides (mg/dl)	150.4±90.8	135.9±57.9	155.0±99.2	0.32
Heart failure (%)	40 (24.1)	10 (28.6)	30 (23.6)	0.55

**Table 1. Baseline characteristics.** Data are mean and standard deviation, median and min-max values, or frequency and proportion. \*T-test or Mann-Whitney U-test (continuous variables) or chi-square test (categorical variables).

## Discussion

Consistently with clinical trials, this real-world study confirms that empagliflozin treatment in patients with T2D and stage 3 CKD is associated with a stabilization or even improvement of eGFR over six months of follow-up. eGFR dip phenomenon regards about one fifth of patients attending Italian diabetes clinics, but renal function tends to recover and improve over time, according to findings deriving from trials such as EMPA-REG OUTCOME and EMPA-KIDNEY [10, 13, 19]. In our centers, empagliflozin was associated with a significant increase in eGFR mean levels of 2.75 l/min/1.73 m<sup>2</sup> after 6 months. The analysis also documented that:

- the dip phenomenon was transient; after 6 months, even in these patients eGFR levels were higher than after 1 month of therapy.
- the eGFR dip was similarly frequent in the CKD 3A (21.3%) and in CKD 3B (22.1%).
- eGFR trend was similar after 6 months in the 3A and 3B KDIGO classes, despite the different mean levels recorded at baseline and at follow-up.
- eGFR trend of dippers and non-dippers was dissimilar in the two CKD classes: after 6 months, eGFR values in dippers returned to baseline levels and were similar to those of non-dippers in the CKD 3B

subgroup, whereas they remained lower than baseline and markedly lower than non-dippers in the CKD 3A subgroup.

– Mild but consistent benefits were obtained in terms of secondary outcomes: after 6 months, HbA1c was reduced by about 4 mmol/mol, weight by 2 kg, SBP by 4 mmHg, and DBP by 2 mmHg (all  $p < 0.05$ ).

Endpoints	Visit	OVERALL (N = 166)			DIPPERS (N = 35)			NON-DIPPERS (N = 127)		
		Estimated mean levels (95%CI)	Estimated mean difference from T0 and 95% CI	p-value	Estimated mean levels (95%CI)	Estimated mean difference from T0 and 95% CI	p-value	Estimated mean levels (95%CI)	Estimated mean difference from T0 and 95% CI	p-value
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	T0	45.88 (44.63;47.14)	-	-	45.2 (42.49;47.91)	-	-	46.22 (44.8;47.64)	-	-
	T1	45.49 (43.75;47.22)	-0.4 (-1.44;0.64)	0.45	37.53 (34.05;41)	-7.67 (-9.52;-5.83)	<b>&lt;0.0001</b>	47.84 (46.02;49.66)	1.62 (0.65;2.59)	<b>0.001</b>
	T6	48.63 (46.66;50.6)	2.75 (1.49;4)	<b>&lt;0.0001</b>	42.57 (38.48;46.67)	-2.63 (-5.13;-0.12)	<b>0.04</b>	50.48 (48.32;52.63)	4.26 (2.93;5.58)	<b>&lt;0.0001</b>
Creatinine (mg/dl)	T0	1.28 (1.21;1.35)	-	-	1.2 (1.05;1.35)	-	-	1.31 (1.23;1.38)	-	-
	T1	1.34 (1.27;1.41)	0.06 (0.02;0.1)	<b>0.006</b>	1.44 (1.3;1.59)	0.24 (0.16;0.33)	<b>&lt;0.0001</b>	1.31 (1.24;1.39)	0.0 (-0.04;0.05)	0.85
	T6	1.35 (1.3;1.4)	0.07 (0;0.13)	0.05	1.45 (1.34;1.56)	0.25 (0.12;0.39)	<b>0.0003</b>	1.31 (1.25;1.37)	0.0 (-0.07;0.08)	0.89
HbA1c (mmol/mol)	T0	55.56 (53.73;57.4)	-	-	53.63 (49.67;57.6)	-	-	55.81 (53.73;57.89)	-	-
	T6	51.4 (50.09;52.71)	-4.17 (-5.57;-2.77)	<b>&lt;0.0001</b>	50.88 (48.09;53.66)	-2.76 (-5.74;0.22)	0.07	51.4 (49.91;52.89)	-4.41 (-6;-2.82)	<b>&lt;0.0001</b>
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	T0	28.78 (28.04;29.52)	-	-	28.57 (26.97;30.18)	-	-	28.79 (27.95;29.64)	-	-
	T6	28.17 (27.43;28.92)	-0.6 (-0.96;-0.25)	<b>0.001</b>	27.61 (25.99;29.22)	-0.97 (-1.73;-0.21)	<b>0.01</b>	28.3 (27.45;29.15)	-0.5 (-0.9;-0.09)	<b>0.02</b>
Body weight (kg)	T0	79.54 (76.97;82.1)	-	-	77.32 (71.87;82.77)	-	-	79.81 (76.95;82.67)	-	-
	T6	77.42 (75.02;79.81)	-2.12 (-2.73;-1.51)	<b>&lt;0.0001</b>	74.3 (69.21;79.38)	-3.02 (-4.32;-1.72)	<b>&lt;0.0001</b>	77.97 (75.3;80.64)	-1.84 (-2.53;-1.15)	<b>&lt;0.0001</b>
SBP (mmHg)	T0	134.57 (132.1;137.05)	-	-	138.86 (133.48;144.24)	-	-	133.06 (130.24;135.89)	-	-
	T6	130.62 (128.32;132.92)	-3.95 (-6.59;-1.32)	<b>0.003</b>	133.71 (128.79;138.63)	-5.15 (-10.87;0.57)	0.08	129.61 (126.99;132.22)	-3.45 (-6.48;-0.43)	<b>0.03</b>
DBP (mmHg)	T0	78.01 (76.64;79.37)	-	-	79.71 (76.75;82.68)	-	-	77.51 (75.96;79.07)	-	-
	T6	76.16 (74.66;77.66)	-1.85 (-3.61;-0.09)	<b>0.04</b>	78.62 (75.45;81.8)	-1.09 (-4.9;2.72)	0.57	75.36 (73.68;77.05)	-2.15 (-4.16;-0.13)	<b>0.04</b>

**Table 2. Continuous endpoints – Results of longitudinal linear mixed models for repeated measurements – Population overall and by dip phenomenon. p-values = paired t-test derived from linear mixed models for repeated measurements. Statistically significant p-values ( $p < 0.05$ ) are in bold.**

Our findings suggest that patients experiencing an eGFR dip  $\geq 10\%$  within the first month of empagliflozin therapy may represent a clinically more vulnerable subgroup from a hemodynamic standpoint. In our cohort, dippers were more frequently of female gender and more frequently had hypertension. Furthermore, higher proportions of dippers vs. non-dippers patients were treated with ACEi or diuretics, i.e. factors that may reflect increased susceptibility to intraglomerular pressure shifts [19]. Nevertheless, the partial recovery of eGFR observed at 6 months in this group supports the interpretation of the dip as a functional and transient hemodynamic adjustment rather than a true renal injury. These observations highlight the importance of careful clinical assessment and monitoring in patients potentially more prone to hemodynamic fluctuations, without necessarily withholding the cardio-renal benefits of SGLT2 inhibition [19, 20].

When stratifying by CKD severity, patients with CKD stage 3A showed a statistically significant increase in eGFR, whereas those with stage 3B maintained stable kidney function without significant deterioration. These findings align with the known efficacy of empagliflozin across a broad range of baseline renal function and reinforce guideline recommendations endorsing its use down to eGFR levels of 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> [2, 10, 17, 22].

Beyond kidney function, empagliflozin use was associated with favourable metabolic and cardiovascular risk profiles: HbA1c was modestly but significantly reduced despite a decrease in concomitant use of other glucose-lowering agents, including metformin and sulphonylureas. It is known that in CKD, SGLT2i only modestly reduces HbA1c due to diminished effects on renal glucose excretion. Effects of SGLT2i on sodium excretion and plasma volume may be to some degree uncoupled from their glycemic effects, at least in the context of CKD [20].

Moreover, body weight and blood pressure tended to decrease, although changes were less evident in patients with more advanced CKD (stage 3B). These metabolic improvements further contribute to the cardiorenal benefits of empagliflozin observed in clinical trials [10–13].

In patients with T2D and chronic kidney disease (CKD) stage 3A or 3B, dedicated prospective clinical trials and meta-analyses reported that SGLT2i reduce SBP and DBP by a similar amount compared with patients with normal renal function [23].

In terms of implications for clinical practice, the study underlines that: it is important to start empagliflozin as early as possible, as also reported in the post hoc of EMPA-KIDNEY [21]; therapy with empagliflozin should be prescribed even if the eGFR is already reduced because it delays the progression of the decline in renal function; initial drop of eGFR regards a small proportion of patients and is generally transient [19, 20]. Furthermore, treatment discontinuation is low and mostly related to genitourinary infections, consistent with known safety profiles of SGLT2i. Importantly, no episodes of acute kidney injury were reported, even among dippers, highlighting the safety of empagliflozin in this population. Therefore, our study extends the evidence on empagliflozin's beneficial effects on renal function and metabolic control in routine clinical practice in patients with T2D and moderate CKD. This supports the integration of empagliflozin into standard care to slow CKD progression, reduce cardiovascular risk, and potentially delay the need for renal replacement therapy [24, 25].

### Strengths and limitations

The main strength of this study lies in the ability to evaluate outcomes of routine clinical practice in a multicenter real-world setting, using data collected from EMRs, and to assess their consistency – or discrepancy – with evidence from randomized clinical trials.

Limitations include retrospective design, small sample size, lack of longitudinal follow-up beyond 6

months, use of potentially confounding medications, and the lack of a control group. In addition, the lack of follow-up data on albuminuria limited our ability to interpret the longitudinal results in terms of KDIGO classes. This was due to albuminuria being measured only once per year in usual care, whereas eGFR is assessed twice per year. In addition, only episodes of genitourinary symptoms resulting in treatment discontinuation were collected; less severe events were not recorded limiting the full evaluation of this important safety issue in our clinical practice. Future prospective studies with longer follow-up are warranted to confirm sustained renal benefits and to explore empagliflozin effects in more advanced CKD stages.

## Conclusion

Despite reduced glucose-lowering efficacy at lower GFR levels, empagliflozin remains clinically valuable for patients with T2D and GFR between 30 and 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, primarily due to its proven cardiorenal protective effects. The eGFR dip phenomenon regards about one fifth of patients with CKD stage 3 and is transient, although eGFR values remain slightly lower than baseline after 6 months in patients with CKD 3A stage.

## Supplementary Materials

## BIBLIOGRAPHY

1. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020;66:s03-s09. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.3>.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105:S117-S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>.
3. Géza Pethő Á, Tapolyai M, Csongrádi É, Orosz P. Management of chronic kidney disease: The current novel and forgotten therapies. *J Clin Transl Endocrinol*. 2024;36:100354. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2024.100354>.
4. Méndez Fernández AB, Vergara Arana A, Olivella San Emeterio A, Azancot Rivero MA, Soriano Colome T, Soler Romeo MJ. Cardiorenal syndrome and diabetes: an evil pairing. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:10:1185707. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1185707>.
5. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019;322:1294-1304. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>.
6. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022;45:3075-3090. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>.
7. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380:1662-1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6).
8. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024;391:109-121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347>.
9. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais G, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:131-138. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31150-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31150-X).
10. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:117-127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
11. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>.
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
14. Paterno E, Najafzadeh M, Pawar A, Franklin JM, Déruaz-Luyet A, Brodovicz KG, et al. The EMPagliflozin compaRative effectlveness and SafEty (EMPRISE) study programme: Design and exposure accrual for an evaluation of empagliflozin in routine clinical care *Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;3:e00103. <https://doi.org/10.1002/edm2.103>.
15. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019;322:1294-1304. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>.
16. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022;45:3075-3090. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>.
17. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:1237-1250. <https://doi.org/10.1111/dom.13648>.
18. Paterno E, Najafzadeh M, Pawar A, Franklin JM, Déruaz-Luyet A, Brodovicz KG, et al. The EMPagliflozin compaRative effectlveness and SafEty (EMPRISE) study programme: Design and exposure accrual for an evaluation of empagliflozin in routine clinical care. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;3:e00103. <https://doi.org/10.1002/edm2.103>.
19. Chawla G, Chaudhary KK. A complete review of empagliflozin: Most specific and potent SGLT2 inhibitor used for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13:2001-2008. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.04.035>.
20. Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, Mattheus M, Cherney DZI, Sattar N, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME

- trial. *Kidney Int.* 2021;99:750-762.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.031>.
21. Fernández-Fernandez B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J.* 2023;16:1187-1198.  
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfad082>.
  22. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018;94:26-39.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.027>.
  23. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int.* 2018;93:231-244.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.017>.
  24. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382:339-52.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4).
  25. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659-663.  
<https://doi.org/10.1001/archinte.164.6.659>.

## Cryotherapy in Relieving Arteriovenous Fistula Cannulation-Related Pain: Non-Randomised Crossover Trail

### Articoli originali

P. Aboushika<sup>1</sup>, S. Monisha<sup>2</sup>, Tanuj Moses Lamech<sup>3</sup>, V. Jayaprakash<sup>4</sup>

1 Lecturer in RDT, Department of Nephrology, College of Allied Health Sciences, SRM Institute of science and Technology, Tiruchirappalli, Tamil Nadu, India 621105

2 Lecturer in RDT, Department of Nephrology, SRM Medical College Hospital and Research Centre, Kattankulathur, Tamil Nadu, India 603202

3 Assistant Professor, Department of Nephrology, SRM Medical College Hospital and Research Centre, Kattankulathur, Tamil Nadu, India 603202

4 Professor & Head of the Department, Department of Nephrology, SRM Medical College Hospital and Research Centre, Kattankulathur, Tamil Nadu, India 603202



P. Aboushika

#### Corresponding author:

Mrs. S. Monisha,  
Lecturer in RDT, Department of Nephrology  
SRM Medical College Hospital and Research Centre  
Kattankulathur, Tamil Nadu, India 603202  
E-mail: monisha.manju.22@gmail.com

#### ABSTRACT

**Introduction.** Pain during arteriovenous fistula (AVF) cannulation remains a major concern among patients undergoing maintenance hemodialysis. This study was done to assess the effectiveness of cryotherapy in reducing patient perceived pain during AVF cannulation.

**Methods.** This randomised crossover study was carried out on 111 hemodialysis patients. During the first four sessions, the patients received cryotherapy intervention and during next four sessions, the patients received standard care without cryotherapy. Pain was assessed using the Wong-baker faces pain rating scale.

**Results.** There was a significant difference between pain scale with intervention and without intervention, with p value of 0.001.

**Conclusions.** In hemodialysis patients, pain was reduced during AVF cannulation when cryotherapy was used.

**KEYWORDS:** Chronic kidney disease, Arteriovenous Fistula Cannulation, Hemodialysis, Pain, Cryotherapy

## Introduction

The prevalence of chronic kidney disease in the Indian population is 17.2% [1]. A functioning vascular access is essential to offer effective hemodialysis, with an arteriovenous fistula (AVF) being the preferred long-term approach [2]. However, pain during AVF cannulation remains a major concern among patients undergoing maintenance hemodialysis (HD).

Patients on thrice-weekly hemodialysis with an AVF undergo approximately 24 needle punctures each month. The experience of AVF puncture-related pain can have unpleasant effects on patients, causing greater disability, irritability, and insomnia among those undergoing hemodialysis [3]. This recurrent pain can contribute to chronic pain, depression, and a decline in overall quality of life. Reducing cannulation-related pain has been shown to improve both quality of life and adherence to HD. Local anaesthesia is not commonly used due to concerns of vasoconstriction, burning sensation, scarring, and infection [4, 5].

The Hegu point, also called the LI4 point, is an essential acupoint in the body. Stimulation of this point is believed to alleviate pain in various regions of the body. It is located on the dorsum of the hand, between the first and second metacarpal bones, between the thumb and the index finger. The LI4 point can be easily stimulated by needle pressure or intense cold where the energy flow is closer to the skin surface [6]. Several studies have confirmed the effectiveness of lidocaine gel in relieving pain. However, Vajihe Arab and colleagues reported in their study that Hegu point ice massage was more effective than lidocaine gel in reducing pain intensity [4]. The analgesic effect of cryotherapy can be explained through the gate control theory. According to it, skin stimulation generates nerve impulses that travel to the spinal cord, where they are either inhibited or amplified. Pain impulses transmitted to the brain via small nerve fibers tend to keep the “pain gate” open, while impulses traveling via large nerve fibers close the gate, reducing pain perception [7].

Cryotherapy involves the use of substances that lower tissue temperature by removing heat from the body. This leads to vasoconstriction, reduced tissue blood flow, decreased muscle spasm, and lowered tissue metabolism. These physiological responses induce cold-induced neuropraxia, producing a local anaesthetic effect [8]. The purpose of this study is to estimate the effectiveness of cryotherapy in reducing patient-perceived pain during AVF cannulation.

## Materials and methods

This is a non-randomized crossover interventional study carried out in the Department of Nephrology, SRM Medical College Hospital and Research Centre from August to November 2024 after obtaining Institutional Ethical Committee approval (SRMIEC-ST0124-1021).

Patients undergoing maintenance hemodialysis for 3 months could be included if they were older than 18 years, undergoing hemodialysis via AVF, and provided informed consent. Patients with a history of cold intolerance, Raynaud phenomenon and nerve or tissue damage were excluded from this study.

Cryotherapy was applied in the form of an ice cube pack (height: 19cm, length: 10cm, and width: 3.5cm) at Hegu point which is located on the web between thumb and index finger in the contralateral arm of fistula. Intervention was started by the researcher 10 minutes before AVF cannulation, which was performed by the staff nurse and was continued till the puncture ends.

Patients first received four consecutive sessions of HD with cryotherapy application during AVF cannulation, followed by four consecutive sessions of HD without cryotherapy application. Pain was assessed using the Wong-Baker Faces Pain Rating Scale, which ranges from 0 (“no hurt”) to 10

(“hurts like the worst pain imaginable”). Scoring system used in this study was as follows: Scores 0–1, no hurt; 2–3, hurts a little bit; 4–5, hurts a little more; 6–7, hurts even more; 8–9, hurts a lot; and 10, hurts the worst. This scale is accompanied by visual depictions and written descriptions, to assist patients in communicating and quantifying their pain.

The primary outcome was an assessment of patient-reported pain during cannulation, according to the Pain Rating Scale, recorded at each of the eight sessions of hemodialysis.

The collected data were coded, digitized and processed by SPSS software version 3.0. The demographic data were analysed using frequencies and percentages, and the mean as well as the t-test were used to determine the significance of demographic data, vital signs, and pain scores. The median and mean difference were utilized to compare the pain score with and without intervention.

The sample size was calculated depending on various factors, including margin of error (d), estimated proportion of the population (p = 60), level of significance (99% confidence level) Z, proportion of attribute not present (q = 100 – p).

$$n = Z^2 \frac{p \cdot q}{d^2}$$

By using this formula, we get n = 111.

## Results

A total of 111 patients were included in this study. The median age was 50 years and 70% were male. The majority of respondents were male, unemployed, had completed secondary education, had hypertension as the underlying kidney disease, had a left arteriovenous fistula, were on dialysis twice a week for 1-5 years (Table 1). The number of dialysis sessions during the study was 888, of which 444 sessions were with the use of cryotherapy and 444 sessions were without cryotherapy.

Table 2 shows that the median pain scores were 2 and 4 (median difference = –1.532; p = 0.001) in the dialysis sessions with and without cryotherapy respectively.

Figure 2 shows that most patients have 0-1 (no hurt) scoring with intervention and 4-5 (hurt a little more) scoring without intervention.

No interdialytic and intradialytic adverse events were reported during the study.

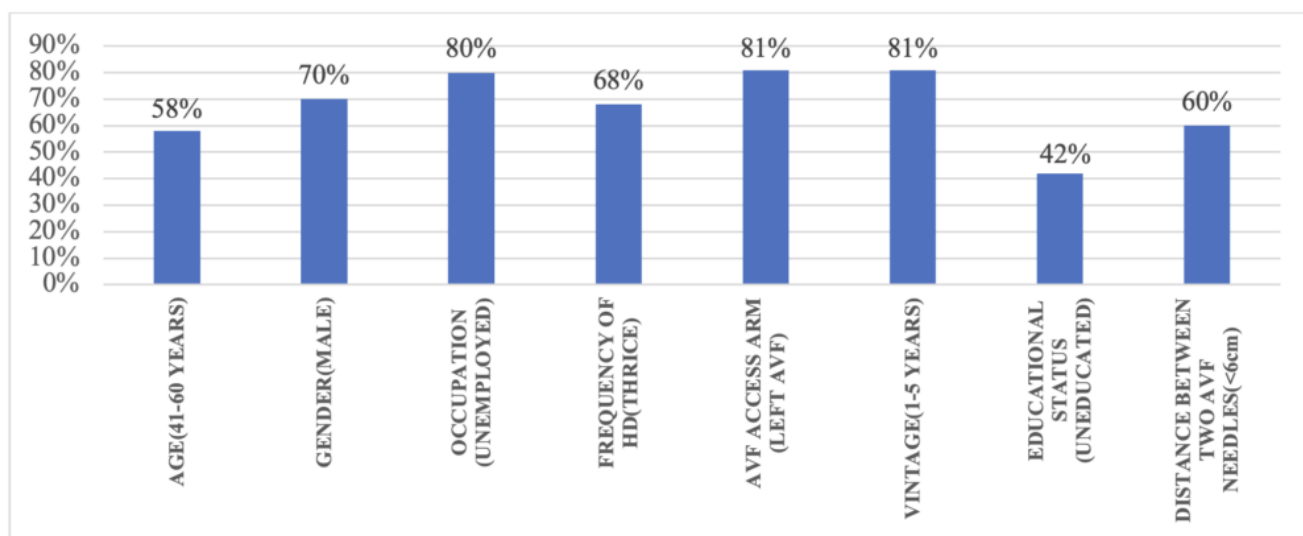


Figure 1. Percentage of patients according to demographic data.

VARIABLE		N	(%)
Age (years)	18-40	26	23
	41-60	64	58
	61-80	21	19
Gender	Male	78	70
	Female	33	30
Basic kidney disease	Hypertension	64	58
	Diabetes Mellitus	36	32
	Others	11	10
AVF Access Arm	Right AVF	21	19
	Left AVF	90	81
Dialysis Vintage(years)	< 1 Year	9	8
	1-5 Years	81	73
	>5 Years	75	19
Frequency of HD	Thrice	36	32
	Twice	75	68
Distance between 2 AVF Needles	<5 cm	61	55
	>5cm	50	45

Table 1. Demographic data.

	HD sessions without intervention (n = 4 × 111)	HD sessions with intervention (n = 4 × 111)	Median difference	p-value
Median pain score (IQR)	4 (2)	2 (2)	-1.532	0.001

Table 2. Comparison of pain scores during Hemodialysis sessions with and without cryotherapy (Primary outcome).

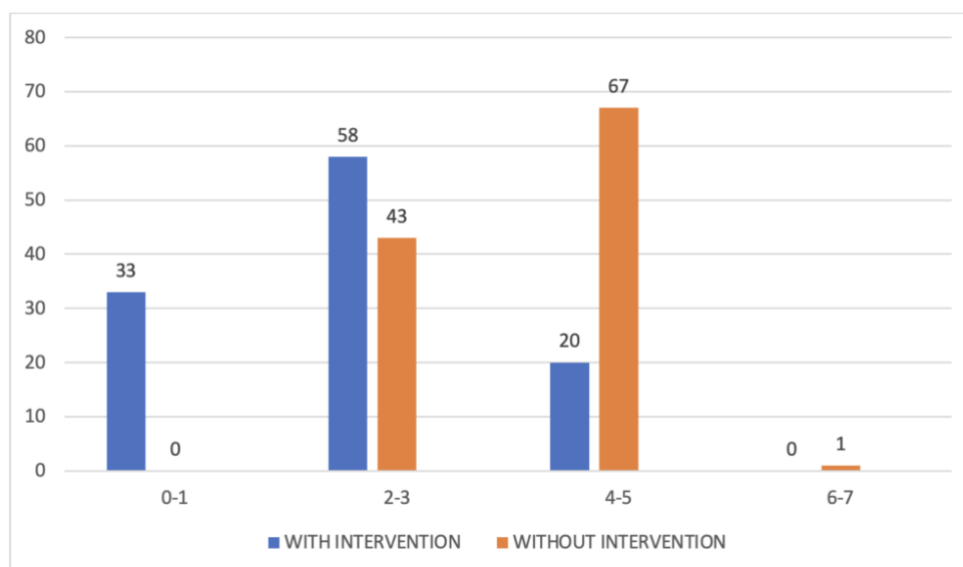


Figure 2. Ratio of Wong-Baker Faces Pain Rating Scale.

## Discussion

This non-randomized crossover study found that among stable patients on maintenance hemodialysis, a short period of cryotherapy applied to the contralateral arm during AVF cannulation significantly reduced patient-reported pain scores (median difference = 1.532,  $p = 0.001$ ), and the confidence interval between the intervention and non-intervention conditions was - 1.81 and - 1.25.

This finding has been observed in previous studies. In a study conducted by Al Amer et al. [7], 62 patients were randomly assigned to two groups: 31 in the experimental group (received cryotherapy) and 31 in the control group (no cryotherapy). Pain scoring was performed on all three HD sessions per week for two weeks. The pain score was calculated using the Arabic version of the

Wong-Baker pain rating scale and they concluded that the experimental group's pain scores before and after the intervention showed a significant difference, but the control group showed no such difference. Sabitha et al. [5] in a similar study involved 60 patients (30 in the experimental group and 30 in the control group). They used a numerical rating scale for subjective pain evaluation, an observation checklist and a questionnaire that looked at clinical and demographic variables for objective pain behaviour assessment. According to the findings, the experimental group's objective and subjective pain scores were significantly ( $p = 0.001$ ) lower. In our study we used the same patients for both groups; it also showed the significant difference.

The limitations of our study are the limited sample size, the single-centre research site, and the selection of stable, asymptomatic patients on maintenance hemodialysis.

## Conclusion

This study demonstrates a beneficial efficacy of cryotherapy on patient-perceived pain during Arteriovenous fistula cannulation.

## BIBLIOGRAPHY

1. Singh AK, Farag YM, Mittal BV, Subramanian KK, Reddy SR, Acharya VN, Almeida AF, Channakeshavamurthy A, Ballal HS, P G, Issacs R. Epidemiology and risk factors of chronic kidney disease in India—results from the SEEK (Screening and Early Evaluation of Kidney Disease) study. *BMC nephrology*. 2013 Dec;14:1-0. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-114>.
2. Vachharajani TJ, Taliencio JJ, Anvari E. New devices and technologies for hemodialysis vascular access: a review. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021 Jul 1;78(1):116-24. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.11.027>.
3. Moosazadeh M, Nesami MB, Goudarzian AH. Effect of cryotherapy on arteriovenous fistula puncture-related pain in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in medicine*. 2020 Mar 1;49:102326. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102326>.
4. Arab V, Bagheri-Nesami M, Mousavinasab SN, Espahbodi F, Pouresmail Z. Comparison of the effects of hegu point ice massage and 2% lidocaine gel on arteriovenous fistula puncture-related pain in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Journal of caring sciences*. 2017 Jun 1;6(2):141. <https://doi.org/10.15171/jcs.2017.014>.
5. Sabitha PB, Khakha DC, Mahajan S, Gupta S, Agarwal M, Yadav SL. Effect of cryotherapy on arteriovenous fistula puncture-related pain in hemodialysis patients. *Indian journal of nephrology*. 2008 Oct 1;18(4):155-8. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.45290>.
6. Hamidzadeh A, Shahpourian F, Orak RJ, Montazeri AS, Khosravi A. Effects of LI4 acupressure on labor pain in the first stage of labor. *Journal of midwifery & women's health*. 2012 Mar;57(2):133-8. <https://doi.org/10.1111/j.1542-2011.2011.00138.x>.
7. Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain@*. 2014 Feb 1;155(2):210-6. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.010>.
8. Al Amer HS, Dator WL, Abunab HY, Mari M. Cryotherapy intervention in relieving arteriovenous fistula cannulation-related pain among hemodialysis patients at the King Khalid Hospital, Tabuk, Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2017 Sep 1;28(5):1050-6. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.215141>.
9. Sasani A, Rahzani K, Hekmatpou D, Haghverdi F. Comparing the effect of cryotherapy on hugo point and needle insertion site on the pain of arteriovenous fistula cannulation in patient with hemodialysis. *Journal of Clinical Care and Skills*. 2024 Jun 10;5(2):85-91
10. Abunab HY, Alzaatreh MY, Abdalrahim MS. Effect of addition of distraction to cryotherapy on arteriovenous cannulation-associated pain: A randomized controlled trial. *Hemodialysis International*. 2021 Oct;25(4):473-8. <https://doi.org/10.1111/hdi.12954>.

## Documento di indirizzo della Società Italiana di Nefrologia per ottimizzare l'implementazione del Trapianto di Rene in Italia

### Dialoghi in nefrologia

**Andrea Ambrosini<sup>1</sup>, Luigi Biancone<sup>2</sup>, Giuliano Boscutti<sup>3</sup>, Angelo Ferrantelli<sup>4</sup>, Giuseppe Grandaliano<sup>5</sup>, Gaetano La Manna<sup>6</sup>, Andrea Ranghino<sup>7</sup>, Simona Simone<sup>8</sup>, Giovanni Stallone<sup>9</sup>, Luca De Nicola<sup>10</sup>**



Andrea Ambrosini

- 1 S.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto – ASST dei Sette Laghi- Varese
- 2 S.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto – A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino
- 3 S.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale – A.S.U. Friuli Centrale-Udine
- 4 U.O.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale – A.R.N.A.S Ospedali Civico, Palermo
- 5 U.O.C. Nefrologia – Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma
- 6 U.O. Nefrologia e Dialisi – Policlinico di Sant'Orsola, Bologna
- 7 S.O.D. Nefrologia Dialisi e Trapianto – A.O.U. delle Marche, Ancona
- 8 U.O.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto – Policlinico Ospedale Giovanni XXII, Bari
- 9 U.O.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto – A.O.U. Ospedali Riuniti, Foggia
- 10 U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università Vanvitelli di Napoli, Presidente SIN

#### Corrispondenza a:

Dott. A. Ambrosini  
S.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto – ASST dei Sette Laghi  
Via Guicciardini 9 - 21100 Varese  
Tel. 0332278189 3336134502  
E-mail: andrea.ambrosini@asst-settelaghi.it

#### ABSTRACT

Lo scopo di questo documento è di evidenziare le criticità che oggi limitano la diffusione del programma di trapianto, ma anche e soprattutto di indicare gli interventi da mettere in atto con le risorse umane ed organizzative necessarie per ottimizzare l'implementazione e la diffusione della attività di trapianto di rene, in particolare da donatore vivente, in Italia. Obiettivo di primaria importanza del documento è di favorire l'uniformità qualitativa e quantitativa dell'attività trapiantologica sull'intero territorio nazionale riducendo le diseguglianze geografiche oggi esistenti. In particolare, per velocizzare e semplificare le modalità ed i tempi di iscrizione al programma di trapianto, il documento descrive una lista "minima" di esami diagnostici per il donatore e il ricevente, rimandando a casi specifici gli approfondimenti diagnostici che spesso sono causa di inaccettabile prolungamento dei tempi per completare l'idoneità ad inserimento in lista d'attesa. Il documento sarà presentato alle Istituzioni Sanitarie Nazionali (Centro Nazionale Trapianti-Istituto Superiore di Sanità), e potrà essere utilizzato a livello regionale quale strumento di riferimento per i tavoli tecnici sul trapianto di rene nelle regioni italiane.

**PAROLE CHIAVE:** trapianto di rene, trapianto da vivente, programma trapianto

## Stato dell'arte e criticità

Circa il 10% della popolazione italiana è affetta da malattia renale cronica e lo 0,3% ha un quadro di insufficienza d'organo terminale. 50.000 pazienti sono in trattamento dialitico e 6.000 sono in lista per un trapianto; il tempo di attesa medio per l'intervento è di 3 anni. Questi dati vanno considerati in crescita in quanto la malattia renale cronica (MRC) è in costante aumento nella popolazione generale. Inoltre, secondo le stime della WHO, nel 2040 la MRC rappresenterà la quinta causa di morte a livello globale, soprattutto per la elevata mortalità in dialisi. La mortalità annuale in dialisi è infatti circa il 15-16%, a fronte di una mortalità ad un anno dal trapianto di circa il 2%. Infine, i costi meramente economici del trapianto sono circa 3-4 volte inferiori rispetto alla dialisi; i soli 50.000 pazienti in dialisi impegnano tra il 2 e 2,5% del fondo sanitario nazionale.

Pertanto, il trapianto di rene è la terapia di scelta per il trattamento della MRC terminale, in quanto garantisce risultati decisamente migliori in termini di mortalità e morbilità nonostante l'aumento negli anni della complessità dei pazienti e dei donatori in termini di età media e comorbidità. Il trapianto di rene permette anche un netto miglioramento delle condizioni sociali, della qualità di vita e del reinserimento nel mondo lavorativo, e non ultimo rappresenta una grande opportunità di risparmio economico.

È pertanto un dovere sociale, clinico ed assistenziale l'impegno di tutti per potenziare ed incrementare l'attività di trapianto di rene.

## Il ruolo del nefrologo

Quello del trapianto di rene è un programma multidisciplinare complesso, che coinvolge molti attori e specialisti, ma è indubbio che il ruolo cardine attorno a cui ruota l'attività pre- e post-intervento sia svolta e spetti al nefrologo. Il ruolo del nefrologo è centrale e indispensabile nella valutazione degli organi da donatore cadavere, nella proposta del programma al paziente nefropatico, nella incentivazione ed organizzazione del trapianto da donatore deceduto e vivente e nella valutazione clinica del paziente sia per l'inserimento in lista d'attesa sia per la gestione pre- e post-intervento ed ancor più per il follow-up ambulatoriale a medio e lungo termine:

- promuove il programma di trapianto, in particolare quello da donatore vivente, come prima terapia della insufficienza renale cronica terminale
- individua e seleziona i pazienti uremici candidati al trapianto presenti nei centri dialisi e negli ambulatori nefrologici dedicati ed in trattamento dialitico sostitutivo
- coordina il percorso di valutazione di inserimento in lista d'attesa per il trapianto
- certifica, in collaborazione con il chirurgo, l'idoneità ai vari programmi di trapianto
- valuta ed attesta l'idoneità degli organi proposti, nel caso in collaborazione e discussione con il chirurgo
- propone lo schema terapeutico immunosoppressivo
- gestisce in collaborazione con il chirurgo il periodo peri-operatorio
- gestisce in prima persona il follow-up ambulatoriale del paziente trapiantato nel medio e lungo termine
- interagisce e coordina l'attività con il Centro Trapianti, con il Coordinamento Regionale Trapianti e con il Centro Nazionale Trapianti

## Tipologia di percorsi e risultati clinici

Al programma di trapianto di rene possono accedere tutti i pazienti affetti da malattia renale severa [1, 2], sia in trattamento dialitico cronico, sia in trattamento conservativo con funzione renale residua minima e con previsione di ingresso in trattamento dialitico in breve tempo (funzione renale residua < 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> secondo CKD EPI).

Si parla di Trapianto Renale pre-emptive se il paziente viene sottoposto all'intervento prima del suo ingresso in dialisi. Il trapianto pre-emptive migliora di molto l'aspettativa di funzionalità nel tempo dell'organo per l'influenza negativa che ha la dialisi sulla sopravvivenza a lungo termine dell'organo.

### Trapianto da donatore deceduto

Rappresenta l'85-90% di tutta l'attività nazionale. Secondo le modalità di accertamento di morte si differenzia:

- decesso per morte cerebrale (DBD)
- decesso per morte cardiocircolatoria (DCD)

La sopravvivenza a 1 anno del paziente è del 98% e dell'organo del 96%.

### Trapianto da donatore vivente

Non supera purtroppo il 12-15% della attività nazionale ed ha una frequenza pressoché stabile dal 2021 se non addirittura in riduzione nel 2024. La legge italiana ammette come donatori:

- donatore consanguineo (famigliare)
- donatore non consanguineo (coniuge o convivente o sentimentalmente affine)
- donatore samaritano

È l'opzione che garantisce di gran lunga i migliori risultati in termini di mortalità, morbilità e durata nel tempo. Il miglioramento dell'accesso al trapianto da vivente rappresenta oggi uno dei principali obiettivi della Nefrologia: è compito e dovere del Nefrologo ricercare e identificare i potenziali donatori tra i familiari dei propri pazienti in terapia dialitica o meglio ancora più precocemente, ossia quando il paziente è ancora in terapia conservativa.

## Dati epidemiologici e di attività di trapianto

In Italia sono attualmente in attesa di trapianto di rene poco più di 6000 pazienti, circa l'11% dei pazienti in trattamento dialitico cronico, dato decisamente inferiore a quello considerato auspicabile e plausibile (30%). È l'aspetto che più fotografa la necessità di incentivare in tutti i modi possibili il "PROGRAMMA TRAPIANTO".

Nel 2024 sono stati effettuati 2393 trapianti di rene, di cui 330 da donatore vivente.

Secondo i dati dell'ultimo report del Centro Nazionale Trapianti nel 2024, l'andamento dell'attività rispetto al 2023 è la seguente:

- Donazione complessiva da deceduto e vivente: + 2,7 %
- Donatori utilizzati: + 3,8 % (+ 1,1 pmp)
- Donazione in morte cardiocircolatoria: + 40 % (utilizzati + 35%)
- Donazione da vivente: – 3 %
- Opposizioni alla donazione: – 1,6 %

- Trapianto di rene: + 6,6 %
- Trapianto da donatore deceduto: + 7,5 %
- Trapianto da donatore in morte cardiocircolatoria: + 40 %
- Trapianto da donatore vivente: – 4 %
- Lista d’attesa: + 0.2 % (6032 pazienti)
- Tempo medio di attesa in lista: 2,97 anni (stabile)
- Soddisfacimento della lista: 30 %
- Nuovi ingressi in lista d’attesa nel 2024: + 2500
- Mortalità in lista d’attesa: 1,9 % /anno

Nel 2025 gli ultimi dati parziali disponibili del Centro Nazionale Trapianti (report fine maggio) dimostrano:

- donazioni complessive segnalate: + 1,4% (30 pmp)
- donazioni utilizzate: – 3,2%
- donazioni in morte cardiocircolatoria segnalate / utilizzate: + 44% / + 64%
- opposizioni + 1,2%
- trapianti di rene: – 8,2%

### Limiti dell’attività di trapianto

Il limite maggiore al programma di trapianto è il numero di donatori complessivi insufficiente per colmare la richiesta di organi; a stento riesce a soddisfare il numero delle immissioni in lista annuali. Si sono progressivamente allargati i criteri di eleggibilità all’utilizzo di donatori in morte cerebrale (donatori non standard, a rischio infettivo e neoplastico aumentato) e si è avviato il programma di donazione in morte cardiocircolatoria (donatori “controlled” ed “uncontrolled”), che sta oggi avendo un sempre più ampio sviluppo sul territorio nazionale, con incremento notevole di attività; complessivamente siamo passati da 23,6 donatori pmp nel 2014 a 29,7 donatori pmp nel 2024; questo ha permesso di far fronte, come detto solo parzialmente, alla maggiore richiesta di reni, a discapito però di una migliore qualità degli stessi, e con implicite ripercussioni sulla loro durata nel tempo. Il numero di donazioni complessive effettive è invece solo in modico aumento [3]. Il lieve costante aumento di attività (Fig. 1) non è peraltro uniforme nelle diverse regioni italiane (Fig. 2).

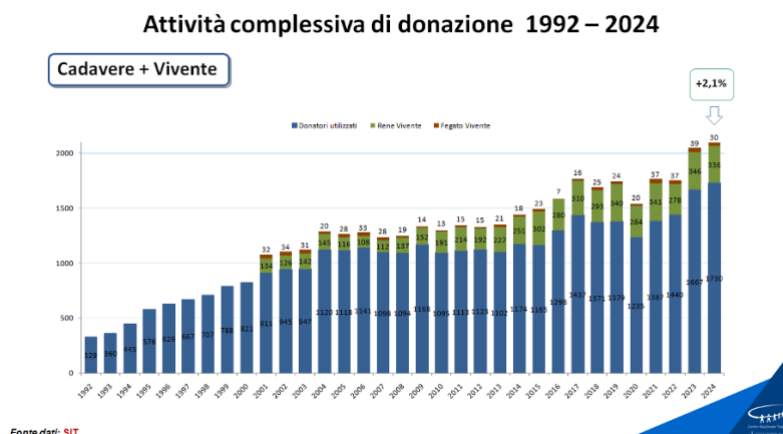


Figura 1. Attività da donatore deceduto e vivente.

### PMP Donatori Utilizzati\* - Anno 2023 vs 2024

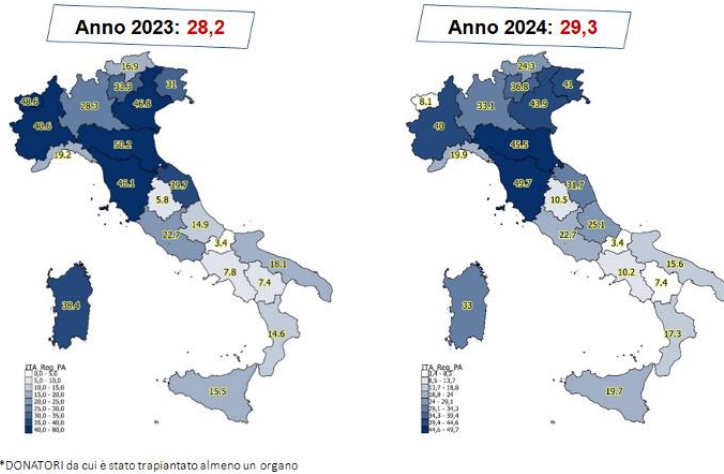


Figura 2. Tasso di donazione per milione di popolazione (PMP). Confronto 2024 con 2023.

Le opposizioni alla donazione sono ancora molto numerose e rappresentano circa il 35% nelle espressioni di volontà nei comuni al rilascio della carta di identità [4] (Fig. 3), e quasi il 30% nelle rianimazioni del territorio anche in questo caso con ampie differenze regionali [5] (Fig. 4).

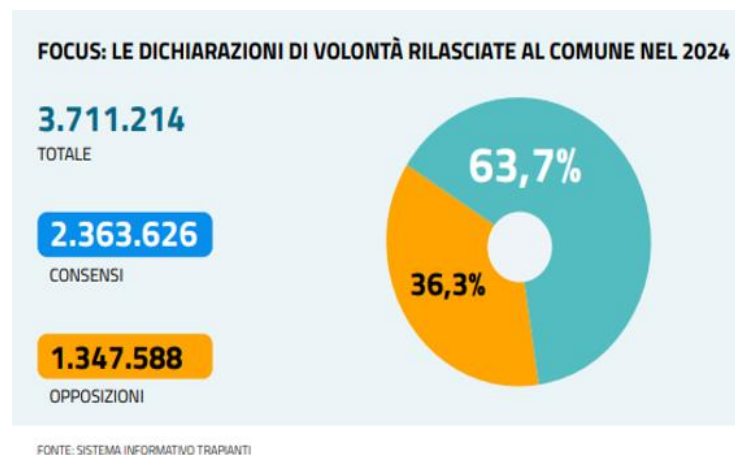


Figura 3. Dichiarazioni di volontà rilasciate al comune nel 2024.

### % Opposizioni – Anno 2023 vs 2024

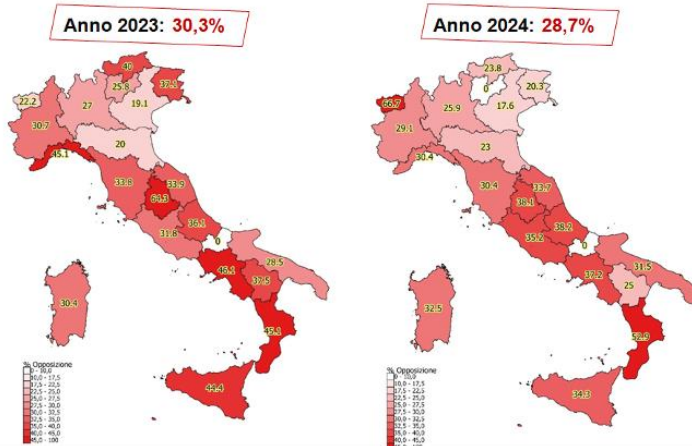


Figura 4. Opposizioni alla donazione rilevate nelle rianimazioni. Confronto 2024 con 2023.

Il numero di trapianti di rene complessivo, pur in crescita (Fig. 5), non è aumentato negli ultimi 20 anni in maniera proporzionale per far fronte alla aumentata richiesta di organi.

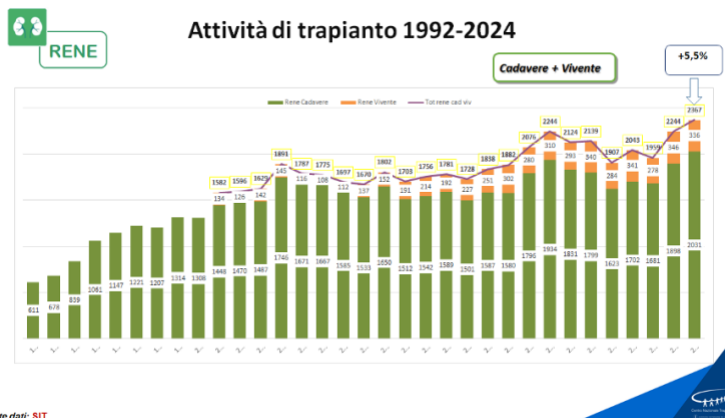


Figura 5. Trapianti di rene da donatore deceduto e vivente.

Un ulteriore limite è la elevata difformità anche di attività di trapianto all’interno del paese; questa difformità riguarda anche l’organizzazione dei percorsi, le risorse dedicate e la cultura e consapevolezza del trapianto; il tutto si traduce in grave differenza nei numeri della attività stessa (Fig. 6).

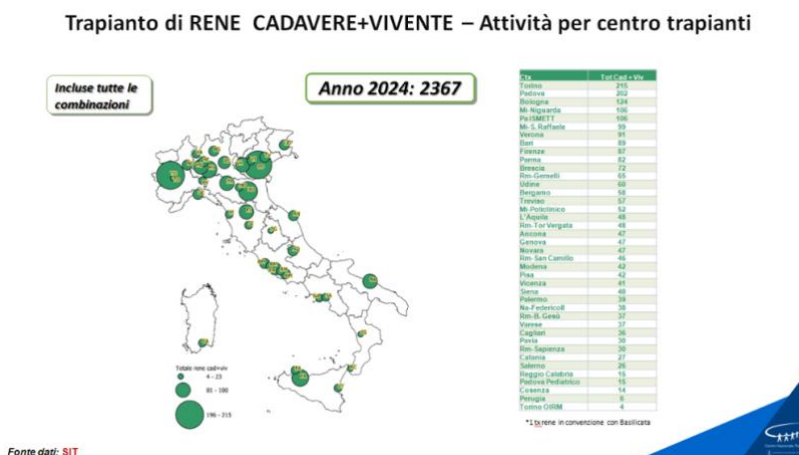


Figura 6. Attività complessiva di trapianto per centro trapianti.

Ultimo dato critico, ma non meno impattante in senso negativo, è l’eccessivo tempo necessario, se non a volte l’impossibilità, ad eseguire gli esami previsti per ottenere l’idoneità e l’inserimento in lista d’attesa che in molte regioni supera i 24 mesi.

## Criticità del programma di trapianto di rene

### Numeri complessivi assoluti insufficienti

Nonostante l’aumento negli anni del trapianto da donatore deceduto, prevalentemente dovuta ad un allargamento dei criteri di idoneità del donatore, ed alla diffusione del programma da donatore in morte cardiocircolatoria, le liste d’attesa (da 6800 a 6000 pazienti in 10 anni, con una stabilità nell’ultimo anno) (Fig. 7) ed i tempi di attesa (ancora vicini ai 3 anni), non mostrano una riduzione significativa, anche per il contemporaneo aumento della richiesta di organi. Il divario tra richiesta ed offerta tende ad aumentare nel tempo ed il soddisfacimento annuale delle liste non supera il 30%. L’elevata mortalità in attesa di un trapianto è un dato difficilmente accettabile per la sua drammaticità.

## Andamento liste di Attesa 2002 – 31/12/2024



Figura 7. Pazienti in lista d’attesa per trapianto in Italia negli anni

### Insufficienza del programma di trapianto da donatore vivente

Rispetto ad altri paesi europei e americani il trapianto da donatore vivente stenta a decollare negli anni (Fig. 8); in Italia meno del 15% del totale dei trapianti è da donatore vivente, contro ad esempio il 20-30% di Francia e Germania ed il 35% della media mondiale [10]. Secondo i dati del Centro Nazionale Trapianti negli ultimi 10 anni questa opzione terapeutica è aumentata solo in maniera molto modesta (circa il 2% negli ultimi 5 anni). Il tasso di donazione da vivente pmp è molto inferiore a quasi tutti i paesi europei (Fig. 9).

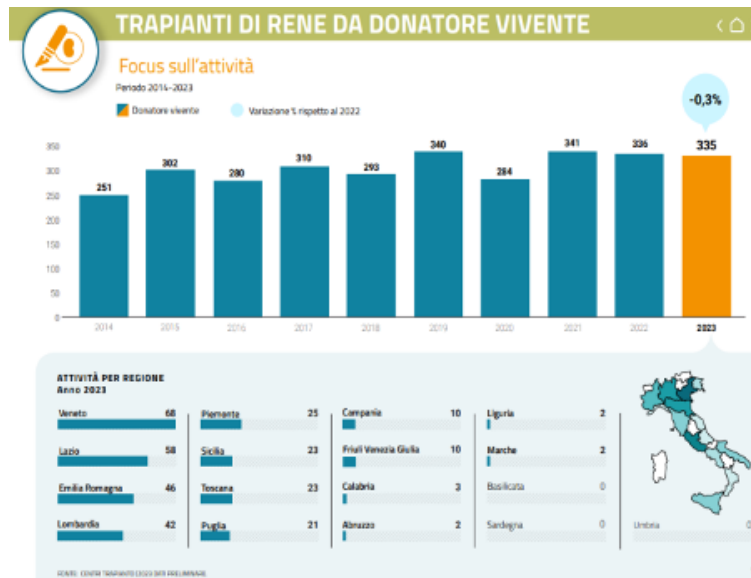


Figura 8. Trapianti di rene da donatore vivente complessivi e per regione

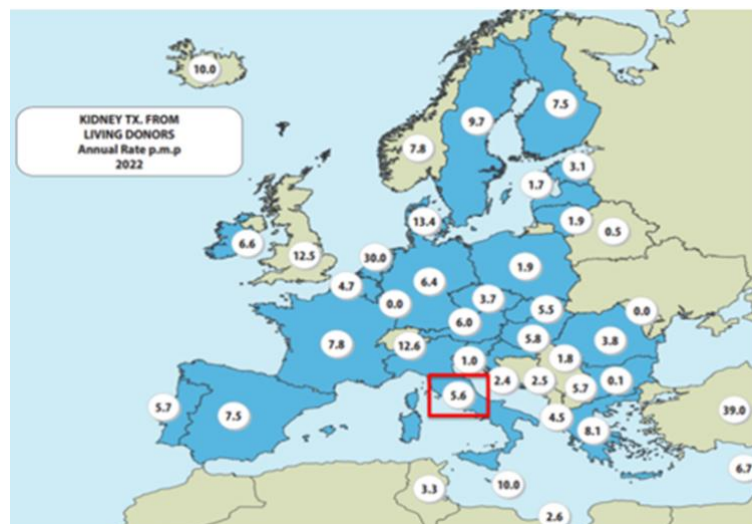


Figura 9. Tasso di donazione da vivente per milione di popolazione (PMP).

Difformità di attività e opportunità nel territorio nazionale

Purtroppo, il nostro paese si caratterizza per una netta difformità di attività da regione a regione, con grave penalizzazione dei pazienti residenti al sud Italia. La variabilità vale in particolare per le donazioni (da 3,4 a 50 pmp) e per le opposizioni (da 19% a 64%); anche per l'attività di trapianto, ed in particolare per quella da donatore vivente, la discrepanza è particolarmente marcata, con attività concentrata solo in pochissimi centri, prevalentemente nel nord della nazione (Fig. 10). Non è eticamente accettabile che i pazienti non abbiano la stessa opportunità di garantirsi un organo e spesso anche solo di iscriversi in una lista d'attesa perché penalizzati dalla loro sede di residenza; questo si traduce in grandi differenze nel soddisfacimento delle liste d'attesa (Tabella 1) ed in copiosi flussi migratori di pazienti verso le regioni con maggiore attività che garantiscono maggiori opportunità di trapianto (Figura 11 diagramma di Sankey).

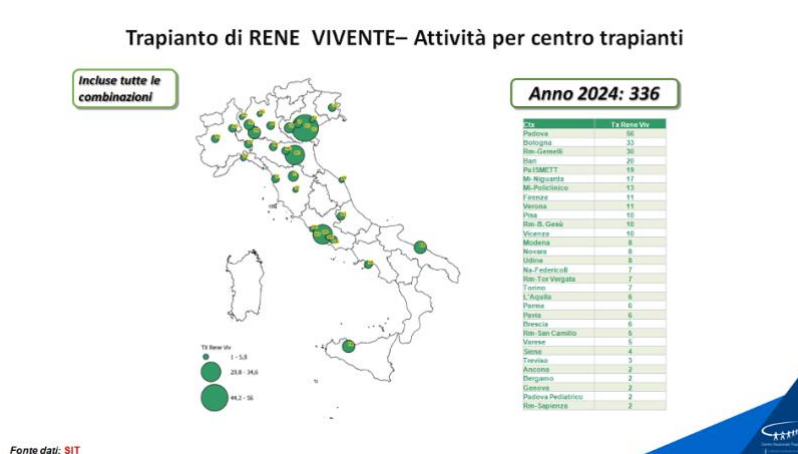


Figura 10. Attività di trapianto di rene da vivente per centro trapianti.

Struttura di iscrizione	ISL	ISLE	ISLT
AQ - O.C. S.SALVATORE	10,4%	37,5%	8,2%
AN - A.O. TORRETTE - UMBERTO I	34,7%	61,5%	22,2%
BA - A.O. POLICLINICO	14,0%	59,0%	11,3%
BG - O. PAPA GIOVANNI XXIII	34,5%	90,5%	25,0%
BO - S.ORSOLA-MALPIGHI	22,3%	33,9%	13,5%
BS - O.CIVILI BRESCIA	29,1%	71,4%	20,7%
CA - A.O. G.BROTZU	42,5%	117,2%	31,2%
CS - P.O. ANNUNZIATA	35,3%	46,2%	20,0%
CT - A.O. UNIVERSITARIA	8,2%	33,3%	6,6%
FI - A.O. CAREGGI	18,9%	57,5%	14,2%
GE - A.O. S.MARTINO	12,5%	62,3%	10,4%
MI - IRCCS S. RAFFAELE	26,6%	75,0%	19,7%
MI - MAGGIORE POLICLINICO	30,6%	78,9%	22,0%
MI - O. CA GRANDA-NIGUARDA	32,5%	72,3%	22,4%
MO - A.O. POLICLINICO	21,2%	47,8%	14,7%
NA - U.S. FEDERICO II	22,8%	63,9%	16,8%
NO - O. MAGGIORE DELLA CARITA'	27,0%	57,6%	18,4%
PA - ISMETT	17,4%	41,0%	12,2%
PA - P.O. CIVICO E BENFRATELLI	18,1%	74,2%	14,6%
PD - A.O. DI PADOVA	35,2%	58,1%	21,9%
PG - A.O. di PERUGIA	23,3%	58,3%	16,7%
PI - A.O. PISANA	28,6%	73,0%	20,5%
PR - O. MAGGIORE	18,8%	39,9%	12,8%
PV - S. MATTEO	26,3%	74,3%	19,4%
RC - A.O. BIANCHI M MORELLI	35,6%	64,0%	22,9%
RM - A.O.S. CAMILLO-FORLANINI	21,4%	58,2%	15,7%
RM - A. O. U. P. TOR VERGATA	18,1%	70,0%	14,4%
RM - A. P. UMBERTO I	6,2%	25,4%	5,0%
RM - P.A. GEMELLI E C.I.C.	7,1%	15,6%	4,9%
SA - OORR S.G. DI DIO E RUGGI D' ARAGONA	12,8%	37,2%	9,5%
SI - O. RIUNITI P. LE SCOTTE	13,2%	65,2%	10,9%
TO - Città della Salute - A.O. S.G.B.	46,2%	79,1%	29,2%
TV - O. CA FONCELLO	20,7%	92,3%	16,9%
UD - A.O. S. M. MISERICORDIA	53,3%	73,1%	30,8%
VA - O. FONDAZIONE MACCHI	22,8%	54,7%	16,1%
VI - O. DI VICENZA	21,5%	82,1%	17,0%
VR - A.O. DI VERONA	25,7%	74,6%	19,1%
<b>Totale Italia</b>	<b>22,8%</b>	<b>57,6%</b>	<b>16,3%</b>

Tabella 1. Indici di soddisfacimento della lista trapianto relativi al 2022.

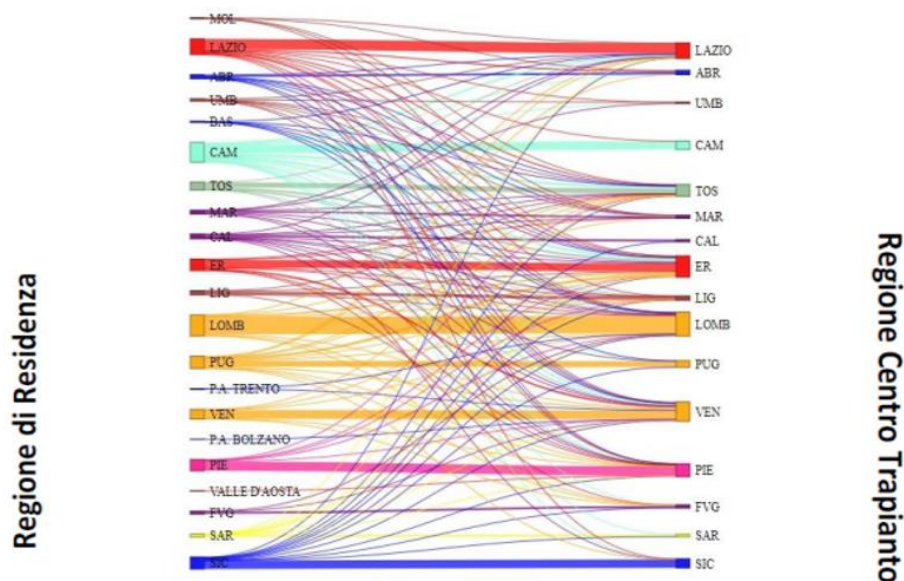


Figura 11. Diagramma di Sankey. Flussi di iscrizioni fra regioni, 2002-2022. Dati SIT 21/12/2023.

### Mancata o tardiva proposta del programma di trapianto ai pazienti uremici

Non sono ancora del tutto superate in molte nefrologie le “resistenze culturali”, “la diffidenza” e l’incompleta conoscenza delle tematiche del trapianto di rene, in particolare se da donatore vivente, nonostante l’evidenza dei risultati. Questo si traduce talora in una mancata proposta o inadeguata informazione, oppure in tardivo ricorso all’opzione trapianto dopo anni di dialisi, nonostante sia noto il grande vantaggio della precocità ed immediatezza dell’intervento. A questo concorre anche il fatto che per lo specialista nefrologo l’attività lavorativa routinaria (guardie, turni dialisi, attività ambulatoriale etc) occupa gran parte del tempo a disposizione e le ore da dedicare al programma di trapianto – al momento nella maggior parte di centri nefrologici e dialitici non codificato e non compreso nella stesura dei turni di lavoro – sono insufficienti o del tutto inesistenti.

### Difficoltà ad eseguire gli esami per ottenere l’idoneità

Il percorso per ottenere l’idoneità all’iscrizione in lista d’attesa per il trapianto è oggi troppo lungo e complesso (a volte dura anche più di 1 anno); ancor più articolato è quello del trapianto da vivente, in cui va valutato accuratamente anche il donatore [8–10]. A volte questi percorsi non sono correttamente definiti, e a volte addirittura inesistenti. Sebbene in alcune regioni sia ormai presente un PAC dedicato, molto spesso l’accesso ad alcune prestazioni, in particolare quella cardiologiche ed endoscopiche, rimane particolarmente difficile. Va segnalato anche la difformità della lista degli esami richiesti tra regione e regione e tra centro trapianti e centro trapianti, il che alimenta a volte confusione negli operatori e nei pazienti stessi.

### Carenza di risorse strutturali ed umane dedicate al programma di trapianto nei centri nefrologici

La carenza di personale medico ed infermieristico nei centri nefrologici e dialitici limita molto l’attività di trapianto, perché l’attenzione ed il carico di lavoro che comporta si somma alla attività routinaria quotidiana, ma i risultati, il beneficio per i pazienti ed il rapporto costo/efficacia devono far riflettere sulla necessità di investire in organizzazione, percorsi e risorse umane dedicate [9, 10].

### Definizione di compiti e ruoli non sempre ben definita

Tra le differenti realtà coinvolte nel percorso di trapianto spesso la comunicazione e l’interazione non è ottimale, per la mancata definizione di compiti e ruoli; questo comporta una ulteriore dilatazione dei tempi necessari per portare a termine il percorso, dimostrato ad esempio dall’alta

percentuale di pazienti che rimangono “sospesi” in attesa di un giudizio definitivo, a volte anche per molto tempo.

#### Carente formazione del personale sia tecnica che alla comunicazione

Al di fuori dei centri trapianto e del personale direttamente coinvolto, sono ancora tante le carenze culturali e la disinformazione in tema di trapianto; riguarda medici e infermieri. In particolare, il problema della corretta comunicazione è una delle principali cause che limita lo sviluppo del programma trapianto da donatore vivente.

#### Insufficienti informazione della popolazione, sensibilizzazione dei pazienti e dei medici di medicina generale

Ancora più critica è la situazione che riguarda la medicina del territorio, i pazienti e la popolazione. Mancato coinvolgimento, incompleta informazione, scarsa sensibilizzazione, ma anche carenze organizzative, sono le cause dell'elevato numero di opposizioni alla donazione, che raggiungono ancora quasi il 30% dei casi con ampia variabilità sul territorio e picchi che superano il 50%. Purtroppo, i dati del Centro Nazionale Trapianti dimostrano che le opposizioni sono solo in lievissimo calo negli anni.

#### Inadeguatezza del supporto psicologico e decisionale e del follow-up dei donatori

Una delle criticità emergenti è la carenza nella maggior parte delle realtà di un supporto psicologico nell'iter di avvicinamento al trapianto per il paziente e per la sicurezza e accompagnamento nel percorso pre- e post-trapianto per chi decide di donare [6]. È un fattore trainante per potenziare la fiducia dei pazienti e dei loro familiari. Inoltre, non sempre il follow-up del donatore è garantito con esami e visite rimborsate dal SSN.

### **Scopo del documento**

Lo scopo del documento è quello di mettere in evidenza quelle che sono le maggiori criticità che limitano la diffusione del programma di trapianto, di suggerire gli interventi da mettere in atto e determinare le risorse umane ed organizzative necessarie per l'implementazione e la diffusione delle attività di trapianto, in particolare da donatore vivente, e che possano favorire l'uniformità qualitativa e quantitativa della stessa su tutto il territorio nazionale.

### **Proposte per un modello nazionale di attività trapianto renale**

#### **Generali:**

1. Garantire in tutti i reparti di Nefrologia e Dialisi la presenza di un ambulatorio dedicato ai pazienti con malattia renale cronica avanzata che abbia come obiettivo primario la promozione del trapianto da vivente pre-emptive o, in mancanza di questa opportunità, l'inserimento in lista d'attesa per trapianto da donatore deceduto prima che inizi il trattamento dialitico.
2. Garantire in tutte le Nefrologie la presenza di una équipe multidisciplinare (nefrologo, infermiere di dialisi e *transplant case manager*) che possa fornire precocemente informazioni accurate ed indirizzi i pazienti verso il percorso di trapianto, individuando ove possibile l'opzione da donatore vivente.
3. Determinare le figure professionali di riferimento per il trapianto minime e necessarie e definire i loro compiti e ruoli sia all'interno della struttura, sia nella cooperazione con gli altri

attori che contribuiscono alla costruzione del percorso di trapianto (specialisti, centro trapianto, centro regionale di riferimento).

4. Definire ed uniformare gli esami ematici e strumentali e le visite specialistiche necessarie per l'inserimento in lista d'attesa sia per il trapianto da donatore deceduto che da donatore vivente, in questo caso comprensivo del percorso del donatore e di coppia.
5. Ideare e progettare "percorsi facilitati" nei tempi e nelle modalità organizzative, che permettano in tutte le realtà di eseguire gli accertamenti necessari in un lasso di tempo "ideale" (agende o visite dedicate, canali di priorità – *fast track*).
6. Incentivare e promuovere ogni forma di comunicazione che favorisca la diffusione della cultura del trapianto sia nella popolazione che negli addetti ai lavori.
7. Potenziare la formazione dei nefrologi sul management e sulla attività di trapianto, a partire dalle Scuole di Specializzazione.
8. Definire parametri di monitoraggio della rete per rilevare indicatori di processo e di risultato.

### **Specifiche:**

1. È auspicabile in ogni regione la presenza di un numero adeguato di Unità Operative di Nefrologia (numero da definire in base alla numerosità dei residenti) con figure dedicate all'inserimento in lista d'attesa per trapianto da donatore deceduto e all'individuazione delle potenziali coppie per il trapianto da donatore vivente. Il percorso deve essere attivato il più precocemente possibile (modalità pre-emptive). Il sistema già prevede un modello "HUB-SPOKE". I centri trapianto (HUB) sono di riferimento dei centri di nefrologia territoriali (SPOKE), che avviano l'iter di inserimento in lista mediante esecuzione degli esami previsti per l'ottenimento dell'idoneità. Il Centro Hub completa l'iter con eventuali esami di approfondimento o di secondo livello. In entrambe le sedi devono essere garantiti, secondo le diverse organizzazioni aziendali, percorsi fast track (agende o slot dedicati) da riservare a pazienti da inserire in lista d'attesa (cod. esenz. 050) o a potenziali donatori di rene (cod. esenz. T01). Ciò è fondamentale per ridurre drasticamente il tempo dedicato al completamento dell'iter di valutazione ed idoneità, secondo quanto già previsto dall'accordo Conferenza Stato –Regioni (Rep Atti n° 149/CSR del 4 agosto 2021)
2. Le strutture coinvolte sono: il Centro Nazionale Trapianti (CNT), il Centro di riferimento Regionale Trapianti (CRT), le U.O.C. di Nefrologia con Trapianto (Hub), le U.O. di Nefrologia e Dialisi ed i Centri Dialisi Privati Accreditati (Spoke). Il CNT e il CRT seguono già percorsi e attività regolamentata e collaudata.

#### **a) Nefrologia del territorio (Spoke)**

##### Nefrologo dell'ambulatorio malattia renale avanzata:

- promozione ai pazienti del programma di trapianto da vivente come prima scelta, seguito dal trapianto da donatore deceduto, il più precocemente possibile
- individuazione del o dei possibili candidati alla donazione
- segnalazione del donatore/dei donatori e del ricevente al nefrologo referente del programma trapianto

##### Nefrologo referente per il programma trapianto

- gestione dei rapporti con il centro trapianti e con il centro di riferimento regionale; organizzazione e coordinamento dell'attività trapianto all'interno della struttura, in collaborazione con l'infermiere

responsabile (*transplant case manager*)

- programmazione dell'attività formativa e di promozione del programma trapianto
- programmazione e valutazione dell'iter diagnostico completo per idoneità al trapianto (da concordare con centro trapianto)
- valutazione dei potenziali candidati alla donazione da cadavere (morte cerebrale e morte cardiocircolatoria) nelle terapie intensive, assicurando valutazioni sempre in condivisione con il nefrologo del Centro Trapianti

*Nefrologo referente per il programma donazione e trapianto da vivente*

- reclutamento delle coppie donatore/ricevente e colloqui informativi iniziali su opzioni di trapianto compatibile ed incompatibile
- valutazione anamnestica e clinica iniziale degli eventuali donatori (anamnesi completa, esame obiettivo, primo screening funzionale, ematologico, virologico) e del ricevente, fornendo valutazioni sempre in condivisione con il nefrologo del Centro Trapianti
- segnalazione dei riceventi o della coppia donatore/ricevente (D/R) al centro trapianti
- completamento del percorso di studio per idoneità di coppia in accordo con il centro trapianti di riferimento, agevolando l'organizzazione delle prove di compatibilità della coppia presso il Centro Trapianti

*Infermiere dedicato al programma trapianto (Transplant case manager)*

- informazione dettagliata ai candidati ed ai familiari sul programma trapianto con descrizione accurata del percorso completo e degli esami e valutazioni necessarie
- espletamento delle pratiche burocratiche e della documentazione informatica in collaborazione con il medico referente del trapianto
- programmazione degli accertamenti indicati dal percorso di idoneità del centro trapianti
- raccolta degli esiti degli esami e visite eseguite
- programmazione degli appuntamenti per valutazione di idoneità da parte del centro trapianti e di eventuali approfondimenti richiesti
- coordinamento del percorso fino all'affidamento del paziente o della coppia D/R al Centro trapianti

**b) Nefrologia del Centro Trapianti (Hub)**

*Nefrologo responsabile del programma trapianto*

- è necessaria la presenza di almeno due nefrologi dedicati al programma di trapianto e preferibilmente con compiti divisi tra trapianto da donatore deceduto e trapianto da donatore vivente
- conferma dell'idoneità clinica alla fine del percorso di valutazione di tutti i candidati a trapianto di rene (garantendo il completamento della idoneità nel più breve tempo possibile) e informazione, proposta e firma dei consensi al/ai programma/i scelto/i
- valutazione della coppia donatore/ricevente proposta e conferma dell'indicazione al programma di trapianto da donatore deceduto e/o da vivente
- coordinamento col nefrologo proponente sul percorso e gli accertamenti da eseguire con eventuali approfondimenti

- programmazione e valutazione della tipizzazione ABO ed HLA della coppia in caso di programma da vivente
- coordinamento e programmazione delle valutazioni medico-legali della commissione di parte terza e del tribunale (compilando la relazione finale in caso di trapianto da vivente)
- coordinamento con il chirurgo del centro trapianti per la tempistica dell'intervento in caso di programma da donatore vivente
- collaborazione con il Coordinamento Regionale Trapianto, con il Centro Nazionale Trapianti e con le nefrologie spoke per il coordinamento dell'attività in tutte le sue parti e gestione dell'attività di controllo del centro trapianti (audit, debito informatico per CNT, dati di follow-up)
- proposta e coordinamento dell'iscrizione delle coppie incompatibili al programma di kidney paired donation (crossover nazionale o internazionale, programma Dec-k) o predisposizione e gestione del protocollo di desensibilizzazione del ricevente ABO o HLA incompatibile
- promozione e progettazione dell'attività informativa e formativa per le figure dedicate al programma di trapianto e per la popolazione e gestione dei rapporti con le Associazioni e la Direzione dell'Azienda

#### Infermiere (Transplant nurse)

- gestione degli aspetti burocratici e organizzativi riguardanti il programma all'interno della struttura e coordinamento dell'attività in collaborazione con i referenti del centro spoke
- gestione ed organizzazione degli appuntamenti per accertamenti o visite ed eventuali approfondimenti da eseguire presso il centro trapianti
- programmazione delle visite collegiali nefro-chirurgiche di idoneità
- programmazione delle valutazioni medico-legali
- raccolta e gestione della documentazione del paziente o della coppia (raccolta dei referti, dei documenti necessari, dei consensi), dell'attività burocratica e della compilazione della modulistica richiesta

#### Équipe multidisciplinare

È fondamentale creare una équipe di specialisti esperti sulle tematiche, che possano collaborare ed esprimere referti specifici in funzione del trapianto, per accelerare e rendere più sicuro ed affidabile il giudizio di idoneità e l'inserimento nel programma: anestesista, cardiologo, infettivologo, psicologo devono partecipare in maniera attiva alla definizione della idoneità del paziente e di eventuali donatori all'intervento.

I Centri Dialisi Privati Accreditati hanno l'obbligo di individuare il più precocemente possibile e di inviare il paziente presso i Centri Spoke o i Centri Hub, con cui concorderanno il programma di inserimento in lista attiva di trapianto per donatore deceduto e/o donatore vivente.

Per favorire la diffusione del programma e della cultura del trapianto in generale, e l'organizzazione dei percorsi e della presa in carico, in particolare delle coppie per la donazione ed il trapianto da donatore vivente, si ritiene fondamentale la creazione di ambulatori dedicati in ambito regionale per le Regioni che complessivamente dimostrano una minor sensibilità alla donazione (<30 pmp) o maggior tasso di opposizione alla donazione (>30%) (Abruzzo, Molise, Lazio, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia dall'analisi del report 2024 del CNT), o minor numerosità di segnalazione di coppie D/R e di attività di trapianto da vivente.

Devono essere predisposti fondi dedicati alla creazione di questa attività, fondamentale per le

incentivazioni del programma di trapianto e donazione nelle Regioni con numeri inferiori alla media nazionale.

Il numero delle équipes potrà variare tra 2 e 3 in base alla dimensione del territorio e della numerosità della popolazione.

Ogni équipe sarà formata da almeno 2 medici nefrologi esperti di trapianto e 2 infermieri (transplant nurse) ed avrà il compito di:

- evidenziare nel territorio le criticità organizzative e le motivazioni che impediscono un incremento dell'attività di donazione e trapianto, in particolare da vivente;
- implementare il numero di coppie donatore/ricevente da selezionare, informare, avviare, iscrivere al programma di trapianto da vivente
- predisporre dei sistemi ad hoc per la presa in carico e l'esecuzione degli accertamenti ematici e strumentali necessari per il completamento dell'iter di idoneità, in collaborazione con le Aziende Ospedaliere, con i centri trapianto del territorio e con il centro regionale trapianto, concordando le modalità di esecuzione degli accertamenti sempre con le modalità di "fast track";
- favorire, organizzare e promuovere incontri con la popolazione e con i medici dei centri nefrologici e dialitici per l'implementazione della cultura e della conoscenza del trapianto
- l'attività potrà essere svolta in 1 o 2 giorni la settimana
- la presenza di questi ambulatori potrà essere pubblicizzata tramite informazione capillare a carico dell'associazioni pazienti (ANED) locale.

3. Gli esami ematici e strumentali e le visite specialistiche necessarie per l'inserimento in lista d'attesa per il trapianto da donatore deceduto e da donatore vivente devono essere il più possibile uniformi sull'intero territorio nazionale e limitati a quelli strettamente necessari (Allegato A) fatta salva la scelta per i singoli Centri Trapianto di inserire ulteriori approfondimenti diagnostici se ritenuti utili al raggiungimento della idoneità.
4. Devono essere attivati i sistemi "fast track". Si sottolinea l'importanza dell'intervento a cascata delle Direzioni Aziendali, che devono avere come "mission" l'attivazione concreta dei percorsi facilitatori con le varie Unità Operative coinvolte per gli esami necessari per l'inserimento in lista d'attesa, ad esempio mediante "slot" dedicati e riservati all'esecuzione degli esami o tramite creazione di "PAC" mirati alla riduzione dei tempi necessari per la valutazione di idoneità. Si ritiene fondamentale che la durata del percorso per l'ottenimento delle idoneità al trapianto da donatore deceduto non sia superiore a 3 mesi di tempo e per quello da donatore vivente, comprensivo della parte di pertinenza medico legale, non ecceda i 6 mesi.
5. Al di fuori dei centri trapianto e del personale direttamente coinvolto è necessaria una diffusa, capillare ed approfondita formazione per implementare il programma ed aumentare i numeri della attività. Ancora più critica è la situazione che riguarda la medicina del territorio, i pazienti e la popolazione. A tal fine è utile incentivare:
  - Campagne informative per la popolazione per la sensibilizzazione al dono organizzando eventi, incontri, e facendo pubblicità alla donazione ed al trapianto con articoli, testimonianze e storie a mezzo stampa e condivisione di podcast, filmati e documenti a mezzo web.
  - Incontri promozionali per la medicina del territorio per la diffusione della cultura del dono e delle nozioni di base riguardanti il programma di trapianto da vivente allo scopo di minimizzare le incomprensioni e le false informazioni sulle tematiche correlate al trapianto.

6. Corsi di formazione per i nefrologi dei centri spoke sono fondamentali per garantire la trasmissione di informazioni corrette e attuali e incentivare il programma di trapianto in particolare da vivente, riguardo ai risultati clinici per il ricevente, ma anche alla sicurezza a breve e lungo termine per il donatore. È necessario potenziare la formazione dei nefrologi anche a partire dalle Scuole di Specialità. Pur essendo il trapianto un argomento previsto dal training dei medici delle Scuole di Specialità di Nefrologia, devono essere previsti periodi di tirocinio di apprendimento ed aggiornamento approfonditi e prolungati per il trapianto da donatore vivente nei centri in cui è previsto e particolarmente sviluppato.
7. Devono essere introdotti parametri di monitoraggio della rete per rilevare indicatori di processo e di risultato sia al livello dei centri nefrologici e dialitici del territorio (Spoke) sia nei Centri trapianto (Hub).
8. È auspicabile la creazione di nuovi LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) dedicati alla attivazione e completamento della valutazione di idoneità del potenziale ricevente di trapianto e delle coppie per la donazione e trapianto da vivente.

## **Indicatori di processo e risultato**

### Nefrologie del territorio (spoke)

- Presenza di ambulatorio per la malattia renale avanzata con personale dedicato
- Presenza di figure dedicate alla attività di trapianto (medico referente, infermiere case manager trapianto) per inserimento in lista d'attesa e valutazione delle coppie per trapianto da vivente
- Presenza di percorsi dedicati per l'esecuzione degli esami necessari per i programmi di trapianto
- Tempo medio di esecuzione del percorso clinico strumentale per la valutazione della idoneità
- Numero di pazienti in studio/iscritti in lista da donatore deceduto e trapiantati pre-emptive\*
- Numero di pazienti e di coppie individuate e segnalate al centro trapianti (% rispetto ai pazienti in trattamento dialitico e ai pazienti iscritti al programma di trapianto da donatore deceduto)\*
- Numero di pazienti iscritti/trapiantati con programma di trapianto da vivente pre-emptive sul totale delle coppie segnalate\*

\* Queste informazioni dovranno essere fornite ogni 6 mesi alla Società Italiana di Nefrologia ed al Coordinamento Regionale Trapianti mediante compilazione di un questionario che sarà inviato annualmente ai centri nefrologici spoke (Materiale supplementare – Allegato B).

### Centri trapianti (Hub)

- Presenza di personale esperto e dedicato al trapianto da donatore vivente/donatore deceduto
- Definizione di percorsi (PDTA) e presenza di materiale ed organizzazione di incontri per la informazione del paziente e delle coppie
- Attività annuale di formazione del personale della struttura e delle nefrologie spoke
- Numero di coppie accettate e valutate e percentuale delle coppie che ottengono l'idoneità
- Tempo medio di presa in carico delle coppie

- Tempo medio per la definizione del processo (3 mesi per donatore deceduto; 6 mesi per donatore vivente)
- Numero di trapianti da vivente standard e per coppie incompatibili
- Presenza di protocolli operativi per trapianti ABO e HLA incompatibili (desensibilizzazione e kidney-paired-donation)

Allegati

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Legge 26 giugno 1967, n. 458 "Trapianto del rene tra persone viventi".
2. Accordo Rep. Atti n. 149/CSR del 4 agosto 2021 ai sensi degli articoli 2, comma 1, lett. b) e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, sul documento recante "Progetto per il trapianto di rene da donatore vivente".
3. Report CNT attività di donazioni e trapianti, anno 2024.
4. Report CNT dichiarazioni al Comune, giugno 2025.
5. Health-related Quality of life after living kidney donation: a systematic review and meta-analysis; Stijn C. Van de Laar et al; *AJKD*. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2025.09.008>.
6. Guide to the quality and safety of organ for transplantation, 2024.
7. Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, gennaio 2018.
8. Programma Regionale Trapianto di Rene, Regione Lazio, 2024. <https://www.regione.lazio.it/sites/default/files/documentazione/2024/SAN-DGR-869-07-12-2023-Allegato-1.pdf>.
9. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dei potenziali candidati al trapianto di rene da donatore vivente; Regione Veneto: allegato A al Decreto n. 057 del 02 MAG. 2022
10. Il trapianto di rene da donatore vivente. Elementi utili ad una valutazione responsabile, 2024; Ministero della Salute; Consiglio Superiore di Sanità; Sessione LIII (2022-2025); Pres Prof Franco Locatelli.

## Non-biological Extracorporeal Liver Support Treatments: Experiences and Perspectives in the Management of Acute Liver Failure

In depth review

**Fabrizio Cristiano<sup>1,2</sup>, Julian Camilo Ramirez-Acosta<sup>3</sup>, Nigel Osvaldo Fernandez-Claros<sup>3</sup>, Fernando Lombi<sup>4</sup>, Guillermo Rosa-Diez<sup>3</sup>**

1 Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, Gabriele d'Annunzio University of Chieti and Pescara, Chieti, Italy

2 Nephrology and Dialysis Unit, Ortona Hospital, ASL 2 Lanciano Vasto Chieti, Italy

3 Servicio de Nefrología – Hospital Italiano Buenos Aires, Argentina

4 Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina



Fabrizio Cristiano

**Corresponding author:**

Fabrizio Cristiano

Nephrology and Dialysis Unit, Ortona Hospital, ASL 2 Lanciano Vasto Chieti, Italy

Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, University "G. D'Annunzio" Chieti-Pescara, 66100 Chieti, Italy;

E-mail: fabrizio.cristiano@asl2abruzzo.it

### ABSTRACT

Acute liver failure (ALF) and acute on chronic liver failure (ACLF) represent severely compromised clinical conditions, characterised by high mortality and often candidates for liver transplantation. Recently, non-biological extracorporeal treatments (ECLSD) have gained an increasing role as temporary support through the removal of water-soluble and albumin-bound toxins. This paper provides an overview of the main available devices, including SPAD (single pass Albumin Dialysis), MARS (Molecular Adsorbent Recirculation System), Prometheus (Fractionated Plasma Separation and Adsorption), Cytosorb, CPFA (Coupled Plasma Filtration Adsorption) and DPMAS (Dual Plasma Molecular Adsorption System), illustrating their technical characteristics, efficacy and limitations. Cytosorb, although originally designed for the treatment of systemic inflammatory conditions, has shown surprising efficacy in reducing bilirubin and bile acids, surpassing the results of MARS in some retrospective studies. Special attention is given to our centre's experience with the RAED (Recirculated Albumin Extended Dialysis) and RHENOB (Reemplazo Hepático No Biológico) techniques, based on recirculated albumin circuits, with or without regeneration by DPMAS. In a series of seven patients with ALF or ACLF treated with RHENOB, a significant reduction in bilirubin (25-50%) was observed after only a few sessions, without haemodynamic adverse events. One patient subsequently received a successful liver transplant, completing the biochemical stabilisation course. The RAED and RHENOB techniques appear to be innovative, effective, cost-effective approaches that can be applied even in centres without advanced technology. However, controlled prospective studies are needed to consolidate their use in clinical practice.

**KEYWORDS:** Acute liver failure, Extracorporeal liver support, MARS, Cytosorb, RHENOB, RAED, DPMAS

## Introduction

Chronic liver disease affects 10% of the world's population, and acute liver failure compromises approximately 5 million patients per year in Western countries [1]. Liver failure prevents the liver from performing normal functions, such as detoxification, biotransformation, excretion and synthesis, with accumulation of toxins and lethal complications [2]. Its causes include undetermined aetiology, secondary to drugs, viral infection, exotoxic from alcohol abuse and autoimmune diseases [2]. Acute liver failure (ALF) describes a dysfunction with encephalopathy, impaired liver synthesis, and metabolic function. Acute-on-chronic liver failure (ACLF) describes an exacerbation of underlying chronic disease such as alcohol-based exotoxic hepatopathy, HBV and HCV viral infections [2]. ACLF has a high mortality rate of between 50% and 90% with development of jaundice, systemic port encephalopathy and multiple organ failure [3]. Endogenous toxins found in patients with acute liver failure include bilirubin, ammonium, glutamine, lactate, aromatic amino acids, free fatty acids, phenol, mercaptans, and pro-inflammatory cytokines. The loss of hepatocytes promotes a progressive increase in apoptosis and hepatic necrosis. The liver has a great capacity to regenerate itself after partial hepatectomy or iatrogenic intoxication such as paracetamol, maintaining sufficient liver function for adequate homeostasis [4]. Hepatic toxins are hydrophobic with a molecular weight < 1000 Da (Bilirubin = 406 Da, cholic acid = 283 Da, chenodeoxycholic acid = 272 Da) and have a protein bond that prevents free diffusion of bilirubin and bile acids resulting in toxicity in human tissue. These characteristics explain why classical renal dialysis techniques based on convection and diffusion are not effective in removing these toxins [5]. Orthotopic liver transplantation has been the treatment of choice, but there are no available organs. High mortality rate needs new treatment as a "bridge" to liver transplantation or as a replacement treatment until spontaneous recovery of liver function [6]. Extracorporeal liver support devices (ECLSDs) serve as a bridge until a donor liver becomes available or hepatic recovery occurs. There are two main types of ECLSDs: artificial and bioartificial [7]. Biological methods are difficult to implement and very expensive; non-biological ECLSDs are the most commonly used. The main indications for the use of ECLSDs are: ALF from paracetamol intoxication, ALF from hepatitis A and B, ACLF from chronic hepatopathy, type 1 or 2 hepatorenal syndrome, severe acute cholestatic hepatitis, pruritus unresponsive to medical therapy, systemic port encephalopathy and hyperbilirubinemia while waiting for a liver transplant, primary or secondary dysfunction of a liver transplant [6]. Understanding how ECLSDs operate requires acknowledging that liver failure primarily compromises the liver's detoxification capacity. Therefore, water-soluble (or non-albumin-bound, such as ammonium) and hydrophobic (or albumin-bound, non-removable with dialysis, such as bilirubin and bile acids) substances accumulate in the plasma. ECLSDs aim to remove liver toxins and were developed from the experience and technology of renal function replacement treatments with haemodialysis. Some toxins such as small water-soluble toxins like ammonium can be removed easily with haemodialysis techniques of haemodiafiltration; for larger, protein-bound molecules, other methods combining diffusion, convection techniques together with filtration and adsorption are required [8]. Principles for the extraction of hydrophobic (lipid-soluble) and albumin-bound toxins are: pheresis, direct removal of plasma or albumin from the patient, taking the albumin-bound toxins with it; adsorption, direct extraction of the toxins present in the albumin, through the use of sorbents; facilitated diffusion: indirect method using a dialysate with albumin. Thus, the albumin circuit enables the facilitated diffusion of albumin-bound toxins, driven by oncotic pressure gradients. The solutes in question are separated from the patient's albumin and subsequently bind to the albumin in the dialysate to be removed through the passage of a dialysis membrane.

ECLSDs improve symptoms (systemic port encephalopathy, pruritus) and survival by reducing ammonium, bilirubin, and transaminase levels. Bilirubin is used as a biochemical marker of

treatment efficacy due to the toxins' characteristics, high affinity for proteins, and ease of measurement in any laboratory. The binding between bilirubin and albumin is extremely effective ( $9.5 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ ) and just one ninety-fifth millionth of a mole of bilirubin is able to saturate 50% of the albumin bonds. The direct adsorption technique is the best option for removing albumin-bound toxins. ECLSDs techniques with filtration and adsorption show better removal of protein-bound toxins and water-soluble toxins [9].

Taking into account the physical principles mentioned, ECLSD techniques are based on diffusion, convection, adsorption and pheresis mechanisms, applied singly or in combination. The common goal of these methods is the removal of liver toxins that accumulate in patients with acute or acute-on-chronic liver failure through elimination of both water-soluble toxins (ammonium), hydrophobic toxins bound to albumin (bilirubin and bile acids), an elimination that cannot be achieved with conventional dialysis alone. The various technologies differ in terms of technical configuration, materials used (presence or absence of albumin, need for adsorbent cartridges), blood flows, costs, and system complexity. In the following sections, the main solutions available today will be described in detail, with a focus on the advantages and limitations of each system.

	Plasmapheresis	SPAD (Single Pass Albumin Dialysis)	MARS (Molecular Adsorbent Recirculation System)	PROMETHEUS (Fractionated Plasma Separation and Adsorption)	CPFA (Coupled Plasma Filtration Adsorption)	DPMAS (Dual Plasma Molecular Adsorption System)	Cytosorb
Albumin or plasma	yes	yes	yes	no	no	no	no
Collaboration with TRRC	no	yes	yes	no	yes	yes	yes
plasmapheresis	yes	no	no	yes albuminopheresis	yes	yes	no
adsorption cartridge	no	no	yes (two)	yes (two)	yes	yes (two)	yes
special device	no	no	yes	yes	yes	no	no
blood flow (ml/min)	100-150	100-250	100-150	200-350	100-200	100-200	100-350

**Table 1. Summary table of different non-organic extracorporeal liver support devices (ECLSDs).**

## Plasmapheresis

Plasmapheresis and haemoperfusion were the first techniques used as ECLSDs. The former involves the direct extraction of plasma (apheresis), while the latter consists of the direct adsorption of fat-soluble solutes from the blood through an activated charcoal cartridge. Both techniques have demonstrated limited efficacy and are not without complications (infection, thrombocytopenia, hypoglycemia), so they are not currently used as liver support therapies [10].

## MARS (Molecular Adsorbent Recirculation System)

The MARS is an extracorporeal detoxification technique that combines conventional haemodialysis with albumin dialysis. It utilizes a standard haemodialysis or haemofiltration device integrated with a specific module that circulates human albumin (10-20%) as a dialysate [11]. The patient's blood passes through a filter where albumin-bound and water-soluble toxins diffuse across a semipermeable membrane (cutoff ~50 kDa), binding to the exogenous albumin. The albumin-

containing dialysate, enriched with toxins, then flows through a conventional dialysis filter (removing hydrophilic solutes) and two adsorber cartridges (resin and activated charcoal), which eliminate albumin-bound substances. The purified albumin is recirculated, allowing continuous detoxification. A typical session lasts 6-8 hours and is usually performed daily [12]. This system removes both water-soluble and albumin-bound toxins, improves liver function parameters and stabilizes patients as a bridge to recovery or transplantation, and improves renal function in hepatorenal syndrome [13]. There are limitations like specialized equipment and trained staff; adverse events include transient haemodynamic instability and thrombocytopenia [15]. Cost and session duration (6-8 hours) may limit widespread applications. Most clinical studies on MARS have been performed in patients with acute liver failure (ALF) or acute-on-chronic liver failure (ACLF). Only three randomized trials have assessed its effect on survival. In a prospective randomized controlled trial, Mitzner et al. (2000) demonstrated improved renal and liver function and increased survival in patients with hepatorenal syndrome treated with MARS compared to standard medical therapy [13]. A subsequent randomized study in ACLF patients confirmed similar results [14]. Moreover, one economic analysis suggested that MARS may be cost-effective compared to conventional therapy [15].

### **SPAD – Single Pass Albumin Dialysis**

SPAD is based on conventional dialysis equipment and does not require special modules. It relies on the principle of diffusion using an albumin-enriched dialysate bath. Unlike MARS, the albumin dialysate is single-pass and discarded, without the need for an interposed circuit with adsorbent cartridges. SPAD can be performed with any standard haemodialysis or haemofiltration device. A variant, Single-Pass Albumin Extended Dialysis (SPAED), includes an additional high-flow haemodialysis filter to enhance toxin removal. Advantages are simplicity of use with conventional haemodialysis equipment, does not require additional cartridges or modules, lower cost of disposable material compared to MARS and other non-biological liver support systems [16]. The limitations are large amounts of albumin, which increases overall cost, limited efficiency in a single-pass configuration, since the dialysate is discarded after one use. Clinical experience remains limited, mostly to case reports [18]. Two in-vitro studies compared SPAD with MARS, showing that SPAD may be more effective in removing bilirubin and bile acids, though findings on cost-effectiveness were controversial [17]. A retrospective clinical study in patients with acute liver failure reported comparable efficacy between SPAD and MARS. To overcome the limitation of single-pass use, a modified approach – Multiple Pass Albumin Extended Dialysis (MAED or RAED) – was tested in a small patient cohort. This method, based on recirculation of albumin without regeneration and combined with prolonged haemodialysis, showed a significant reduction in bilirubin levels [18]. However, published clinical evidence on SPAD, SPAED, and MAED is still confined to case reports.

### **PROMETHEUS (Fractionated Plasma Separation and Adsorption)**

Prometheus is an extracorporeal liver support technique based on fractionated plasma separation and adsorption (FPSA). The system consists of two circuits in series. In the first circuit, the patient's albumin is selectively fractionated through the Albuflow filter. The separated albumin is then directly purified by adsorption using two specific resin cartridges (Prometh 01 with neutral resin and Prometh 02 with anion-exchange resin). The detoxified albumin is subsequently reinfused into the bloodstream, closing the first circuit. In the second circuit, the patient's blood passes through a high-flux dialyser (FX dialyser), which allows conventional haemodialysis and the removal of water-soluble substances. It does not require an exogenous albumin circuit, unlike MARS and SPAD/MAED;

it has lower consumption of replacement albumin, since patient's endogenous albumin is purified and recirculated. It provides combined clearance of both albumin-bound and hydrophilic toxins but requires specialized filters and cartridges [19]. A limitation is a slight reduction in plasma albumin concentration, that may occur at the end of treatment. Clinical efficacy on overall survival remains controversial. The HELIOS (Prometheus European Liver Disease Outcome) study evaluated the impact of Prometheus on survival in patients with cirrhosis and liver failure. This prospective, randomized, international multicentre trial included 145 patients with chronic liver failure (bilirubin > 5 mg/dL; Child-Pugh  $\geq$  10). Patients were randomized to conventional medical therapy (n = 68) or conventional therapy plus Prometheus (n = 77) for 21 days, with 90-day follow-up. Results showed a trend toward improved overall survival in the Prometheus group, with significantly longer survival observed in the subgroup of patients with type I hepatorenal syndrome (HRS) or a MELD score above 30 [20].

### **CPFA (Coupled Plasma Filtration Adsorption)**

CPFA is an extracorporeal liver support technique based on plasma separation followed by adsorption of albumin-bound toxins on a hydrophobic resin. The method requires specialized equipment (e.g., Lynda or Amplya machines) and is performed with anticoagulation using heparin or citrate. Plasma is first separated from whole blood and then passed through a resin cartridge with high affinity for bilirubin and bile acids, the main albumin-binding toxins. The purified plasma is subsequently reinfused, completing the circuit. The advantages are effective removal of bilirubin, bile acids, and other albumin-bound toxins, haemodynamic stability, even in septic patients. This system is well tolerated, with no significant hypotension or major bleeding events, and it offers potentially lower cost and greater technical flexibility compared to other systems such as MARS or Prometheus [21]. However, there are high procedural costs and the need for dedicated equipment, limited clinical evidence, mostly based on small single-centre observational studies and no significant impact on MELD score demonstrated. The HERCOLE (Hepatic Replacement by Coupled Plasma Filtration and Adsorption in Liver Failure) study evaluated the efficacy and safety of CPFA in 12 patients with acute liver failure (ALF) or acute-on-chronic liver failure (AoCLF) treated at S. Orsola Hospital, Bologna (2013-2017). Inclusion criteria were bilirubin >20 mg/dL or MELD score >20. A total of 31 CPFA sessions (6 hours each) were performed. Results showed a mean bilirubin reduction of 28.8% per session (range 2.2-40.5%), with a low rebound effect at 24 hours (median 8.9% after the first session, 6.8% after the second). Resin cartridges demonstrated strong adsorptive capacity, particularly for bilirubin and bile acids. Clinically, one patient underwent liver transplantation, and eight recovered their baseline liver function, with a one-year survival rate of 75%. CPFA was safe, effective in improving biochemical detoxification parameters, and may serve as a bridge to transplantation or recovery. However, due to the small sample size and heterogeneity, further randomized trials are required to confirm its clinical efficacy [21].

### **Dual Plasma Molecular Adsorption System (DPMAS)**

Dual Plasma Molecular Adsorption System (DPMAS) is a system that combines plasma filtration and two adsorbent resins: a broad-spectrum resin (HA330-II) for inflammatory mediators and a specific resin (BS330) for bilirubin. This device is easy to use even on standard CRRT machines without the need for dedicated equipment. The advantages of DPMAS are good removal of protein-bound toxins (bilirubin), cytokines and inflammatory mediators, improvements in liver biochemistry, coagulation function and inflammatory and immune indices, good tolerability and safety with citrate anticoagulation. DPMAS in combination with plasmapheresis not only improves bilirubin levels but

also 28-day survival in patients with HBV-related ACLF and reduces the need for transplantation in patients with cholestatic hepatitis. The isolated use of DPMAS improves prothrombin activity. Despite promising data, the routine use of DPMAS requires further confirmation through randomised multicentre studies. However, thanks to its ease of use, it appears to be a promising option [22].

### Cytosorb

Cytosorb is a whole blood adsorption device designed to eliminate middle-molecular-weight substances, particularly cytokines and inflammatory mediators, and can be easily integrated into any extracorporeal blood circuit, including CRRT, without the need for plasmapheresis, albumin, or plasma replacement. Its main indication is the reduction of inflammatory mediators in sepsis and septic shock, but it is also employed in other critical care settings such as ARDS and ECMO therapy [23], in acute liver failure and rhabdomyolysis for the removal of bilirubin and myoglobin [24], and in cardiac surgery for the elimination of antiplatelet and anticoagulant agents such as ticagrelor and rivaroxaban [25]. In a retrospective comparative study, individual sessions of Cytosorb and MARS were both associated with significant reductions in bilirubin ( $p = 0.04$  and  $p = 0.04$ , respectively) and ammonia ( $p = 0.04$  and  $p = 0.04$ , respectively), but only Cytosorb achieved additional significant decreases in lactate dehydrogenase ( $p = 0.04$ ) and platelet count ( $p = 0.04$ ). After a complete treatment cycle, Cytosorb maintained superiority, showing significant reductions in lactate ( $p = 0.01$ ), bilirubin ( $p = 0.01$ ), ammonia ( $p = 0.02$ ), and lactate dehydrogenase ( $p = 0.01$ ), while MARS-treated patients did not display significant improvements in liver function parameters. Moreover, only Cytosorb was associated with a significant improvement in the MELD score ( $p = 0.04$ ), highlighting its superior efficacy over MARS in enhancing liver compensation [26]. Another comparative study assessed detoxification efficiency across several extracorporeal liver support systems and demonstrated that Cytosorb had the highest adsorption capacity for total bilirubin, direct bilirubin, and bile acids when compared with CPFA, MARS, Prometheus, and plasmapheresis, supporting its potential role as the device of choice in advanced liver failure [27]. Additional real-world evidence will derive from the COSMOS registry, launched in July 2022 and currently enrolling patients in Germany, Spain, Portugal, and Italy, which aims to provide large-scale observational data on the safety and efficacy of Cytosorb in critically ill patients [28].

### Experience of our group

ECLSD methods are based on the principles of diffusion, convection, adsorption and phoresis, with the aim of removing water-soluble and hydrophobic toxins bound to albumin that accumulate in acute or acute-on-chronic liver failure. The techniques currently available vary in complexity, effectiveness and accessibility, but none has yet established itself as the absolute standard of treatment. Our group's experience has included the use of a technique involving the recirculation of albumin without regeneration, RAED (Recirculated Albumin Extended Dialysis), a variant of SPAD that involves the recirculation of albumin without regeneration. In this mode, albumin is used as dialysate in a multi-pass circuit, with the aim of optimising its use and improving the efficiency of removing albumin-bound toxins, while maintaining a simple technical configuration without adsorbent columns. Albumin is circulated through a secondary circuit connected to a high-cut-off dialyzer, facilitating the diffusion of toxic substances from the blood to the albumin dialysate. Although this strategy does not involve the regeneration of the albumin solution using adsorbent cartridges, as is the case with the RHENOB system, it has shown reasonable effectiveness in reducing bilirubin and other toxic markers in patients with acute or acute-on-chronic liver failure. RAED therefore represents an intermediate option between SPAD and more complex systems such as MARS or Prometheus, offering a good compromise between simplicity, effectiveness and low cost, and formed the technological basis for the subsequent development of the RHENOB (Reemplazo

Hepático No Biológico) system (Table 2). The system consists (Figure 1) of an albumin recirculation circuit placed in series with a renal circuit (haemodialysis, haemofiltration or haemodiafiltration) and includes albumin regeneration through the use of DPMAS (Double Plasma Molecular Adsorption System; Jafron).

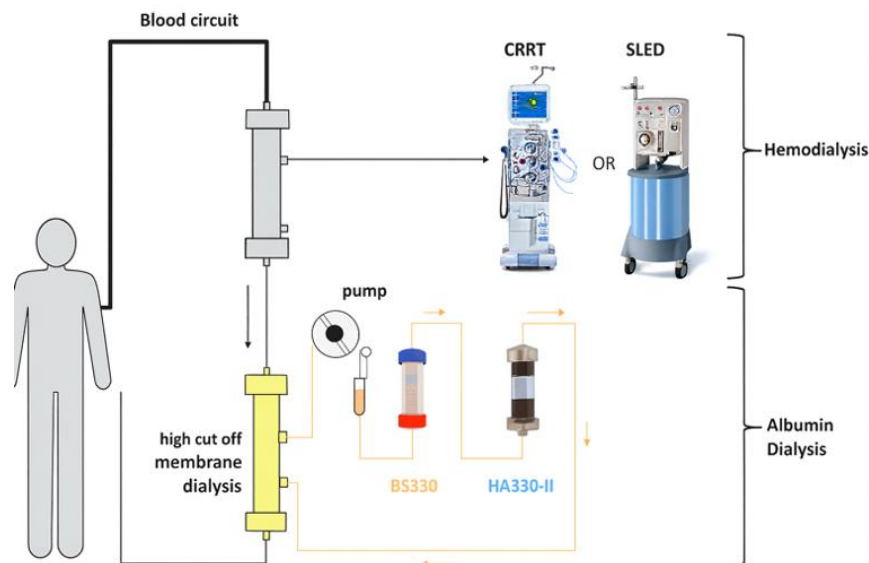


Figure 1. RHENOB.

Feature	RAED (Recirculated Albumin Extended Dialysis)	RHENOB (Reemplazo Hepático No Biológico)
System type	Variant of SPAD with recirculated albumin (multi-pass)	RAED circuit combined with albumin regeneration (via DPMAS)
Albumin circuit	Uses human albumin (20%) recirculated without regeneration	Human albumin (20%) recirculated with regeneration through dual resin cartridges (HA330-II, BS330)
Membrane type	High cut-off dialyzer for albumin circuit	High cut-off dialyzer for albumin circuit + standard dialysis/hemofiltration membrane for renal circuit
Dialysis configuration	Series circuit: blood + albumin dialysate, no adsorbent columns	Two circuits in series: renal replacement therapy + albumin recirculation/regeneration
Albumin volume	~300 ml of 20% albumin solution	~300 ml of 20% albumin solution (regenerated by DPMAS)
Flow rates	Blood flow: 150–300 ml/min; albumin flow: 15–20 ml/min	Blood flow: according to RRT mode (HD/HDF); albumin dialysate flow: ~200 ml/min
Anticoagulation	Heparin (standard dialysis dose)	Heparin via renal circuit
Technical complexity	Moderate – no special equipment needed beyond dialysis machine	Higher – requires integration with DPMAS cartridges for albumin regeneration
Main advantage	Simple, low-cost, reduces bilirubin; feasible in centres with standard dialysis equipment	More efficient toxin clearance (bilirubin, bile acids, cytokines) with lower albumin consumption
Limitation	No regeneration → less efficient, higher albumin use over multiple sessions	Greater complexity, need for DPMAS system, limited published data

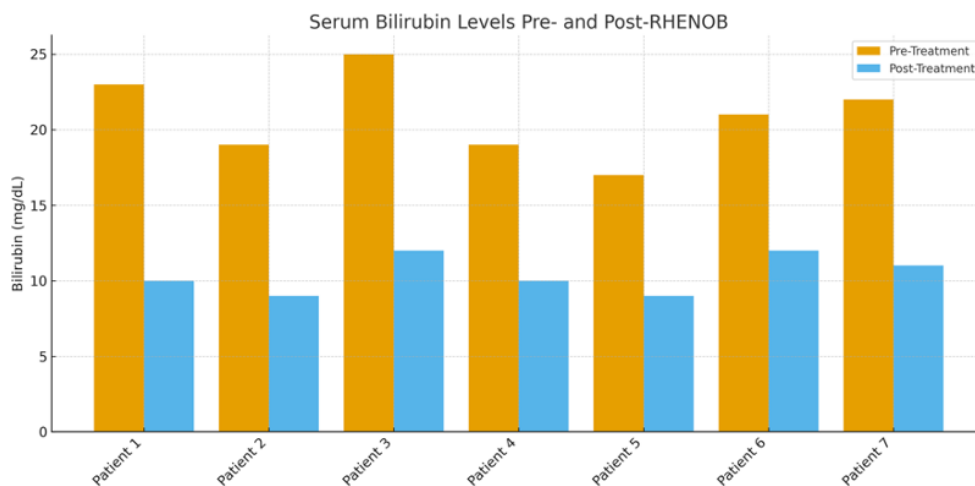
Table 2. Technical comparison of RAED and RHENOB systems.

For the renal circuit, a dialysis membrane is used depending on the method chosen (low-flow haemodialysis, high-flow haemodialysis, haemofiltration or haemodiafiltration); for the albumin circuit, a high-cut-off dialysis membrane is used; 300 ml of 20% human albumin in the albumin circuit acts as dialysate and is passed through the dialysate compartment of the blood-cut dialyzer. The blood and dialysate flow rates depend on the haemodialysis technique used; the albumin dialysate flow rate is 200 ml/min. Heparin is administered through the renal circuit.

Age	Gender	Etiology	Liver Tx	MELD	Bilirubin Levels (mg/dl)	Percentage change in bilirubin after treatment	Number of RHENOB sessions performed	Outcome
53	F	Hepatic failure of unknown cause – AKIN 3	Yes	28	23	56 %	5	Alive
45	M	Alcoholic – Acute on Chronic Liver Failure – AKIN 3	Yes	31	18	44 %	4	Alive
42	M	Covid Pneumonia – Liver Failure – AKIN 3	No	30	25	52 %	3	Alive
63	F	Amiloidosis AL – AKIN 3	No	32	19	47 %	4	Alive
47	F	Primary Biliary Cirrhosis	No	36	17	43 %	3	Dead
66	F	Liver Transplant – Rejection – Cholestasis	Yes	40	21	42 %	2	Dead
61	M	Hepatitis B – Fulminat Subacute Hepatitis	Yes	31	22	50 %	5	Alive

**Table 3. Patient characteristics.**

Table 3 presents the clinical and biochemical characteristics of each patient, including age, gender, underlying diagnosis, MELD score, baseline total bilirubin levels, number of RHENOB sessions performed, and percentage change in bilirubin after treatment. The mean age of patients was approximately 52 years, ranging from 42 to 66 years; the male prevalence reflects the known distribution of advanced liver disease. Diagnoses included severe alcoholic hepatitis, viral hepatitis, and acute post-transplant graft dysfunction, highlighting the heterogeneity of treatment indications. The MELD score at the start of therapy was high in all cases (median MELD >30), confirming the severity of liver impairment.



**Figure 2. Summary table of treatments with comparison of pre- and post-treatment bilirubin levels for each patient.**

All patients showed a significant reduction in bilirubin levels after RHENOB sessions, with an average decrease of between 25% and over 50% in the most severe cases (Figure 2). The therapeutic response was observed after just 1-2 sessions, suggesting that the method is rapidly effective.

In our centre, seven patients with acute liver failure (ALF) or acute-on-chronic liver failure (ACLF) were treated with the RHENOB system. The cohort included heterogeneous etiologies such as severe alcoholic hepatitis, viral hepatitis, acute post-transplant dysfunction, and autoimmune cholestatic disease, with a median MELD score above 30, reflecting advanced liver impairment. All patients experienced a significant reduction in serum bilirubin after treatment, with decreases ranging from 25% to over 50% after only 2-5 sessions. The improvement was evident early, often within the first two sessions, suggesting rapid detoxification efficacy. Treatments were well tolerated in all cases, with no episodes of severe haemodynamic instability, major bleeding, or significant adverse events. Anticoagulation with heparin was sufficient, and no patients required interruption of therapy due to complications. The technique demonstrated good haemodynamic stability, even in patients with concomitant renal failure and critical illness. Among the seven treated patients, three underwent successful liver transplantation after biochemical stabilization, three recovered native liver function, and one patient died due to progression of underlying disease, resulting in an overall survival at hospital discharge of 71%. Importantly, RHENOB allowed stabilization of critical patients awaiting transplantation and facilitated recovery in selected cases, confirming its potential role as an effective “bridge” therapy. Compared to established ECLSD systems, RHENOB provided effective detoxification with lower albumin consumption and without the need for highly specialized infrastructure. These encouraging results support its feasibility in centres without access to advanced extracorporeal liver support devices, although larger prospective studies are needed to confirm its clinical impact on long-term survival and transplant-free recovery. When comparing available non-biological extracorporeal liver support devices (MARS, SPAD, Prometheus, CPFA, DPMAS, Cytosorb, RAED and RHENOB), no single system has yet established itself as the gold standard. MARS and Prometheus remain the most widely studied but are costly and technically demanding, while SPAD and CPFA are simpler yet limited in efficacy or availability. Cytosorb has shown promising detoxification capacity, particularly for bilirubin and bile acids, but requires further validation. Within this landscape, RAED and RHENOB represent pragmatic and innovative approaches: RAED, as a low-cost recirculated albumin method, and RHENOB, as an evolution integrating albumin regeneration with DPMAS, both showing significant bilirubin clearance, good tolerability, and the potential to bridge patients to transplantation or recovery. These techniques, although still supported by limited evidence, offer feasible solutions for centres lacking access to high-cost systems. A call for action is therefore warranted: prospective, multicentre randomized controlled trials should be conducted to consolidate their role, establish standardised protocols, and evaluate their impact on survival and transplant-free outcomes.

## Conclusions

Several non-biological extracorporeal liver support techniques have been developed with different rationales and performance profiles. MARS and Prometheus remain the most validated, offering effective detoxification but at the cost of complex infrastructure and high resource consumption. SPAD provides a simpler alternative but with limited efficacy and high albumin requirements, while CPFA and DPMAS have shown selective detoxification potential with promising but still preliminary evidence. Cytosorb represents a versatile adsorptive option with encouraging results in bilirubin and cytokine clearance, though standardisation and wider validation are lacking. Within this evolving landscape, our experience with RAED and RHENOB highlights the possibility of achieving clinically meaningful detoxification, particularly bilirubin reduction, with simpler technology and good tolerability. RHENOB, by integrating albumin regeneration, optimises efficiency and reduces costs, while RAED offers an extremely accessible model adaptable to standard dialysis equipment. These approaches may represent valuable opportunities for centres with limited access to high-cost

platforms, expanding the applicability of extracorporeal liver support beyond highly specialised units. RAED and RHENOB combine feasibility, tolerability and clinical benefit, potentially filling an important gap in resource-limited settings. Future multicentre randomized controlled trials are warranted to confirm their efficacy, define standardised treatment protocols and establish their role within the broader therapeutic arsenal of extracorporeal liver support.

## BIBLIOGRAFIA

1. Khashab M, Tector AJ, Kwo PY. Epidemiology of acute liver failure. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007 Mar;9(1):66-73. <https://doi.org/10.1007/s11894-008-0023-x>. PMID: 17335680.
2. Bangera A, Basthi PM, Musunuri B, Nagaraju SP, Shetty S, Rao IR. The Kidney and Extracorporeal Therapies in Acute-on-Chronic Liver Failure: What the Nephrologist Needs to Know. *Nephrology (Carlton).* 2025 Apr;30(4):e70034. <https://doi.org/10.1111/nep.70034>. PMID: 40243165.
3. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O; APASL ACLF Working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatology.* 2014 Oct;58(4):1333-1359. <https://doi.org/10.1007/s12072-014-9580-2>. Epub 2014 Sep 26. PMID: 26202751
4. Michalopoulos GK. Hepatostat: Liver regeneration and normal liver tissue maintenance. *Hepatology.* 2017 Apr;65(4):1384-1392. <https://doi.org/10.1002/hep.28988>. Epub 2017 Mar 6. PMID: 27997988
5. Struecker B, Raschzok N, Sauer IM. Liver support strategies: cutting-edge technologies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Mar;11(3):166-76. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.204>. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24166083
6. Rosa-Diez G, Gadano A. Sistemas no biológicos de soporte hepático artificial: ¿En qué consisten y qué rol ocupan en la actualidad? [Non biological artificial devices: what do they mean and what is their role today?]. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2012 Jun;42(2):135-44. Spanish. PMID: 22876717
7. Nguyen A, Mirza S, Javed N, Hanif H, Ryu M, Mirza RT, Sheikh AB. Extracorporeal Liver Support: An Updated Review of Mechanisms and Current Literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2022 Jul 4;12(4):43-48. <https://doi.org/10.55729/2000-9666.1064>. PMID: 36262903; PMCID: PMC9533802
8. Redant S, Beretta-Piccoli X, Mugisha A, Attou R, Kaefer K, De Bels D, Tolwani A, Honoré PM. Hyperammonemia, the Last Indication of High-Volume Hemodiafiltration in Adult and Children: A Structured Review. *Blood Purif.* 2019;48(4):330-335. <https://doi.org/10.1159/000501390>. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31291618.
9. Stadlbauer V, Krisper P, Beuers U, Haditsch B, Schneditz D, Jung A, Putz-Bankuti C, Holzer H, Trauner M, Stauber RE. Removal of bile acids by two different extracorporeal liver support systems in acute-on-chronic liver failure. *ASAIO J.* 2007 Mar-Apr;53(2):187-93. <https://doi.org/10.1097/01.mat.0000249852.71634.6c>. PMID: 17413559
10. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease. *Semin Dial.* 2009 Mar-Apr;22(2):169-72. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00539.x>. PMID: 19426423.
11. Kantola T, Ilmakunnas M, Koivusalo AM, Isoniemi H. Bridging therapies and liver transplantation in acute liver failure, 10 years of MARS experience from Finland. *Scand J Surg.* 2011;100(1):8-13. <https://doi.org/10.1177/145749691110000103>. PMID: 21482500.
12. Mullhaupt B, Kullak-Ublick GA, Ambühl P, Maggiorini M, Stocker R, Kadry Z, Clavien PA, Renner EL. First clinical experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in six patients with severe acute on chronic liver failure. *Liver.* 2002;22 Suppl 2:59-62. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2002.00012.x>. PMID: 12220307.
13. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, Berger ED, Lauchart W, Peszynski P, Freytag J, Hickstein H, Looock J, Löhner JM, Liebe S, Emmrich J, Kortgen G, Schmidt R. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 2000 May;6(3):277-86. <https://doi.org/10.1002/lt.500060326>. PMID: 10827226.
14. El Banayosy A, Kizner L, Schueler V, Bergmeier S, Coughlin D, Koerfer R. First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock. *ASAIO J.* 2004 Jul-Aug;50(4):332-7. <https://doi.org/10.1097/01.mat.0000131251.88146.cd>. PMID: 15307543.
15. Hessel FP, Bramlage P, Wasem J, Mitzner SR. Cost-effectiveness of the artificial liver support system MARS in patients with acute-on-chronic liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Feb;22(2):213-20. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283314e48>. PMID: 19773666.
16. Boonsrirat U, Tiranathanagul K, Srisawat N, Susantitaphong P, Komolmit P, Praditpornsilpa K, Tungsanga K, Eiam-Ong S. Effective bilirubin reduction by single-pass albumin dialysis in liver

- failure. *Artif Organs*. 2009 Aug;33(8):648-53. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2009.00758.x>. Epub 2009 Jun 28. PMID: 19624591.
17. Sauer IM, Goetz M, Steffen I, Walter G, Kehr DC, Schwartlander R, Hwang YJ, Pascher A, Gerlach JC, Neuhaus P. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology*. 2004 May;39(5):1408-14. <https://doi.org/10.1002/hep.20195>. PMID: 15122770.
  18. Kortgen A, Rauchfuss F, Götz M, Settmacher U, Bauer M, Sponholz C. Albumin dialysis in liver failure: comparison of molecular adsorbent recirculating system and single pass albumin dialysis—a retrospective analysis. *Ther Apher Dial*. 2009 Oct;13(5):419-25. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00760.x>. PMID: 19788459.
  19. Rifai K, Tetta C, Ronco C. Prometheus: from legend to the real liver support therapy. *Int J Artif Organs*. 2007 Oct;30(10):858-63. <https://doi.org/10.1177/039139880703001002>. PMID: 17992646.
  20. Krisper P, Stauber RE. Technology insight: artificial extracorporeal liver support—how does Prometheus compare with MARS? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007 May;3(5):267-76. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0466>. PMID: 17457360.
  21. Donati G, Angeletti A, Gasperoni L, Piscaglia F, Croci Chiochini AL, Scrivo A, Natali T, Ullo I, Guglielmo C, Simoni P, Mancini R, Bolondi L, La Manna G. Detoxification of bilirubin and bile acids with intermittent coupled plasmafiltration and adsorption in liver failure (HERCOLE study). *J Nephrol*. 2021 Feb;34(1):77-88. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00799-w>. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32710265; PMCID: PMC7881965.
  22. Rosa-Diez GJ, Joannes-Boyau O. The Use of Adsorption in Extracorporeal Liver Support: The Double Plasma Molecular Adsorption System (DPMAS). *Contrib Nephrol*. 2023;200:210-217. <https://doi.org/10.1159/000529296>. Epub 2023 Jun 8. PMID: 37290400.
  23. Jansen A, Waalders NJB, van Lier DPT, Kox M, Pickkers P. CytoSorb hemoperfusion markedly attenuates circulating cytokine concentrations during systemic inflammation in humans in vivo. *Crit Care*. 2023 Mar 21;27(1):117. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04391-z>. PMID: 36945034; PMCID: PMC10029173.
  24. Riva I, Marino A, Valetti TM, Marchesi G, Fabretti F. Extracorporeal liver support techniques: a comparison. *J Artif Organs*. 2024 Sep;27(3):261-268. <https://doi.org/10.1007/s10047-023-01409-9>. Epub 2023 Jun 19. PMID: 37335451; PMCID: PMC11345327.
  25. Hassan K, Kannmacher J, Wohlmuth P, Budde U, Schmoeckel M, Geidel S. Cytosorb Adsorption During Emergency Cardiac Operations in Patients at High Risk of Bleeding. *Ann Thorac Surg*. 2019 Jul;108(1):45-51. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.12.032>. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30684482.
  26. Popescu M, David C, Marcu A, Olita MR, Mihaila M, Tomescu D. Artificial Liver Support with CytoSorb and MARS in Liver Failure: A Retrospective Propensity Matched Analysis. *J Clin Med*. 2023 Mar 14;12(6):2258. <https://doi.org/10.3390/jcm12062258>. PMID: 36983259; PMCID: PMC10058971.
  27. Riva I, Marino A, Valetti TM, Marchesi G, Fabretti F. Extracorporeal liver support techniques: a comparison. *J Artif Organs*. 2024 Sep;27(3):261-268. <https://doi.org/10.1007/s10047-023-01409-9>. Epub 2023 Jun 19. PMID: 37335451; PMCID: PMC11345327.
  28. Taccone FS, Brunkhorst FM, Bottari G, Hidalgo J, Kribben A, Teboul JL, Tomescu D, Klaus T, Scheier J, Deliargyris E, Ferrer R. The COSMOS Registry of CytoSorb Hemoadsorption Therapy in Critically Ill Patients: Protocol for an International, Prospective Registry. *JMIR Res Protoc*. 2024 Nov 5;13:e55880. <https://doi.org/10.2196/55880>. PMID: 39500494; PMCID: PMC11576605.

## La dialisi a bassa temperatura: esiste ancora un razionale? Sintesi delle evidenze dell'ultimo decennio

### In depth review

**Lorenzo D'Elia<sup>1</sup>, Deborah Di Vico<sup>1</sup>, Isabella Marucci<sup>1</sup>, Giovanni Otranto<sup>1</sup>, Paola Peverini<sup>2</sup>, Flavia Sessa<sup>1</sup>, Annalisa Villani<sup>1</sup>, Vincenzo Barbera<sup>1</sup>**

1. UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale "Leopoldo Parodi Delfino" Asl Roma 5 Colferro (RM)
2. UOCA Nefrologia e Dialisi, Nuovo Ospedale dei Castelli Asl Roma 6 Ariccia (RM)



Lorenzo D'Elia

#### Corrispondenza a:

Lorenzo D'Elia  
UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale "Leopoldo Parodi Delfino"  
Piazza Aldo Moro 1 00034 Colferro (RM)  
Tel.: 06.97223225  
E-mail: lorenzo.delia@aslroma5.it

#### ABSTRACT

Il trattamento emodialitico con dialisato a basse temperature (< 36 °C) rappresenta una strategia efficace nella prevenzione dell'ipotensione intradialitica e, più in generale, nel miglioramento della stabilità emodinamica del paziente. Ulteriori benefici di questo approccio possono interessare anche altri sistemi, tra cui quello cardiovascolare e il sistema nervoso centrale. Accanto a tali effetti favorevoli, sono stati tuttavia riportati alcuni svantaggi, come l'accentuato discomfort percepito dal paziente, mentre i dati riguardanti l'efficienza depurativa appaiono ancora contrastanti. Alla luce di queste considerazioni, e attraverso l'analisi dei principali studi pubblicati su PubMed® nell'ultimo decennio, proponiamo una valutazione complessiva ed esaustiva della cosiddetta "cool dialysis".

**PAROLE CHIAVE:** dialisi a bassa temperatura, dialisato raffreddato, stabilità emodinamica

## Introduzione

L'emodialisi rappresenta un trattamento salvavita per i pazienti affetti da *End-stage Renal Disease* (ESRD). Tuttavia, una percentuale variabile tra il 20% e il 40% di tali pazienti muore entro un anno dall'inizio della terapia sostitutiva, prevalentemente per cause cardiovascolari [1–3]. Evidenze ottenute mediante tecniche di imaging hanno mostrato come l'emodialisi possa favorire l'insorgenza di danni subclinici a livello cardiaco, cerebrale e di numerosi altri organi vitali principalmente attraverso ripetuti episodi di ipotensione intradialitica seguiti da ischemia distrettuale ricorrente [4, 5].

## Effetti clinici del trattamento emodialitico

### Danno miocardico e myocardial stunning

Oltre all'ipotensione, un ruolo cruciale nelle alterazioni cardiovascolari è svolto dalle risposte adattative che ne conseguono. È stato dimostrato che, durante una seduta standard di emodialisi, la pressione arteriosa può ridursi fino a 20 mmHg, determinando ipoperfusione tissutale – in particolare a livello coronarico – con rilevanti ripercussioni sulla contrattilità miocardica. Questo fenomeno, noto come “myocardial stunning”, è principalmente attribuibile a una riduzione transitoria e significativa del flusso ematico locale, che può raggiungere valori fino al 30% [6, 7]. Il *myocardial stunning* (o stordimento miocardico) può essere definito come il ritardato recupero della funzione contrattile miocardica dopo un episodio di ischemia-riperfusione, anche in assenza di danni irreversibili a seguito del ripristino del flusso ematico distrettuale [8]. Le cause eziopatogenetiche di questa condizione sono molteplici; tra le più rilevanti si annoverano la deplezione di fosfati ad alta energia, la compromissione microvascolare, le alterazioni delle risposte neurosensoriali, l'aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e le disfunzioni nell'omeostasi del calcio; le alterazioni del magnesio, pur evidenziate, non sembrano correlarsi con questo fenomeno e non si osservano miglioramenti dopo la sua correzione [9, 10]. Lo stordimento miocardico indotto dalla dialisi risulta particolarmente importante essendo associato a un maggior tasso di aritmie ventricolari intra- e postdialitiche con conseguente incremento della mortalità per cause cardiovascolari (morte cardiaca improvvisa e scompenso cardiaco) [11].

### Emodialisi e ipoperfusione tissutale

L'ipoperfusione è essenzialmente il risultato di una serie di eventi direttamente associati alla circolazione extracorporea (CEC) e delle risposte adattative messe in atto dall'organismo. Come illustrato nella Figura 1, la riduzione del volume ematico circolante determina, inizialmente, una vasocostrizione periferica, finalizzata a preservare la pressione arteriosa e a mantenere un'adeguata perfusione tissutale. Successivamente si instaura vasodilatazione sistemica, meccanismo di compenso volto a dissipare il calore accumulato durante la procedura. In questo contesto, la modulazione termica della dialisi – la cosiddetta *cool dialysis* – si propone come strategia in grado di attenuare la risposta vasodilatatoria migliorando la stabilità emodinamica e riducendo il rischio di ipoperfusione tissutale con conseguenti danni d'organo.



Figura 1. Fattori eziopatogenetici dell'ipotensione intradialitica.

L'emodialisi determina importanti cambiamenti emodinamici, il cui effetto più significativo è rappresentato dall'ipotensione intradialitica. Quest'ultima, soprattutto nei pazienti con aumentato rischio di malattia coronarica, costituisce un fattore precipitante lo sviluppo di ischemia miocardica [12]. Tuttavia, lo stunning miocardico può manifestarsi anche in assenza di pregressa coronaropatia, spesso attraverso una genesi multifattoriale complessa.

Diversi studi hanno individuato nell'incremento delle ROS e nell'aumento stato infiammatorio, i principali «trigger» di tali eventi, soprattutto nei pazienti emodializzati, mentre il coinvolgimento risulta meno marcato nei pazienti in trattamento dialitico peritoneale [13].

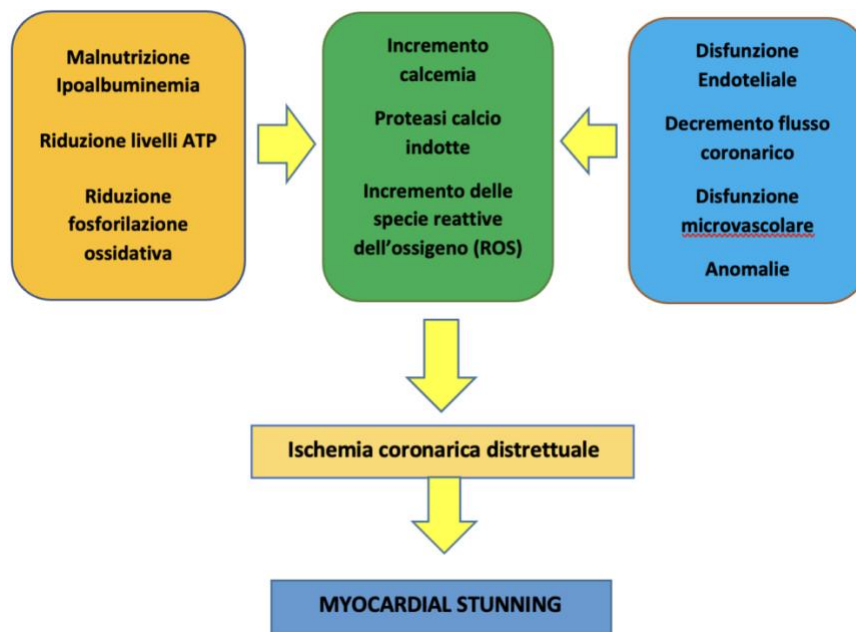


Figura 2. Cause e meccanismi fisiopatologici di danno miocardico nei pazienti in emodialisi (modificato da [9]).

Effetti sul sistema nervoso centrale

Oltre al coinvolgimento miocardico, il sistema nervoso centrale può risultare interessato, in particolare la corteccia cerebrale [14]. Uno studio condotto da Yu H et al. [15] ha evidenziato come i pazienti con ESRD in trattamento dialitico sottoposti a risonanza magnetica cerebrale presentino una diffusa riduzione dello spessore e del volume corticale rispetto ai controlli, soprattutto in alcune aree cerebrali quali: il giro paracentrale, il giro temporale trasverso e la corteccia occipitale. Inoltre, attraverso il neuroimaging è stato evidenziato l'interessamento di strutture cerebrali profonde come

la radiazione talamica anteriore, il fascicolo longitudinale superiore, il tratto spinale corticale, il fascicolo uncinato e il *nucleus accumbens* soprattutto nei pazienti in trattamento dialitico da lungo tempo. Le alterazioni in queste sedi risultano correlate a deficit cognitivi, valutabili mediante scale specifiche come la Wechsler (Adult) Intelligence Scale (WISC/WAIS) e la Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [16, 17]. Anche nel danno cerebrale, l'origine appare multifattoriale, riconducibile all'ipoperfusione d'organo, all'aumento dello stato infiammatorio e alla presenza di endotossine sieriche. In condizioni fisiologiche, il cervello riceve circa il 15-20% della gittata cardiaca e il flusso ematico rimane costante, anche in presenza di notevoli variazioni pressorie, in virtù dei molteplici meccanismi autoregolatori locali. Tali meccanismi sono mediati dall'«unità neurovascolare», espressione dell'interazione tra cellule gliali e vasi sanguigni.

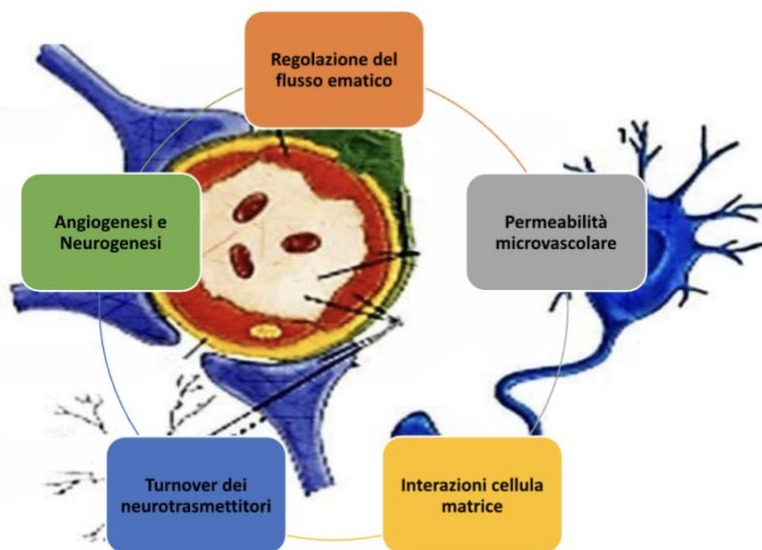


Figura 3. Interazioni presenti nell'unità neurovascolare (modificato da [18]).

Tuttavia, nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico, la capacità di regolazione del tono vascolare e, di conseguenza, l'adattamento del flusso ematico cerebrale, risultano compromessi, come evidenziato dallo studio Rotterdam, Sedaghat e coll. [19]. L'utilizzo del dialisato freddo sembrerebbe mitigare il danno ultrastrutturale a livello della corteccia bianca cerebrale. Come riportato da Eldehni [4], la riduzione delle oscillazioni pressorie, conseguente a una maggiore stabilità emodinamica, risulta evidente ed è stata ulteriormente confermata da studi di imaging cerebrale, che hanno documentato un minor grado di danno microvascolare. In tali studi, la valutazione del microcircolo cerebrale è stata condotta impiegando una forma di risonanza magnetica chiamata a tensore di diffusione (RMN-DTI) che ne consente una valutazione più dettagliata [20].

#### Altri effetti clinici e finalità dello studio

Tra le conseguenze dirette dell'emodialisi si annovera la stanchezza intraprocedurale (fatigue), che si verifica in circa il 70% dei pazienti e che può persistere anche nel periodo post dialitico [21]. Altri effetti rilevanti sono in gran parte correlati allo stato infiammatorio tipico di questa popolazione. Scopo del presente lavoro è quello di analizzare gli studi clinici condotti nel decennio 2015-2025, relativi agli effetti del trattamento emodialitico a bassa temperatura sui principali outcome clinici, quali la stabilità pressoria intradialitica, la disfunzione miocardica e gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) e proporre uno schema di lavoro finalizzato a stimolare il dibattito sull'adozione personalizzata di questa procedura.

## Fisiologia della termoregolazione e patogenesi dell'ipertermia dialisi-indotta

Prima di analizzare gli effetti dell'emodialisi a basse temperature, è opportuno richiamare alcune nozioni fondamentali di fisiologia, necessarie alla comprensione dei meccanismi determinanti l'incremento della temperatura corporea interna osservabile durante il trattamento emodialitico.

In condizioni fisiologiche, la temperatura corporea ( $T_b$ ) è regolata dal SNC entro un intervallo ristretto di circa 3-4 °C rispetto a un valore medio a riposo di circa 36,8 °C [22]. Per tali ragioni, la temperatura corporea interna si mantiene generalmente nel range compreso tra  $37 \pm 0,5$  °C ( $98,6 \pm 0,9$  °F), intervallo considerato ottimale per il corretto funzionamento dei processi metabolici e delle funzioni enzimatiche [23]. Il mantenimento di tale omotermia è garantito da complessi meccanismi di regolazione centrali, localizzati prevalentemente a livello ipotalamico, che integrano gli input provenienti dai termocettori periferici e centrali e modulano le risposte efferenti, volti a bilanciare la produzione e la dispersione di calore. Deviazioni anomale della temperatura corporea, anche di soli 2 gradi, possono compromettere i meccanismi termoregolatori, poiché oscillazioni di temperatura al di fuori dell'intervallo fisiologico di omotermia possono risultare potenzialmente fatali. Ad esempio, valori superiori a 42 °C determinano fenomeni di citotossicità e denaturazione proteica, con compromissione della sintesi del DNA, mentre temperature corporee inferiori a 27 °C risultano incompatibili con la vita [24].

Come anticipato, nell'uomo i meccanismi di termoregolazione si realizzano attraverso l'interazione tra specifiche aree cerebrali, recettori di temperatura centrali e periferici e sistemi effettori. Alcune aree ipotalamiche, in particolare, come il nucleo sovraottico, rivestono un ruolo cruciale. Quest'ultimo mediante la via spinotalamica laterale riceve input termici provenienti dai recettori periferici (neuroni termosensoriali). I neuroni termosensoriali sono principalmente nocicettori polimodali, in grado di rilevare stimoli chimici e meccanici, mentre esiste anche una popolazione distinta di neuroni termocettivi specifici, che rispondono esclusivamente alle variazioni di temperatura. Questi trasmettono gli impulsi attraverso fibre mieliniche di grosso calibro di tipo A $\delta$  e sottili fibre amieliniche C, i cui corpi cellulari sono localizzati nel ganglio della radice dorsale. I termocettori sono principalmente distribuiti a livello cutaneo e mucosale, ma sono presenti anche nelle pareti viscerali, nel tessuto muscolare, nelle vie aeree, nei vasi sanguigni e nel midollo spinale [25]. Sulla base delle informazioni termiche ricevute, vengono attivati meccanismi effettori distinti, differenziati in risposta a stimoli di temperatura elevata o, viceversa, bassa.

### **La termoregolazione è un sistema sensore-integratore effettore**

- **Sensori periferici:** sono neuroni nocicettivi che esprimono canali cationici del potenziale recettoriale transitorio attivato della temperatura (TRP); connessi all'ipotalamo per mezzo del tratto spinotalamico laterale
- **Sensori Centrali:** Sono neuroni specifici localizzati nell'area pre ottica dell'ipotalamo

### **Gli Effettori sono costituiti da: pelle, muscolo scheletrico, ghiandole sudoripare, tessuto adiposo bruno**

- **Vasodilatazione e vasocostrizione**, modificano il flusso ematico locale con effetti sulla temperatura
- **Piloerezione**
- **Termogenesi muscolare e del tessuto adiposo bruno**, dovuta a cicli "futili" di ATP in sede mitocondriale con produzione di calore
- **Iperventilazione**, favorisce perdita calore attraverso evaporazione
- **Sudorazione**-quantitativamente la più importante- dissipa il calore attraverso vaporizzazione del sudore (2,4 KJ per grammo di sudore)

### **Sistema integratore: Area Pre ottica dell'ipotalamo**

Figura 4. Schema riassuntivo dei meccanismi di termoregolazione nell'uomo.

Le risposte descritte, illustrate nella Figura 5, sono regolate da molteplici sistemi neurologici che integrano il sistema nervoso centrale con gli effettori periferici.

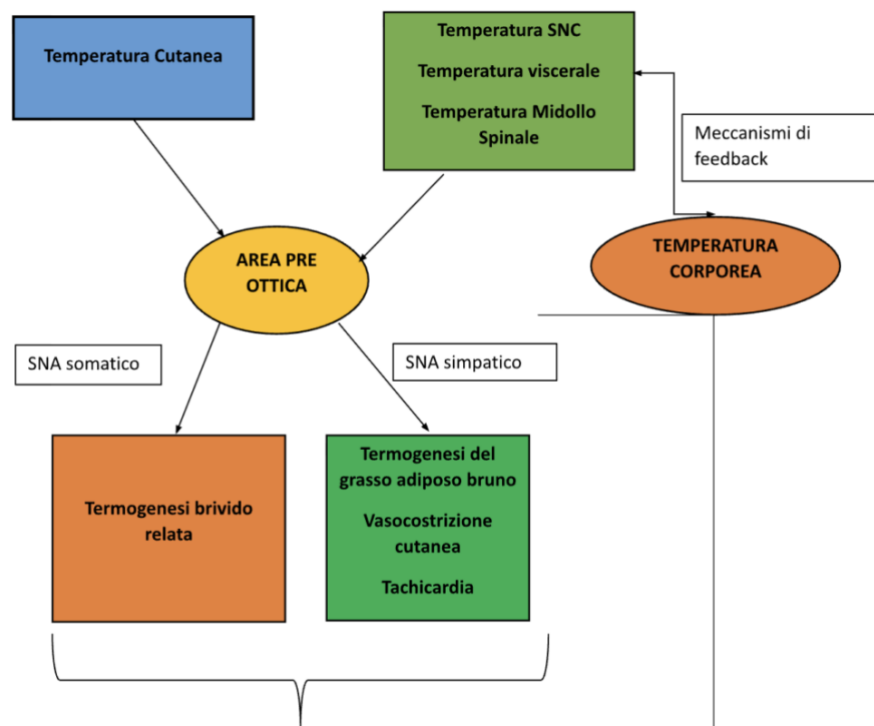


Figura 5. Rappresentazione schematica dell'integrazione tra vie afferenti ed efferenti nel controllo della termoregolazione corporea.

Dagli studi condotti dal fisiologo austriaco Schneditz [26] e successivamente ripresi da Pizzarelli [27] per comprendere i meccanismi responsabili dell'incremento della temperatura corporea durante la seduta emodialitica è necessario analizzare separatamente le componenti termiche presenti nei vari distretti del CEC e nell'organismo, distinguendo quest'ultimo in circolazione superficiale e profonda.

Il trasferimento di calore che si realizza in corso di emodialisi può essere descritto dall'equazione:

$$E = c \times \rho \times (T_{ven} - T_{art}) \times Q_b$$

dove:

**E:** rappresenta l'energia termica trasferita;

**c:** costante calorica specifica del sangue, indica la quantità di calore necessaria per aumentare di 1 grado Celsius la temperatura di 1 grammo di sangue;

**$\rho$  (rho):** rappresenta la densità ematica della massa di sangue per unità di volume;

**$T_{ven}$ :** temperatura del sangue lungo la linea ematica *inflow* (venosa);

**$T_{art}$ :** temperatura del sangue lungo la linea ematica *outflow* (arteriosa);

**$Q_b$ :** velocità della pompa sangue.

Questa formulazione consente di quantificare il calore scambiato tra sangue e dialisato, sottolineando come il trasferimento termico dipenda dalla differenza di temperatura ( $\Delta T$ ) tra sangue venoso e arterioso, dalla portata ematica e dalle proprietà termofisiche del sangue. La comprensione di questi meccanismi costituisce il razionale fisiopatologico alla base delle strategie di cool dialysis.

La temperatura venosa ( $T_{ven}$ ) e quella arteriosa ( $T_{art}$ ) durante la dialisi sono modulate da diversi

fattori, tra cui lunghezza e conduttività termica delle linee del circuito extracorporeo, temperatura ambientale e ricircolo della fistola arterovenosa (FAV). L'uso di un dialisato a 37 °C, comunemente giustificato dalla vicinanza di tale valore alla temperatura corporea, risulta tuttavia un approccio riduttivo e non riflette pienamente le complesse dinamiche termiche del paziente durante la procedura. La temperatura corporea varia in funzione del distretto di misurazione: risulta superiore a 37 °C nei vasi e negli organi splanchnici, mentre è inferiore nei distretti periferici. Tale differenza è particolarmente evidente nelle FAV distali, dove tra l'arteria radiale e le principali vene del gomito si osserva frequentemente uno scarto di circa 2 °C [28]. Un ulteriore elemento da considerare è la relazione tra questo parametro, la temperatura del dialisato, la velocità della pompa peristaltica e il flusso della soluzione dialisante. Ad esempio, un paziente con valore basale di 36°C sottoposto a trattamento con dialisato a 37 °C,  $Q_b$  di 200 ml/min e con una velocità del flusso di dialisato ( $Q_d$ ) di 450 ml/min mostrerà una tendenza progressiva all'aumento della temperatura nel corso della seduta.

### Concetto di “Cool Dialysis” – dialisi a temperatura ridotta

Come riportato da Jeffries et al. [29] nel 2011 e successivamente da Eldehni et al. [4] nel 2015, il concetto di *cool dialysis* indica una strategia emodialitica che prevede l'impostazione della temperatura del dialisato ad almeno 1 °C al di sotto rispetto al set-point standard dei sistemi per emodialisi, solitamente pari a 37 °C. Questo approccio prevede l'utilizzo di un dialisato a temperatura generalmente compresa tra 35 °C e 36 °C, con l'obiettivo di modulare la risposta emodinamica e ridurre l'incidenza degli episodi di ipotensione intradialitica. Una strategia alternativa, più graduale, proposta da Pizzarelli [30], consiste nella personalizzazione della temperatura del dialisato in base alle caratteristiche individuali del paziente. Tale modalità si basa sull'impostazione della temperatura del dialisato circa 0,5 °C al di sotto della temperatura corporea interna a riposo, determinata mediante misurazioni specifiche: ciò al fine di ottimizzare la tolleranza emodinamica durante la dialisi. Il rationale di questa strategia deriva dall'osservazione che la dialisi a “temperatura standard” non garantisce il mantenimento dell'isotermia per l'intera seduta; durante il trattamento si registra infatti un incremento termico medio di 0,5-0,7 °C, che può favorire l'insorgenza di episodi ipotensivi ricorrenti e determinare effetti sistemici sfavorevoli nel lungo periodo.

### Analisi della letteratura clinica (periodo 2015-2025)

Gli studi clinici inclusi nell'analisi sono stati identificati tramite la piattaforma PubMed®, utilizzando come parole chiave i seguenti termini: «*cooler dialysis*», «*cooler dialysate*» e «*cooler dialysate and haemodynamic stability*». La ricerca è stata condotta considerando il periodo compreso tra il 1° gennaio 2015 e il 31 luglio 2025. Sono stati identificati quattordici studi, cinque dei quali esclusi perché non rilevanti all'argomento trattato, in quanto riportavano esiti clinici non coerenti con quelli oggetto della presente overview. L'analisi ha quindi incluso nove studi clinici.

### Discussione

Il primo studio analizzato, condotto da Veerappan e coll. [31], ha valutato gli effetti del trattamento emodialitico a bassa temperatura. La temperatura media del dialisato nel gruppo di intervento era di  $36,5 \pm 0,2$  °C, con un  $\Delta T$  compreso tra 35,7 e 37,5 C. Lo studio, di tipo prospettico crossover, randomizzato, ha arruolato 60 pazienti suddivisi in due gruppi: uno sottoposto a dialisi a bassa temperatura e un gruppo di controllo. La durata complessiva delle sedute era di 240 minuti e la

durata media del follow-up è stata di 12 mesi. I risultati hanno evidenziato che l'utilizzo del dialisato più freddo, personalizzato in base alle caratteristiche del paziente, determinava una minore incidenza di ipotensione intradialitica (IDH) e di concomitanti episodi ipotensivi. Inoltre, le oscillazioni pressorie nel corso delle sedute apparivano meno marcate nel gruppo trattato con dialisi a freddo, suggerendo un miglioramento della stabilità emodinamica.

<i>Autore / anno</i>	<i>Disegno dello studio</i>	<i>Partecipanti</i>	<i>Temperatura del dialisato</i>	<i>Outcome principali</i>	<i>Messaggi chiave</i>
<b><u>Veerappan et al., 2015</u></b>	Prospective crossover	<b>60</b>	Personalizzata vs standard	Ipotensione intradialitica (IDH), Variabilità PA	↓ IDH, Aumento della stabilità emodinamica
<b><u>MyTEMP Trial (2017–2021)</u></b>	Pragmatic, cluster multicentrico	<b>&gt; 15.000</b>	Personalizzata vs standard	Mortalità CV, IMA, stroke, Ospedalizzazione per cause cardiovascolari	Riduzione della mortalità per cause CV non significativa; Incremento della stabilità pressoria; ↑ discomfort termico
<b><u>Ouyang et al., 2022 (Bayesian reanalysis of MyTEMP)</u></b>	Post-hoc analisi statistica Bayesiana	<b>&gt; 15.500</b>	Simile al MyTEMP	Endpoint CV compositi	elevati benefici clinici
<b><u>Odudu et al., 2020</u></b>	Trial randomizzato	<b>73</b>	Personalizzata vs standard	Disfunzione sistolica Ventricolo sn, IDH	↓ IDH, Effetti protettivi sul Ventricolo sn
<b><u>Dasgupta et al., 2023</u></b>	Studio pilota randomizzato	<b>100</b>	Personalizzata vs standard	Differenze nelle performance cognitive	Assenza di differenze nelle performance cognitive
<b><u>Eldehni et al., 2015</u></b>	Studio attraverso analisi Imaging	<b>70</b>	Personalizzata vs standard	Microcircolo cerebrale (DTI-MRI)	Minori danni vascolari a livello della corteccia bianca
<b><u>Yu et al., 2019</u></b>	Cross-sectional neuroimaging	<b>120</b>	Personalizzata vs standard	Cortical thickness/volume (MRI)	Possibile effetto protettivo sulla corticale cerebrale
<b><u>Sedaghat et al., 2016 (Rotterdam Study)</u></b>	Coorte suddivisa in sottogruppi	<b>&gt; 500</b>	Non standardizzata	Autoregolazione del flusso ematico cerebrale	La dialisi fredda mitiga il danno a livello del flusso ematico cerebrale
<b><u>FHN Trial, 2012 (exploratory link)</u></b>	RCT, not designed for temp but relevant	<b>245</b>	Standard vs. dialisi intensiva	Massa Ventricolare sn, outcome cardiaca	Evidenza ruolo della dialisi fredda come cardioprotezione

**Tabella 1. Studi clinici utilizzati.**

Il trial *Major Outcomes with Personalized Dialysate Temperature* (MyTEMP) rappresenta a tutt'oggi lo studio più ampio in termini di numerosità campionaria tra quelli che hanno valutato gli effetti del dialisato a bassa temperatura. A differenza di studi precedenti, i cui risultati suggerivano un evidente beneficio della dialisi a freddo sia sulla stabilità emodinamica che nel ridurre gli episodi ipotensivi, MyTEMP ha riportato risultati parzialmente divergenti, evidenziando come l'impatto clinico della personalizzazione della temperatura del dialisato possa essere meno marcato su alcuni outcome cardiovascolari primari. Lo studio ha arruolato oltre 15.000 pazienti randomizzati in due gruppi, con un follow-up medio di 4 anni; gli endpoint valutati sono stati: mortalità cardiovascolare, ospedalizzazioni per eventi cardiaci e ipotensione intradialitica. Ciononostante, alcuni benefici secondari, quali una più lieve instabilità pressoria e un minor discomfort durante la seduta, sono stati comunque osservati nei pazienti trattati con dialisato personalizzato a temperatura più bassa. Più in dettaglio, lo studio MyTEMP è un ampio trial pragmatico cluster-randomizzato condotto in Ontario, Canada, volto a valutare l'impatto della dialisi con dialisato a temperatura personalizzata rispetto alla dialisi a temperatura standard (36,5 °C) su outcome cardiovascolari maggiori in pazienti sottoposti ad emodialisi [32]. Il trial ha incluso oltre 15.000 pazienti distribuiti in 84 centri, con più

di 4,3 milioni di sedute dialitiche registrate tra il 2017 e il 2021.

Nel gruppo sperimentale, la temperatura del dialisato era impostata tra 0,5 e 0,9 °C inferiore alla temperatura corporea pre-dialisi del paziente, con un minimo di 35,5 °C, mentre nel gruppo di controllo la temperatura standard, era pari a 36,5 °C. L'outcome primario era composito di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per infarto del miocardio, ictus ischemico o insufficienza cardiaca congestizia.

I risultati hanno evidenziato che non vi erano differenze significative tra i due gruppi in termini di eventi cardiovascolari maggiori (Hazard Ratio aggiustato 1,00; IC 95%: 0,89-1,11;  $p = 0,93$ ). Le oscillazioni pressorie durante le sedute dialitiche risultavano simili, con una differenza media di 0,5 mmHg ( $p = 0,14$ ). Tuttavia, i pazienti sottoposti a dialisi a temperatura personalizzata hanno riportato un maggiore disagio termico, suggerendo che l'adozione di questa strategia potrebbe non conferire benefici a livello di popolazione generale. Gli autori hanno concluso che la dialisi a temperatura personalizzata non riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, e che futuri studi dovrebbero focalizzarsi su sottogruppi di pazienti potenzialmente più sensibili a questa strategia.

Un approfondimento recente sul trial MyTEMP è stato condotto da Ouyang Y et al. [33], che hanno applicato un'analisi bayesiana ai dati del trial cluster-randomizzato. L'analisi bayesiana, detta anche inferenza bayesiana, è un approccio statistico in cui le probabilità non sono interpretate come frequenze, proporzioni o concetti analoghi, ma come livelli di fiducia nel verificarsi di un dato evento. L'impiego di questa metodica statistica appare utile poiché consente l'inclusione di studi precedenti all'analisi statistica in corso. Per tali motivi, a differenza dei metodi frequentisti (tradizionali), che esaminano solo i dati raccolti durante lo studio, i metodi bayesiani consentono ai ricercatori di partire da una aspettativa iniziale (ipotesi) sull'efficacia di un dato trattamento ed integrarvi le prove ottenute in studi successivi e dallo stesso studio in corso [34]. In tal modo è possibile interpretare i dati con maggiore flessibilità rispetto alle analisi frequentiste tradizionali. L'applicazione di quest'analisi sembra suggerire che la dialisi a temperatura personalizzata possa conferire vantaggi significativi, sebbene il trial MyTEMP originale non avesse riportato una differenza statisticamente significativa per quanto riguardava endpoint principali.

Per contro, uno studio clinico di dimensioni ridotte (73 pazienti) condotto tra settembre 2009 e gennaio 2013, da Odudu A. et al. [35], supporta l'utilizzo della dialisi a temperatura personalizzata avendo messo in evidenza una riduzione nella progressione della cardiomiopatia associata all'emodialisi. Il trial ha confrontato due gruppi di pazienti: uno trattato con dialisato a temperatura standard e l'altro con dialisato raffreddato in maniera individualizzata, calcolata sulla base della temperatura corporea basale di ciascun soggetto. Gli endpoint principali erano la variazione della funzione sistolica segmentaria del ventricolo sinistro e la frequenza di episodi di ipotensione intradialitica. I risultati hanno mostrato che l'utilizzo di dialisato personalizzato a bassa temperatura è associato ad una significativa riduzione degli episodi di IDH e a una minore riduzione transitoria della funzione contrattile miocardica, confermando l'effetto protettivo su quest'ultima osservato in studi precedenti. Questo trial, insieme alle evidenze derivanti dagli studi di Veerappane dallo studio MyTEMP, rafforza l'ipotesi che la modulazione termica del dialisato possa rappresentare una strategia efficace per migliorare la stabilità emodinamica e ridurre il rischio di danno cardiaco nei pazienti emodializzati, pur sottolineando la necessità di studi futuri su campioni più ampi e con follow-up prolungati. L'indagine presenta tuttavia delle limitazioni, tra cui la ridotta numerosità del campione e la mancata valutazione di esiti clinici complessi, quali il tasso di ospedalizzazione e la mortalità (tali endpoint non rientravano negli obiettivi principali dello studio). Tuttavia, i risultati dello studio di Odudu risultano coerenti con quelli riportati dal Frequent Hemodialysis Network del 2012 [36], in cui gli autori ipotizzano che la maggiore stabilità emodinamica indotta dall'uso di

dialisato a temperatura ridotta possa contribuire agli effetti cardioprotettivi osservati (riduzione della Massa ventricolare sinistra e del volume telesistolico del ventricolo sinistro in assenza di variazioni della frazione di eiezione a 12 mesi).

In merito alle influenze del dialisato refrigerato sulle funzioni cognitive dei pazienti sottoposti a emodialisi, un recente studio pilota condotto da Dasgupta e coll. [37] ha valutato, attraverso un trial randomizzato controllato, un gruppo trattato con dialisato a temperatura ridotta (*cool dialysis*) con un controllo a temperatura standard. Dopo 12 mesi di follow-up, non sono emerse differenze significative nei punteggi dei test cognitivi tra i due gruppi, sebbene l'intervento sia risultato ben tollerato e senza eventi avversi gravi, suggerendo la necessità di studi più ampi per confermare eventuali effetti benefici.

## Conclusioni

Come evidenziato dagli studi analizzati, l'utilizzo del dialisato raffreddato presenta numerosi benefici in termini di stabilità emodinamica e prevenzione dell'ipotensione intradialitica. Studi su piccola scala, tra cui quello di Veerappan et al. e Odudu et al., hanno documentato una significativa riduzione degli episodi di ipotensione e un effetto protettivo sulla contrattilità ventricolare, suggerendo un beneficio diretto sulla funzione cardiaca. Anche trial di maggiori dimensioni, come il MyTEMP e l'analisi bayesiana ad esso correlata di Ouyang et al., confermano tale tendenza, pur evidenziando effetti più modesti sul lungo termine. Gli effetti *long-term* sulla microcircolazione cardiaca e cerebrale non risultano ancora chiaramente definiti, così come non sono stati dimostrati benefici consistenti in termini di riduzione del deterioramento cognitivo, come suggerito da Dasgupta et al. Il limite principale degli studi condotti nell'ultima decade risiede soprattutto nella scarsa numerosità campionaria e nella ridotta partecipazione multicentrica, fattori che determinano limitazioni importanti in termini di generalizzabilità dei risultati.

La recente analisi dello studio MyTEMP suggerisce che, sebbene l'applicazione sistematica della metodica non appaia giustificata, il dialisato raffreddato potrebbe comunque essere impiegato in pazienti «*responder*» per controllare eventuali episodi ipotensivi, senza ulteriori benefici clinici finora dimostrati. In conclusione, le evidenze descritte sembrano supportare l'ipotesi che l'emodialisi a temperatura personalizzata possa rappresentare una strategia efficace per migliorare la stabilità emodinamica e proteggere la funzione cardiaca in tali pazienti, pur sottolineando la necessità di ulteriori studi multicentrici randomizzati, con campioni più ampi e follow-up prolungati, per chiarire l'impatto su eventi cardiovascolari maggiori, ospedalizzazioni e mortalità.

## BIBLIOGRAFIA

1. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015 May 16;385(9981):1975-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61601-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61601-9). Epub 2015 Mar 13. PMID: 25777665.
2. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Oct;16(10):573-585. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0315-4>. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32733095; PMCID: PMC7391926.
3. Kojima M, Inaguma D, Koide S, Koshi-Ito E, Takahashi K, Hayashi H, Tsuboi N, Hasegawa M, Yuzawa Y. Relationship between History of Ischemic Stroke and All-Cause Mortality in Incident Dialysis Patients. *Nephron*. 2019;143(1):43-53. <https://doi.org/10.1159/000500485>. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31185483
4. Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26:957-965. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013101086>.
5. Dorairajan S, Chockalingam A, Misra M. Myocardial stunning in hemodialysis: what is the overall message? *Hemodial Int*. 2010 Oct;14(4):447-50. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2010.00495.x>. PMID: 20955278.
6. Mustafa RA, Bdair F, Akl EA, Garg AX, Thiessen Philbrook H, Salameh H, Kisra S, Nesrallah G, Al Jaishi A, Patel P et al (2016) Effect of lowering the dialysate temperature in chronic hemodialysis: a systematic review and meta analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 11(3):442-457.
7. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korsheed S, Baker CS, Camici PG. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;3(1):19-26. <https://doi.org/10.2215/CJN.03170707>. Epub 2007 Nov 14. PMID: 18003765; PMCID: PMC2390980.
8. Brown M, Burrows L, Pruett T, Burrows T. Hemodialysis-Induced Myocardial Stunning: A Review. *Nephrol Nurs J*. 2015 Jan-Feb;42(1):59-66; quiz 67. PMID: 26290919.
9. Zuidema MY, Dellsperger KC. Myocardial Stunning with Hemodialysis: Clinical Challenges of the Cardiorenal Patient. *Cardiorenal Med*. 2012 May;2(2):125-133. <https://doi.org/10.1159/000337476>. Epub 2012 Mar 30. PMID: 22851961; PMCID: PMC3376339.
10. Jefferies HJ, Lemoine S, McIntyre CW. High magnesium dialysate does not improve intradialytic hemodynamics or abrogate myocardial stunning. *Hemodial Int*. 2020 Oct;24(4):506-515. <https://doi.org/10.1111/hdi.12863>. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32844540.
11. McIntyre CW. Update on Hemodialysis-Induced Multiorgan Ischemia: Brains and Beyond. *J Am Soc Nephrol*. 2024 May 1;35(5):653-664. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000299>. Epub 2024 Jan 26. PMID: 38273436; PMCID: PMC11149050.
12. Ahmadmehrab S, Tang WHW. Hemodialysis-induced cardiovascular disease. *Semin Dial*. 2018 May;31(3):258-267. <https://doi.org/10.1111/sdi.12694>. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29624739; PMCID: PMC6023623
13. Selby NM, McIntyre CW. Peritoneal dialysis is not associated with myocardial stunning. *Perit Dial Int*. 2011; 31:27-33. <https://doi.org/10.3747/pdi.2010.00007>.
14. Park KM, Heo CM, Lee DA, Lee YJ, Park S, Kim YW, Park BS. The effects of hemodialysis on the functional brain connectivity in patients with end-stage renal disease with functional near-infrared spectroscopy. *Sci Rep*. 2023 Apr 7;13(1):5691. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32696-0>. PMID: 37029163; PMCID: PMC10082020.
15. Yu H, Zhang C, Cai Y, Wu N, Jia X, Wu J, Shi F, Hua R, Yang Q. Morphological brain alterations in dialysis- and non-dialysis-dependent patients with chronic kidney disease. *Metab Brain Dis*. 2023 Apr;38(4):1311-1321. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-01150-x>. Epub 2023 Jan 16. PMID: 36642760.
16. Joseph SJ, Bhandari SS, Dutta S. Cognitive Impairment and its Correlates in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Haemodialysis. *J Evol Med Dent Sci*. 2019;8(36):2818-2822. <https://doi.org/10.14260/jemds/2019/611>. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31632935; PMCID: PMC6800659.
17. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *Am J Kidney Dis*. 2019 Dec;74(6):782-790. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.017>. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31378643; PMCID: PMC7038648.
18. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. 2008 Jan 24;57(2):178-201. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.003>. PMID: 18215617.
19. Sedaghat S, Vernooij MW, Loehrer E, Mattace-Raso FU, Hofman A, van der Lugt A, Franco OH, Dehghan A, Ikram MA. Kidney Function and Cerebral Blood Flow: The Rotterdam Study. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Mar;27(3):715-21. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014111118>. Epub

- 2015 Aug 6. PMID: 26251352; PMCID: PMC4769191.
20. Cercignani M, Bouyagoub S. Brain microstructure by multi-modal MRI: Is the whole greater than the sum of its parts? *Neuroimage*. 2018 Nov 15; 182:117-127. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.052>. Epub 2017 Nov 4. PMID: 29097317.
  21. Gregg LP, Bossola M, Ostrosky-Frid M, Hedayati SS. Fatigue in CKD: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Sep;16(9):1445-1455. <https://doi.org/10.2215/CJN.19891220>. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33858827; PMCID: PMC8729574.
  22. Tansey EA, Johnson CD. Recent advances in thermoregulation. *Adv Physiol Educ*. 2015 Sep;39(3):139-48. <https://doi.org/10.1152/advan.00126.2014>. PMID: 26330029.
  23. Yu L, Delgado J, De Mezerville R. Thermal mapping: Assessing the optimal sites for temperature measurement in the human body and emerging technologies. *Physiol Rep*. 2024 Jul;12(14): e16155. <https://doi.org/10.14814/phy2.16155>. PMID: 39039617; PMCID: PMC11262999.
  24. Dewhirst MW, Viglianti BL, Lora-Michiels M, Hanson M, Hoopes PJ. Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2003 May-Jun;19(3):267-94. <https://doi.org/10.1080/0265673031000119006>. PMID: 12745972.
  25. Stocks JM, Taylor NA, Tipton MJ, Greenleaf JE. Human physiological responses to cold exposure. *Aviat Space Environ Med*. 2004 May;75(5):444-57. PMID: 15152898. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.02.009>.
  26. Schneditz D, Martin K, Krämer M, Kenner T, Skrabal F. Effect of controlled extracorporeal blood cooling on ultrafiltration-induced blood volume changes during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1997 Jun;8(6):956-64. <https://doi.org/10.1681/ASN.V86956>. PMID: 9189864
  27. Pizzarelli F. [From dialysate temperature to thermal balance]. *G Ital Nefrol*. 2006 Jan-Feb;23(1):29-36. Italian. PMID: 16521073.
  28. Bazett HC, Love L, et al. Temperature changes in blood flowing in arteries and veins in man. *J Appl Physiol*. 1948 Jul;1(1):3-19. <https://doi.org/10.1152/jappl.1948.1.1.3>. PMID: 18887571.
  29. Jefferies HJ, Burton JO, McIntyre CW. Individualised dialysate temperature improves intradialytic haemodynamics and abrogates haemodialysis-induced myocardial stunning, without compromising tolerability. *Blood Purif*. 2011; 32:63–68. <https://doi.org/10.1159/000324199>.
  30. Pizzarelli F. From cold dialysis to isothermic dialysis: a twenty-five year voyage. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:1007–1012. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl822>.
  31. Veerappan I, Thiruvenkadam G, Abraham G, Dasari BR, Rajagopal A. Effect of Isothermic Dialysis on Intradialytic Hypertension. *Indian J Nephrol*. 2019 Sep-Oct;29(5):317-323. [https://doi.org/10.4103/ijn.IJN\\_113\\_18](https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_113_18). PMID: 31571737; PMCID: PMC6755930.
  32. MyTEMP writing committee. Personalised cooler dialysate for patients receiving maintenance haemodialysis (MyTEMP): a pragmatic, cluster-randomised trial. 2022 Nov 12;400(10364):1693-1703. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01805-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01805-0). Epub 2022 Nov 4. PMID: 36343653.
  33. Ouyang Y, Luo B, Dixon SN, Al-Jaishi AA, Devereaux PJ, Walsh M, Wald R, Zwarenstein M, Anderson S, Garg AX. Bayesian Analysis of Time-To-Event Data in a Cluster-Randomized Trial: Major Outcomes With Personalized Dialysate TEMPERATURE (MyTEMP) Trial. *Can J Kidney Health Dis*. 2025 Jun 28;12:20543581251341710. <https://doi.org/10.1177/20543581251341710>. PMID: 40583938; PMCID: PMC12206259.
  34. Lewis Rj, Wears RL. An introduction to the Bayesian analysis of clinical trials. *Ann Emerg Med*. 1993 Aug;22(8): 1328-36. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)80119-2](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)80119-2). PMID: 8333640.
  35. Odudu A, Eldehni MT, McCann GP, McIntyre CW. Randomized Controlled Trial of Individualized Dialysate Cooling for Cardiac Protection in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Aug 7;10(8):1408-17. <https://doi.org/10.2215/CJN.00200115>. Epub 2015 May 11. PMID: 25964310; PMCID: PMC4527015.
  36. Chan CT, Greene T, Chertow GM, Klinger AS, Stokes JB, Beck GJ, Daugirdas JT, Kotanko P, Larive B, Levin NW, Mehta RL, Rocco M, Sanz J, Schiller BM, Yang PC, Rajagopalan S; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group. Determinants of left ventricular mass in patients on hemodialysis: Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trials. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Mar;5(2):251-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.969923>. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22360996; PMCID: PMC3328963.
  37. Dasgupta I, Odudu A, Baharani J, Fergusson N, Griffiths H, Harrison J, Hameed A, Maruff P, Ryan L, Thomas N, Woodhall G, Tadros G. Evaluation of effect of cooled haemodialysis on cognition in patients with end-stage kidney disease (ECHECKED) feasibility randomised controlled trial results. *BMC Nephrol*. 2024 Dec 19;25(1):466. <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03883-6>. PMID: 39702060; PMCID: PMC11657600.

## From Congestion to Cardiorenal Protection: The New Therapeutic Balance Between SGLT2 Inhibitors and Loop Diuretics in Heart Failure

In depth review

Massimino Senatore<sup>1</sup>, Maria Chiara Biancu<sup>1</sup>, Emanuela D'Anello<sup>2</sup>, Giovanna Pisanu<sup>1</sup>, Sandro Grussu<sup>1</sup>, Donatella Finetti<sup>1</sup>, Michele Provenzano<sup>3</sup>

1 S.C. Nefrologia e Dialisi, ASL n.1 Sassari, Italia

2 Emodialisi Amantea, ASP Cosenza, Italia

3 UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università della Calabria, Ospedale "S. Annunziata", Cosenza, Italia

**Corresponding author:**

Dr. Massimino Senatore

S.C. Nefrologia e Dialisi – ASL n.1 Sassari

Ospedale Civile di Alghero

Via Don Minzoni snc

07041 Alghero (SS)

E-mail: massimino.senatore@aslsassari.it

Tel. 334.3085358



Massimino Senatore

### ABSTRACT

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) have redefined the therapeutic landscape of heart failure (HF), both with reduced (HFrEF) and preserved (HFpEF) ejection fraction. Historically, treatment has relied on diuretics to relieve congestion, with limited prognostic impact and dose-related adverse effects. SGLT2i, originally developed for type 2 diabetes mellitus, have demonstrated in randomized trials a significant reduction in hospitalizations and cardiovascular mortality, with benefits extending to non-diabetic patients.

SGLT2 inhibitors Their mechanism combines moderate osmotic natriuresis, selective reduction of extracellular volume, renal protection, and minimal neurohormonal activation. In contrast to loop diuretics, which induce rapid volume depletion and RAAS activation, SGLT2i stabilize sodium-water balance without significant hemodynamic compromise. In clinical practice, their combination with diuretics requires careful titration to prevent hypovolemia, hypotension, and renal dysfunction, especially in frail elderly patients.

Evidence suggests that SGLT2i may reduce chronic diuretic requirements, improve renal function, and provide additional cardiovascular protection. These findings support their early and integrated use, positioning SGLT2i as a cornerstone in the contemporary management of heart failure.

**KEYWORDS:** SGLT2 inhibitors, diuretics, heart failure, cardiorenal protection, osmotic natriuresis, combination therapy

## Introduction

For many years, the management of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) was based on symptomatic approaches, primarily focused on reducing congestion and controlling comorbidities, in the absence of pharmacological options able to significantly modify prognosis. Guidelines recommended empirical treatments (diuretics, beta-blockers, RAAS antagonists), but with limited or inconclusive evidence in patients with HFpEF or mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) [1].

The paradigm shifted with the introduction of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i), particularly dapagliflozin and empagliflozin, which have demonstrated significant benefits in this population, regardless of diabetes status (Table 1). Randomized controlled trials such as EMPEROR-Preserved and DELIVER documented a reduction in the composite risk of heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality, in addition to improvements in quality of life, functional status (assessed by KCCQ), and slowing of renal function decline [2].

In the DAPA-HF trial (n = 4744), dapagliflozin significantly reduced the risk of the composite endpoint of cardiovascular death or worsening HF compared with placebo (HR 0.74; 95% CI 0.65–0.85), with benefits consistent in patients with and without type 2 diabetes [3, 4]. Similarly, the EMPEROR-Reduced trial (n = 3730) demonstrated that empagliflozin reduced the primary composite outcome of CV death or HF hospitalization (HR 0.75; 95% CI 0.65–0.86), with additional slowing of the decline in renal function [5].

Beyond chronic HFrEF, evidence also extends to patients with recent acute decompensation. The SOLOIST-WHF trial (n = 1222) evaluated sotagliflozin, a dual SGLT1/2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes and recent worsening HF requiring hospitalization or intravenous therapy. Sotagliflozin significantly reduced the risk of the composite of total CV deaths, hospitalizations, and urgent visits for HF (HR 0.67; 95% CI 0.52–0.85), with consistent benefits across EF categories [6].

Despite these favorable clinical results, the pathophysiological mechanisms through which SGLT2i exert their effects remain under investigation. Leading hypotheses include:

- moderate and selective reduction of intravascular volume via osmotic natriuresis without significant neurohormonal activation;
- improvement in ventricular filling pressures and reduction of pulmonary congestion;
- attenuation of glomerular hyperfiltration, resulting in renal protection;
- stimulation of erythropoiesis mediated by increased erythropoietin and improved tissue oxygenation;
- activation of metabolic pathways mimicking a state of energy restriction, with increased ketone body production and improved mitochondrial efficiency [2, 7].

A surrogate marker frequently observed in clinical trials is the increase in hematocrit and hemoglobin concentration, reflecting both selective diuretic effect (with hemoconcentration) and stimulation of renal erythropoiesis. Post hoc analyses from the EMPA-REG OUTCOME trial suggested that the increase in hematocrit may represent one of the main mediators of empagliflozin's effect on reducing cardiovascular risk [8, 9].

The combination of SGLT2i with conventional diuretics (e.g., furosemide) is common in clinical practice, particularly in patients with more congestive phenotypes. However, such an association requires careful volume status assessment, as natriuretic effects may be additive, increasing the risk of dehydration, hypotension, and renal function deterioration, especially in elderly and frail patients. In such cases, a re-evaluation of diuretic dosing may be necessary when initiating SGLT2i therapy.

Overall, SGLT2i are redefining the role of diuretics in heart failure, shifting the therapeutic target

from mere fluid removal to optimization of hemodynamic, metabolic, and renal balance. Their early and systematic use, even in patients without hyperglycemia, is now a cornerstone strategy for the integrated management of chronic heart failure across the entire spectrum of ejection fraction.

Trial	N. of patients	Population	Mean eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	% with eGFR >60	Main Outcome
DAPA-HF (2019)	4744	HFrEF (LVEF ≤40%), con/senza T2D	~66	~70%	↓ CV death/HHF
EMPEROR-Reduced (2020)	3730	HFrEF (LVEF ≤40%), con/senza T2D	~62	~63%	↓ CV death/HHF; ↓ eGFR decline
EMPEROR-Preserved (2021)	5988	HFpEF/HFmrEF (LVEF >40%)	~61	~60%	↓ HHF; benefit independent of diabetes
DELIVER (2022)	6263	HFpEF/HFmrEF (LVEF >40%)	~61	~65%	↓ HHF/CV death
SOLOIST-WHF (2021)	1222	Recent WHF hospitalization, T2D only	~58	~55%	↓ CV death/HHF/urgent visits

**Table 1. Key randomized trials of SGLT2 inhibitors in heart failure.**

### Loop diuretics: essential drugs but with a clinical cost

Loop diuretics, such as furosemide, torasemide, and bumetanide, remain an irreplaceable cornerstone in the treatment of heart failure with signs of volume overload. They act by blocking the sodium-potassium-chloride cotransporter (NKCC2) in the thick ascending limb of the loop of Henle, inducing powerful natriuresis and consequently reducing ventricular filling pressures and both systemic and pulmonary congestion [10].

However, chronic use is associated with several clinical drawbacks. Massive inhibition of sodium reabsorption stimulates marked neurohormonal activation, increasing renin, angiotensin II, aldosterone, norepinephrine, and vasopressin levels. Over time, this can offset the therapeutic effect, leading to diuretic resistance and worsening clinical outcomes [11, 12] (Table 2). In addition, loop diuretics can cause hypovolemia, hypotension, acute kidney injury, and electrolyte disturbances (hypokalemia, hypomagnesemia, hyponatremia), thereby increasing the risk of arrhythmias and mortality [13].

For these reasons, international guidelines recommend using the lowest effective dose to achieve symptomatic control of congestion, avoiding chronic and unnecessary escalation [1]. The clinical goal is not complete elimination of edema, but achieving a functional and tolerable balance for the patient.

In this context, SGLT2i are emerging as physiological modulators of sodium-water balance. Unlike loop diuretics, they act upstream in the proximal tubule, promoting a milder and more sustained osmotic natriuresis without significant neurohormonal activation [2]. This “gentler” but continuous mechanism enables therapeutic synergy with loop diuretics and, in some cases, allows for a reduction in loop diuretic dose.

In the DAPA-HF and EMPEROR-Preserved trials, the addition of SGLT2i avoided the need for diuretic dose escalation in clinically stable patients and, in selected subgroups, even allowed for a dose reduction over time [2, 6]. Furthermore, despite additive natriuretic effects, the incidence of adverse events related to volume depletion, such as symptomatic hypotension, renal dysfunction, and dehydration, was lower in SGLT2i-treated groups than in placebo [14].

This “diuretic-sparing effect,” combined with greater hemodynamic stability, gives SGLT2i a unique

therapeutic profile, justifying their early and integrated use in heart failure management, particularly in patients at risk of iatrogenic complications from conventional diuretics.

Class	Main Site of Action	RAAS/Sympathetic Activation	Typical Side Effects	Clinical Notes
Loop Diuretics (furosemide, torasemide, bumetanide)	NKCC2 in the thick ascending limb of the loop of Henle	Marked neurohormonal activation ( $\uparrow$ RAAS, $\uparrow$ SNS)	Hypovolemia, hypotension, AKI, hypokalemia, hypomagnesemia, hyponatremia, arrhythmias	Powerful; essential in acute congestion. Chronic high-dose use may lead to resistance
Thiazides (hydrochlorothiazide, metolazone, chlorthalidone)	NCC in the distal convoluted tubule	Moderate RAAS activation	Hyponatremia, hypokalemia, hypomagnesemia, hypercalcemia, hyperuricemia	Effective for hypertension; less potent in severe congestion; often used in combination therapy
Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRAs) (spironolactone, eplerenone)	Mineralocorticoid receptor in the collecting duct	Inhibit aldosterone-mediated activation	Hyperkalemia, gynecomastia (spironolactone)	Prognostic benefit in HFrEF; use with caution in CKD
SGLT2i (dapagliflozin, empagliflozin, ecc.)	SGLT2 (+NHE3) in the proximal tubule	Minimal or no neurohormonal activation	Genital mycotic infections, rare euglycemic ketoacidosis, mild initial "dip" in eGFR	Moderate, gentle, and self-limiting osmotic natriuresis; reduce HHF and CKD progression even in non-diabetics

**Table 2. Comparative table: site of action, neurohormonal activation and adverse effects of diuretics vs SGLT2i.**

### Pharmacological differences: diuretics vs SGLT2i

Diuretics are a heterogeneous class of drugs with marked differences in pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles. Loop diuretics, such as furosemide, torasemide, and bumetanide, act on the sodium-potassium-chloride cotransporter (NKCC2) in the thick ascending limb of the loop of Henle, inducing potent natriuresis. They display a steep dose-response curve with a well-defined ceiling effect: beyond a certain threshold, further dose increases do not enhance efficacy but only increase toxicity [15].

Thiazide diuretics, which act on the sodium-chloride cotransporter (NCC) in the distal convoluted tubule, have a flatter dose-response curve, implying a smaller gap between the minimum effective dose and the maximum dose [16]. This makes them potentially more predictable in blood pressure management, but less effective in treating severe congestion.

An additional critical aspect of loop diuretics is the variability in oral bioavailability. Furosemide, in particular, exhibits highly variable bioavailability (10–100%) due to differences in intestinal absorption, food interactions, and saturation of active tubular transport [17]. Conversely, torasemide and bumetanide have higher and more consistent bioavailability (>80%), making them preferable in certain clinical settings, especially in patients with impaired gastrointestinal absorption.

Individual response to diuretics is further influenced by genetic and biological factors. Polymorphisms in genes encoding tubular transporters, hepatic metabolism, and active renal transport can significantly affect efficacy and tolerance. Biological sex has also been associated with pharmacokinetic differences, likely due to hormonal influences, lean body mass, and hepatic and renal function [18–20].

In contrast, SGLT2i display more stable and predictable pharmacokinetic profiles (Table 3). Drugs such as dapagliflozin, empagliflozin, and ertugliflozin have high oral bioavailability (78–90%), long

half-lives (10–13 hours), hepatic metabolism (via UGT1A9 or CYP3A4, depending on the compound), and minimal urinary excretion of the active drug, with low risk of accumulation or direct renal toxicity [21]. These features allow fixed once-daily dosing, regardless of meals, with minimal interindividual variation and low potential for drug-drug interactions.

Beyond the initial natriuretic effect, SGLT2i induce a sustained reduction in body weight over time, initially due to extracellular fluid loss and subsequently attributable to selective reduction in visceral fat mass. This is mediated by metabolic changes such as increased lipolysis, ketogenesis, and improved insulin sensitivity [7, 22].

These differences make SGLT2i particularly suited for long-term management of patients with heart failure or type 2 diabetes, with fewer pharmacokinetic fluctuations, lower risk of electrolyte disturbances, and greater hemodynamic stability compared to conventional diuretics.

Molecole (Italy)	Dose in major CV/renal trials	SGLT2: SGLT1 selectivity ( $\approx$ )	Outcome evidence (summary)	Dosing by eGFR and minimum threshold (EU SmPC)	Indications
Dapagliflozin	10 mg qd (DAPA-HF, DELIVER, DAPA-CKD)	$\approx$ 1200:1	↓ CV death/HF hospitalization in HFrEF/HFpEF; ↓ CKD progression and all-cause mortality, with or without diabetes	Single 10 mg dose; do not initiate if eGFR <25 mL/min; reduced hypoglycemic effect <45	Also for non-diabetic patients (HF, CKD, T2D)
Empagliflozin	10 mg qd (EMPEROR-Reduced/Preserved, EMPA-KIDNEY)	$\approx$ 2700:1	↓ HF hospitalization and CV mortality in HF; ↓ CKD progression	10 mg qd; initiation not recommended if eGFR <20 mL/min; reduced hypoglycemic effect <45	Also for non-diabetic patients (HF, CKD, T2D)
Canagliflozin	100 mg qd (CREDESCENCE); 100–300 mg qd (CANVAS)	$\approx$ 160–200:1	↓ composite renal and CV events in DKD (T2D); ↓ MACE (CANVAS)	100 mg qd; initiation not recommended if eGFR <30 mL/min; indicated only for DKD with T2D	Diabetic patients only (T2D $\pm$ DKD)
Ertugliflozin	5–15 mg qd (VERTIS-CV)	$\approx$ 2000:1	Non-inferior for MACE in T2D; signal for ↓ HF hospitalization (post hoc); no HF/CKD indication	Initiation not recommended if eGFR <60; discontinue if <45; contraindicated <30	Diabetic patients only (T2D)

**Table 3. Pharmacological differences: SGLT2 inhibitors available in Italy.**

### Renal adaptations to SGLT2i and clinical significance: modulation of sodium balance and hemodynamic impact

The human kidney filters the entire plasma volume approximately 30–40 times daily, producing over 170 liters of ultrafiltrate per day. About 99% of this is reabsorbed along the nephron. The proximal tubule, responsible for reabsorbing 60–70% of filtered water and sodium, represents a key physiological hub for fluid-electrolyte balance and is the primary site of SGLT2i action [23, 24].

Initially developed for type 2 diabetes mellitus, SGLT2i exert their natriuretic effects through dual inhibition of the sodium-glucose cotransporter SGLT2 and the sodium-hydrogen exchanger NHE3, both located in the S1-S2 segment of the proximal tubule [23, 25]. This dual mechanism reduces reabsorption of sodium, glucose, and water, producing an osmotic effect that increases diuresis and natriuresis, leading to modest reductions in plasma volume and blood pressure [26]. However, despite blocking up to 20-25% of proximal sodium reabsorption, the clinical impact on volume status is modest and self-limiting. This is attributable to the distal nephron's substantial capacity –

particularly the thick ascending limb of the loop of Henle, distal tubule, and collecting duct – to activate compensatory sodium and water reabsorption mechanisms [27]. These adaptations occur rapidly, effectively preventing marked hypovolemia or dehydration while preserving renal perfusion.

From a hemodynamic perspective, SGLT2i reduce intraglomerular pressure through restoration of tubuloglomerular feedback: increased sodium delivery to the macula densa triggers afferent arteriolar vasoconstriction, thereby reducing glomerular hyperfiltration – a key pathogenic mechanism in diabetic and non-diabetic nephropathies [28, 29]. This effect is entirely distinct from conventional diuretics, such as thiazides or loop diuretics, which produce more marked plasma volume reductions, often associated with symptomatic hypotension, acute kidney injury, RAAS activation, and electrolyte disturbances (hypokalemia, hyponatremia) [10].

Moreover, unlike traditional diuretics, the natriuretic effect of SGLT2i diminishes over time, stabilizing at a new physiological set point without chronic sodium or volume loss. This “plateau” aligns with their safety profile, even in elderly or frail patients, and contributes to their excellent tolerability [30].

Overall, SGLT2i provide a modulated and self-regulating diuretic and natriuretic action compatible with renal and systemic hemodynamic protection. This unique pharmacodynamic profile supports their use not only in diabetic patients but also in those with heart failure or chronic kidney disease, regardless of glycemic status, as confirmed by recent clinical trials (EMPA-REG OUTCOME, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, CREDENCE, DAPA-CKD) [26–30].

### Renal function and therapeutic use

Renal function deterioration is one of the main negative prognostic factors in patients with heart failure and is associated with increased risk of mortality, hospitalizations, and functional decline [35]. This condition, known as cardiorenal syndrome, is often exacerbated by chronic, high-dose use of loop diuretics which – although essential for congestion control – can induce renal hypoperfusion, neurohormonal activation, and electrolyte imbalances, further compromising glomerular function [35, 37].

Numerous observational studies and clinical trials have shown a direct correlation between the intensity of diuretic therapy and adverse outcomes, suggesting that diuretics are more a marker of disease severity than a causal determinant, but nonetheless emphasizing the importance of titrating to the lowest effective dose. ESC and ACC/AHA/HFSA guidelines recommend periodic reassessment of diuretic therapy and progressive dose reduction in the setting of clinical stabilization and absence of residual congestion [1, 39].

Unlike conventional diuretics, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) have shown a favorable impact on the course of kidney disease and hemodynamic stability, even in patients with advanced renal impairment. Although their action occurs in the proximal tubule, the mechanism is not strictly dependent on glomerular filtration rate (GFR), and clinical efficacy is preserved even at reduced eGFR levels, although the glucose-lowering effect progressively diminishes [41].

Multiple clinical trials (CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) have demonstrated that SGLT2i significantly slow the progression of chronic kidney disease, reduce the need for dialysis, and lower hospitalization and mortality from cardiovascular and renal causes, with benefits evident even at eGFR values below 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> [48]. Recent evidence, including the EMPA-KIDNEY trial, supports safe use of SGLT2i down to an eGFR of 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, extending therapeutic indications to patients in the pre-dialysis stage [33, 34].

Furthermore, the initial decline in eGFR observed after SGLT2i initiation represents a predictable hemodynamic response, attributable to the reduction in intraglomerular pressure and restoration of tubuloglomerular feedback. This phenomenon, known as the “transient dip,” stabilizes within weeks and does not predict progressive kidney injury; in fact, it is associated with a slower decline in renal function over the long term [34].

Beyond the expected and generally benign “transient dip,” dedicated analyses suggest that an initial eGFR decline >30% may be associated with worsening renal function in vulnerable subgroups. In the supplementary analyses of EMPEROR-Reduced, a >30% dipping was correlated with adverse renal outcomes, highlighting the importance of identifying and monitoring at-risk patients [51]. In EMPA-REG OUTCOME, baseline diuretic use and higher KDIGO risk were predictive of eGFR dip after SGLT2i initiation, although without attenuating the cardio-renal benefits of treatment [52]. In real-world cohorts, loop diuretics were associated with both a more pronounced dipping and worse composite renal outcomes during SGLT2i therapy, whereas RAAS inhibitors retained a favorable association with long-term outcomes [53]. A large-scale analysis further showed that the presence of dipping does not negate the clinical benefits of SGLT2i, but underscores the need to contextualize this phenomenon within the overall frailty profile of each patient [54].

In clinical practice, particularly in frail elderly patients receiving polypharmacy (especially those on loop diuretics), it is prudent to: (i) re-evaluate the overall loop diuretic dose at SGLT2i initiation; (ii) optimize hydration and reassess potentially nephrotoxic or volume-depleting medications; (iii) recheck serum creatinine/eGFR approximately 30 days after initiation (or earlier in the presence of symptoms or hypotension) and subsequently as clinically indicated; (iv) consider loop diuretic down-titration if signs of volume depletion or significant dipping occur. This approach helps balance, in the context of cardiorenal syndrome, the cardiac and renal prognostic axes, prioritizing the net clinical benefit of treatment rather than optimization of a single domain.

Taken together, these findings position SGLT2i as first-line cardiorenal protective agents in the integrated management of heart failure and chronic kidney disease, including patients with reduced renal function, in whom traditional diuretics may be more unstable and potentially iatrogenic.

### **Therapeutic implications in the elderly and in clinical practice**

In clinical practice, managing diuretic therapy in frail elderly patients or those with multimorbidity requires particular caution. Chronic, non-individualized use of diuretics is frequently associated with adverse events such as fatigue, reduced exercise tolerance, orthostatic hypotension, and acute kidney injury, especially in individuals with impaired physiological reserve and altered extracellular volume homeostasis [36, 50].

These effects are worsened by common prescribing errors, such as the use of diuretics for peripheral edema secondary to calcium channel blocker therapy (e.g., amlodipine), or for fluid retention induced by neuroactive drugs such as gabapentinoids or antipsychotics. When such interventions are not based on an adequate etiopathogenetic evaluation, they constitute typical examples of a prescribing cascade, i.e., a drug prescribed to treat the adverse effects of another medication without addressing the underlying cause [36, 37]. These situations not only expose patients to further side effects but also compromise quality of life and functional independence.

The introduction of SGLT2i into the treatment of heart failure and chronic kidney disease has significantly modified the therapeutic approach in elderly patients. While they exert a mild but physiological natriuretic and diuretic effect, SGLT2i can interact additively with conventional diuretics, increasing the risk of dehydration, hypotension, electrolyte imbalance, and renal function deterioration, particularly in frail and hypovolemic individuals [2, 34].

For this reason, combined use of SGLT2i and diuretics requires careful clinical and laboratory monitoring, with possible diuretic dose reduction when starting SGLT2i, especially in the presence of concomitant hypotension or renal function decline.

Despite their generally favorable safety profile, SGLT2i are not without risks. Known adverse effects include an increased risk of genital and urinary tract infections, mainly mycotic, particularly in women, and rare cases of euglycemic ketoacidosis, often associated with metabolic stress (e.g., prolonged fasting, infections, surgery) [36, 37]. Some observational studies and meta-analyses have also suggested a possible increased risk of digital amputations (particularly with canagliflozin) [55] and bone fractures, although these data remain debated and not uniformly confirmed [56].

An additional contribution comes from the EMPA-ELDERLY trial [57], a randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in Japan in patients aged  $\geq 65$  years with type 2 diabetes, with a follow-up of 52 weeks, designed to assess the efficacy and safety of empagliflozin 10 mg in an elderly population. The trial showed that empagliflozin, compared with placebo, reduced HbA<sub>1c</sub> ( $-0.57\%$ , 95% CI  $-0.78$ ;  $-0.36$ ) and body weight ( $-2.37$  kg, 95% CI  $-3.07$ ;  $-1.68$ ) without significant loss of muscle mass or handgrip strength. No ketoacidosis or severe volume-depletion events occurred, even in participants  $\geq 75$  years. Although UTIs were not reported as a leading adverse event, “drug-related adverse events” were more frequent with empagliflozin (24.6% vs 9.4%), underscoring the need for careful monitoring of frail older patients, particularly those predisposed to UTIs.

Therefore, the use of SGLT2i in the geriatric population should be considered within a personalized approach, integrated into a deprescribing model and periodic medication review, aimed at reducing inappropriate polypharmacy and optimizing the risk-benefit profile.

### **Heart failure and innovative drugs with diuretic effect**

A further consideration concerns the role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNI), particularly sacubitril/valsartan, in the management of heart failure. Beyond their established prognostic benefits, ARNI exert indirect diuretic and natriuretic effects through augmentation of endogenous natriuretic peptides, which promote vasodilation, natriuresis, and inhibition of maladaptive neurohormonal activation [58, 59]. In clinical practice, these effects can contribute to a reduction in loop diuretic requirements, potentially mitigating diuretic-related adverse events in frail or multimorbid patients [60]. Nevertheless, careful monitoring remains essential, as the concomitant use of ARNI and conventional diuretics may still predispose to hypotension, electrolyte disturbances, and renal dysfunction, especially in the elderly population.

### **Conclusions**

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) represent a major breakthrough in the management of heart failure, both with reduced (HFrEF) and preserved (HFpEF) ejection fraction, due to their multifactorial and integrated mechanism of action. In addition to improving clinical symptoms, these agents are associated with significant reductions in cardiovascular mortality, heart failure hospitalizations, and progression of kidney disease, with benefits extending to non-diabetic patients [2].

Unlike conventional diuretics, which act rapidly but forcefully on sodium-water balance, SGLT2i provide a modulated, physiological diuretic action mediated by osmotic natriuresis in the proximal tubule. This mechanism allows selective reduction of extracellular volume while preserving intravascular volume and maintaining renal perfusion, without activating the renin-angiotensin-

aldosterone system (RAAS) or the sympathetic nervous system [2, 39, 61].

This approach translates into superior hemodynamic and renal protection, with lower incidence of adverse events such as dehydration, orthostatic hypotension, and renal function deterioration compared to loop diuretics, particularly in elderly and frail patients [17, 62]. In addition, favorable effects on hematocrit and endothelial function suggest potential benefits on microcirculation and tissue oxygenation [5].

SGLT2i should therefore not be regarded as mere “add-on diuretics” but rather as modulators of volume set-point and cardiovascular homeostasis, capable of targeting deep pathophysiological mechanisms such as glomerular hyperfiltration, low-grade chronic inflammation, mitochondrial dysfunction, and insulin resistance [7–63].

Given the accumulated evidence, early placement of SGLT2i in the integrated therapeutic strategy for heart failure is now recommended by international guidelines, regardless of ejection fraction or diabetes status, making them one of the most revolutionary drug classes in contemporary cardiology and nephrology [1].

## BIBLIOGRAPHY

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. (EMPEROR-Preserved). <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038>.
3. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(13):1089–1098. (DELIVER). <https://doi.org/10.1056/nejmoa2206286>.
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. (DAPA-HF). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>.
5. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–1424. (EMPEROR-Reduced). <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190>.
6. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117–128. (SOLOIST-WHF). <https://doi.org/10.1056/nejmoa2030183>.
7. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108–1114. <https://doi.org/10.2337/dc16-0330>.
8. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):356–363. <https://doi.org/10.2337/dc17-1096>.
9. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018;94(1):26–39. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.027>.
10. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1964–1975. <https://doi.org/10.1056/nejmra1703100>.
11. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014 Mar 1; (2): 261–270. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.113.000895>.
12. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797–805. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1005419>.
13. Ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure—pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Mar;12(3):184–92. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.215>. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25560378.
14. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757–767. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01429-5).
15. Ellison DH. Diuretic Therapy and Resistance in Congestive Heart Failure. *Cardiol Clin*. 2001;19(3):393–409. <https://doi.org/10.1159/000047397>.
16. Vase HL, Panagopoulos G, Michelis MF. Effectiveness of furosemide in uncontrolled hypertension in the elderly: role of renin profiling. *Am J Hypertens*. 2003 Mar;16(3):187–93. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)03260-0](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)03260-0).
17. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med*. 1998;339(6):387–395. <https://doi.org/10.1056/nejm199808063390607>.
18. Schwartz GL, Turner ST, Chapman AB, Boerwinkle E. Interacting effects of gender and genotype on blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Kidney Int*. 2002 Nov;62(5):1718–23. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00624.x>. PMID: 12371972.
19. Hocher B, Adamski J. Metabolomics for clinical use and research in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(5):269–284. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.30>.
20. Xavier R, Ferreira JP, Pocock SJ et al. Sex differences in mineralocorticoid receptor antagonist trials: a pooled analysis of three large clinical trials. *Eur J Heart Fail* 2020 May;22(5):834–844. <https://doi.org/10.1002/ehhf.1740>.
21. Devineni D, Curtin CR, Polidori D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(6):601–610. <https://doi.org/10.1002/jcph.88>.
22. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar;97(3):1020–31.

- <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2260>. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22238392.
23. Pessoa TD, Campos LC, Carraro-Lacroix L, et al. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2014 Sep;25(9):2028-39. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060588>.
  24. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jun;16(6):317-336. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0256-y>.
  25. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetes*. 2018;67(4):629–638. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4654-7>.
  26. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2016;134(10):752–772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887>
  27. Dekkers CCJ, Petrykiv SI, Laverman GD, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1988–1993. <https://doi.org/10.1111/dom.13301>.
  28. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587–597. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081>.
  29. Thomson SC, Rieg T, Miracle C, et al. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(1):R75–R83. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00357.2011>.
  30. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X).
  31. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
  32. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
  33. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
  34. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
  35. Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455–469. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz386>.
  36. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with improvement in renal function during the treatment of acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2011;17(12):993–1000. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.08.009>.
  37. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, et al. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trials. *J Card Fail*. 2016;22(10):7563-760. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.06.423>.
  38. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263–e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>.
  39. Butler J, Anker SD, Packer M. Redefining Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019 Nov 12;322(18):1761-1762. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.15600>.
  40. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2145–2153. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.910>.
  41. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):845–854. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30256-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6)
  42. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–334. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>.
  43. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117–127. (EMPA-KIDNEY) <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
  44. Heerspink HJL, Cherney DZI, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*, 2016 Sep 6;34(10):752-772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887>.
  45. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1892–1903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303154>.

46. Rochon PA, Gurwitz JH. Prescribing for seniors: neither too much nor too little. *JAMA*. 1999;282(2):113–115. <https://doi.org/10.1001/jama.282.2.113>.
47. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults. *Arch Intern Med*. 2010;170(18):1648–1654. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.355>.
48. Heerspink HJL, Cherney DZI. Clinical implications of an acute dip in eGFR after SGLT2 inhibitor initiation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(8):1278–1280. <https://doi.org/10.2215/CJN.02480221>.
49. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, et al. SGLT2 inhibitors and the risk of serious infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2018 May;55(5):503–514. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1116-0>.
50. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of SGLT2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract*. 2016;22(6):753–762. <https://doi.org/10.4158/EP161292.PS>.
51. Sharma A, Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: Insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail*. 2023 Aug;25(8):1337–1348. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.2857>.
52. Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate “dip” upon SGLT2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int*. 2021;99(3):750–762. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.031>.
53. Chan YH, Chao T-F, Chen S-W, et al. The association of background medications on initial eGFR change and kidney outcomes in diabetic patients receiving SGLT2 inhibitor. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(7):858–868. <https://doi.org/10.2215/CJN.000000000000159>.
54. Xie Y, Bowe B, Gibson AK, McGill JB, Maddukuri G, Al-Aly Z. Clinical implications of estimated glomerular filtration rate dip following sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor initiation on cardiovascular and kidney outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(11):e020237. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020237>.
55. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
56. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):157–166. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3167>.
57. Yabe D, Shiki K, Homma G, Mainicke T, Ogura Y, Seino Y; Efficacy and safety of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese adults (≥65 years) with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial (EMPA-ELDERLY) *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(12):3538–3548. <https://doi.org/10.1111/dom.15249>.
58. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>.
59. Butt JH, McMurray JJV, Claggett BL, Jhund PS, Neuen BL, et al. Therapeutic Effects of Heart Failure Medical Therapies on Standardized Kidney Outcomes: Comprehensive Individual Participant-Level Analysis of 6 Randomized Clinical Trials. *Circulation*. 2024 Dec 3;150(23):1858–1868. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071110>.
60. Senni M, Wachter R, Witte KK, Straburzynska-Migaj E, Belohlávek J, Fonseca C, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a randomized, double-blind, 12-week study. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1193–1202. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.548>.
61. Packer M. Molecular, Cellular, and Clinical Evidence That Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Act as Neurohormonal Antagonists When Used for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2020 Aug 18;9(16):e016270. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016270>.
62. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2021 Oct 19;144(16):1284–1294. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824>.
63. Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jul;21(7):862–873. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1473>.

## Trattamento urgente di aneurisma radio-cefalico in una paziente con trapianto renale

Nefrologo in corsia

**Ramona Nicotera<sup>1</sup>, Francesco Pezzo<sup>2</sup>, Giovanni Mazzitello<sup>3</sup>, Paolo Rubino<sup>4</sup>, Margherita Bovino<sup>1</sup>, Tiziana Sacco<sup>5</sup>**

1. Dirigente Medico SSD Nefrologia e Dialisi, Area Jonica Catanzaro-Soverato, ASP Catanzaro
2. Dirigente Medico, U.O. Chirurgia Vascolare, AOU Renato-Dulbecco
3. Direttore F.F., SSD Nefrologia e Dialisi, Area Jonica Catanzaro-Soverato, ASP Catanzaro
4. Primario, U.O. Chirurgia Vascolare, AOU Renato-Dulbecco
5. Dirigente Medico, U.O. di Nefrologia e Dialisi, P.O. Vibo-Valentia, ASP Vibo Valentia



Ramona Nicotera

**Corrispondenza a:**

Ramona Nicotera  
SSD di Nefrologia e Dialisi  
P.O. Soverato (CZ)  
Via Carlo De Cardona n°98  
Tel. 3408795163  
E-mail: ramona.nicotera@gmail.com

### ABSTRACT

La fistola artero-venosa per l'emodialisi può andare incontro a diverse complicanze nel paziente trapiantato, soprattutto su base iatrogena e per modifica dell'emodinamica: l'aneurisma, venoso, arterioso o artero-venoso, è una di queste. Lo shear-stress e l'attivazione di radicali dell'ossigeno possono intervenire sul rimodellamento di parete (collagene tipo IV e V).

Descriviamo un caso di raro aneurisma radio-cefalico. Nel gennaio 2025 accede nel nostro ambulatorio una donna di anni 55, con trapianto renale ben funzionante in triplice terapia anti-rigetto. Lamenta comparsa da due giorni di una pulsazione dolente sull'anastomosi della FAV distale sinistra. Si esegue l'ecografia-colordoppler, che documenta aneurisma della camera anastomotica con il coinvolgimento dell'arteria radiale. Si consiglia accesso in PS per una pronta valutazione chirurgica. La paziente è così sottoposta dopo poche ore ad aneurismectomia e legatura della FAV.

**Conclusioni.** Grazie all'esame ecografico-colordoppler abbiamo diagnosticato un raro aneurisma artero-venoso della FAV in una paziente trapiantata. Un attento monitoraggio ecografico, in particolare dell'arteria afferente, è raccomandato nei pazienti trapiantati in terapia immunosoppressiva, per identificare precocemente degenerazioni aneurismatiche potenzialmente gravi.

**PAROLE CHIAVE:** aneurisma, arteria radiale, trapianto renale, fistola artero-venosa, emodialisi

## Introduzione

La fistola artero-venosa è l'accesso vascolare di prima scelta per l'emodialisi, in quanto gravato da minori complicanze a medio-lungo termine e per la maggiore sopravvivenza rispetto alla protesi e al catetere venoso centrale permanente [1]. Nel paziente trapiantato questa può però andare incontro a diverse problematiche, su base prevalentemente iatrogena e per modifica delle condizioni emodinamiche: si registra un incremento dell'incidenza di aneurismi e pseudoaneurismi, infezioni, sindromi da furto, insufficienza cardiaca e ipertensione polmonare da alta portata [2].

Nella gestione degli accessi vascolari, l'ecografia-colordoppler è uno strumento di grande utilità per la pratica clinica nefrologica e consente, in modo non invasivo, il mapping preoperatorio arterioso e venoso, la valutazione della maturazione della FAV e il monitoraggio e la sorveglianza della FAV, anche nel paziente trapiantato [3].

Dopo la creazione della fistola artero-venosa (FAV), si attivano meccanismi fisiopatologici che inducono modificazioni della parete vascolare, in seguito all'aumento del flusso ematico. L'endotelio, in qualità di trasduttore, converte gli stimoli meccanici in segnali biochimici, attivando la produzione di diverse sostanze vasoattive, tra cui l'ossido nitrico, un potente vasodilatatore, e vari fattori di crescita. Questo processo di maturazione della FAV comporta, quindi, modificazioni istopatologiche, che sono strettamente influenzate dalle forze emodinamiche, come lo shear stress. A ciò si aggiunge la produzione di radicali liberi dell'ossigeno che degradano il collagene IV e V. Anche la dialisi e il fumo correlano con l'infiammazione, l'assottigliamento della parete vasale e la disgregazione del tessuto elastico. Questi meccanismi sembrano esasperati dalla terapia antirigetto nel paziente trapiantato, soprattutto dall'impiego dello steroide, che ha un effetto di indebolimento del collagene vascolare e della matrice extracellulare [4–7, 12].

La definizione di aneurisma arterioso è abbastanza univoca: è l'incremento del diametro dell'arteria di 1,5 volte rispetto al diametro fisiologico. La definizione di aneurisma venoso è più controversa. M. Corr. e coll., in una recente e dettagliata revisione, analizzano le diverse definizioni, ponendo l'accento, di conseguenza, sull'incertezza dei dati statistici. Gli autori fanno riferimento alla definizione di Baláz e Valenti per cui si intende per "aneurisma venoso" un incremento del diametro del vaso fino a 18 mm o dimensioni superiori. La prevalenza nei pazienti in dialisi è elevata, soprattutto degli aneurismi di vena (circa il 40%) ma solo il 5% di essi circa sono operati, perché complicati da stenosi e/o trombosi, infiammazioni e/o erosioni cutanee con alto rischio di sanguinamento [13–16].

L'ecografia-colordoppler documenta la dilatazione segmentaria del vaso e un importante rallentamento del flusso con comparsa di vortici, ricircolo sanguigno [4].

L'aneurisma dell'arteria radiale (valori normali: diametro  $3,67 \pm 0,8$  mm) è una complicanza molto rara; è relativamente più frequente l'aneurisma dell'arteria brachiale. I casi registrati finora in letteratura sono pochi [9]. La presentazione clinica più comune è rappresentata dal dolore in sede di aneurisma, dove appare, all'ispezione esterna, un'area più o meno circoscritta di turgore. Può associarsi la parestesia e, nei casi più gravi, può presentarsi con la rottura. I tempi di insorgenza del problema dal confezionamento della FAV sono variabili: dalle descrizioni riportate dai vari autori si evince un range di riferimento di 6-280 mesi [5, 6].

Presentiamo di seguito il caso di una giovane trapiantata di rene che ha sviluppato un aneurisma della camera anastomotica, coinvolgente l'arteria radiale, dopo 36 mesi dall'inizio del trapianto.

Abbiamo utilizzato l'ecografo "Esaote MylabSeven", angoli di insonazione 0-60°; frequenza di trasmissione B-Mode 8,0 MHz, frequenza Color-Doppler 5,0 MHz.

## Caso clinico

Una donna di anni 55, trapiantata di rene da donatore cadavere nel dicembre 2022, accede nel gennaio 2025 nel nostro ambulatorio degli accessi vascolari, lamentando comparsa da due giorni di una pulsazione non comprimibile e dolente in sede di anastomosi della FAV radio-cefalica distale sinistra, confezionata nel 2019, anno in cui inizia la dialisi. Non sono state segnalate complicanze a carico dell'accesso vascolare durante la sua storia emodialitica.

La paziente ha una storia di severa ipertensione arteriosa, senza cause secondarie documentate, dall'età di 21 anni, e di ricorrenti infezioni delle vie urinarie. Non ha mai avuto abitudine tabagica.

Al momento dell'accesso in ambulatorio è in triplice terapia antirigetto (micofenolato, inibitore delle calcineurine e steroide) e ha ottenuto un discreto controllo dell'ipertensione con l'amlodipina (valori medi 130/80 mmHg). Il graft è ben funzionante. Il filtrato glomerulare calcolato con la formula CKD-EPI è 49 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e non si evidenzia sedimento urinario attivo né comparsa di proteinuria significativa nella misurazione su raccolta urinaria delle 24h, effettuata a dicembre 2024 (20 mg/24h).

La FAV si presenta obiettivamente aneurismatica senza segni di flogosi; l'aneurisma è pulsante e non riducibile all'arm elevation test, con sollevamento a 90° dell'arto.

Si esegue l'ecografia-colordoppler che documenta un aneurisma della camera anastomotica con flusso vorticoso; pervietà dei vasi, con diametro trasverso dell'arteria radiale di 14 mm (valori normali: 3.67 ± 0.8 mm; diametro post-allestimento 2,5 mm) e diametro trasverso della vena cefalica di 23 mm (diametro post-allestimento 5 mm) (Fig. 1); l'arteria brachiale è di calibro regolare (diametro 4,5 mm) e la portata calcolata è di 1000 ml/min. Non c'è evidenza di stenosi.

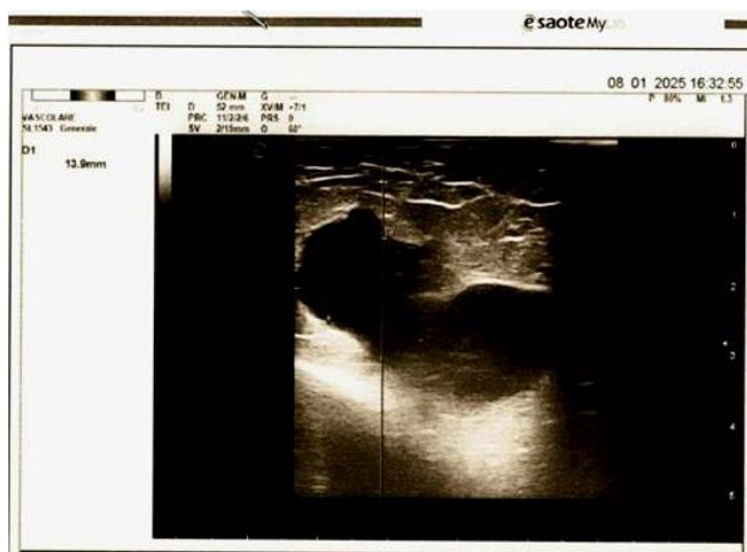


Figura 1. Esame ecografico con misurazione dell'aneurisma dell'arteria radiale.

Alla luce del quadro clinico e strumentale, che depone per aneurisma con il coinvolgimento significativo dell'arteria radiale in tempi di insorgenza relativamente brevi, si consiglia accesso al Pronto Soccorso per la valutazione chirurgico-vascolare.

La paziente è sottoposta in poche ore ad aneurismectomia (Fig. 2) in anestesia loco-regionale. Dopo resezione del sacco aneurismatico, il chirurgo ha proceduto alla ricostruzione della continuità della parete vascolare arteriosa e venosa mediante sutura diretta dei margini vascolari sani, utilizzando fili non riassorbibili, al fine di ristabilire il normale flusso ematico, senza apposizioni protesiche. L'anastomosi è stata chiusa.

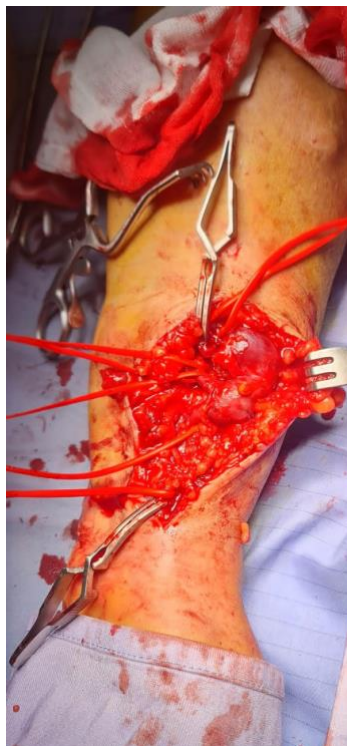


Figura 2. Immagine intraoperatoria che mostra l'isolamento, tramite lacci vascolari, dell'aneurisma della camera anastomotica e dei vasi afferenti (arteria radiale) ed efferenti (vena cefalica).

## Discussione

L'aneurisma arterioso (inflow) della FAV costituisce un'evenienza piuttosto rara e ancora poco chiara. Alcune teorie indicano che questa degenerazione aneurismatica si verifica nelle arterie che subiscono un elevato flusso turbolento con bassa resistenza periferica per un lungo periodo di tempo, come accade nella FAV. Questi meccanismi, infatti, potrebbero contribuire allo shear stress, alla diminuzione dello spessore della parete, all'incremento della regolazione locale dell'ossido nitrico e delle metalloproteinasi della matrice (principalmente 2 e 9), alla frammentazione della lamina elastica e alla dilatazione arteriosa. Con maggiore facilità, le stesse possono essere le cause nell'insorgenza dell'aneurisma di vena (outflow). La terapia immunosoppressiva e con corticosteroidi dopo il trapianto di rene sembra aumentare questa tendenza [2, 3]. Non ci sono dei dati specifici a riguardo ma è definita una correlazione da Jeffrey M. Reilly e coll. tra l'impiego dell'idrocortisone e l'aneurisma dell'aorta in un modello murino [8–11]. Il gruppo di Eugster invece non ha trovato differenze statisticamente significative tra il gruppo dei pazienti sottoposto a trapianto renale e il gruppo di emodializzati, che ancora non ha ricevuto il trapianto, in termini di sviluppo di aneurisma dell'arteria brachiale: quest'ultimo sembra essere associato con maggiore probabilità alla lunghezza del periodo dialitico [9].

Nel nostro caso, dove si evidenzia un aneurisma artero-venoso della camera anastomotica, con coinvolgimento dell'arteria radiale e con regolare calibro dell'arteria brachiale, si sottolinea l'età relativamente giovane della paziente trapiantata, in triplice terapia immunosoppressiva, e il periodo breve di permanenza in dialisi. L'insorgenza della problematica vascolare, a distanza di circa 3 anni dal trapianto, conforta gli altri dati in letteratura sull'ipotesi del ruolo preponderante della terapia antirigetto. La sintomatologia e il quadro ingravescente descritto all'arrivo in ambulatorio hanno imposto un trattamento tempestivo dopo l'evidenza ultrasonografica. Il chirurgo vascolare dell'HUB di riferimento ha optato per un intervento senza impiego di protesi, ottenendo una ricostruzione

della continuità parietale arteriosa e venosa con sutura chirurgica diretta e chiusura della FAV non in uso. Quest'ultima decisione è stata presa alla luce dell'eccessivo danneggiamento delle pareti vascolari e del buon funzionamento del trapianto. Non c'è dubbio però che, nonostante quest'ultima considerazione, se non ci fosse stato il rischio imminente di rottura, l'intervento sarebbe stato più conservativo, perché la preservazione dell'accesso vascolare è sempre un obiettivo.

In merito alla legatura dell'anastomosi della FAV nel paziente trapiantato, difatti, non ci sono linee guida chiare e le valutazioni devono essere frutto di un'attenta analisi dei rischi, tenendo conto dell'andamento del trapianto e del patrimonio vascolare del paziente [16].

Sono riconosciute cinque possibili tecniche chirurgiche (aneurismectomia, aneurismoplastica, riparazione endovascolare, plicatura, sutura chirurgica diretta degli aneurismi di piccole dimensioni), generalmente in anestesia loco-regionale. Le linee guida dell'European Society for Vascular Surgery raccomandano l'intervento per gli aneurismi sintomatici, senza nessuna forte raccomandazione per una tecnica chirurgica in particolare. L'aneurismorrafia (aneurismectomia o aneurismoplastica) è una di quelle più frequentemente messe in atto [16–20]. Questa procedura consiste nell'asportazione del sacco aneurismatico e nella riparazione della continuità parietale con sutura diretta (aneurismectomia) o con sutura rinforzata (aneurismoplastica) mediante impiego di materiale protesico o biologico, per aumentare la robustezza della parete arteriosa. Nelle casistiche finora disponibili in letteratura si evince che la riparazione chirurgica senza apposizione di protesi correla con maggiore pervietà vascolare a lungo termine [9–11, 16].

## Conclusioni

Nei pazienti con trapianto renale, la FAV per emodialisi ancora funzionante può comportare una serie di complicanze specifiche che vanno trattate adeguatamente.

Alla luce della nostra esperienza e di quanto finora riscontrato da altri autori, è auspicabile un'analisi anatomo-patologica più approfondita nei casi di insorgenza di aneurisma, soprattutto arterioso, per meglio indagarne le cause. Attraverso le tecniche istologiche convenzionali (ematossilina-eosina e colorazioni speciali come la Verhoeff-Van Gieson, Masson tricromica) si potrebbe analizzare la degenerazione della parete vascolare e la perdita delle fibre elastiche; le tecniche di immunoistochimica ( $\alpha$ -actina muscolare liscia e desmina, CD68, MMP-2 e MMP-9, Markers di apoptosi) invece potrebbero evidenziare fenomeni di morte cellulare programmata nella tonaca media, la degradazione della matrice extracellulare e i processi infiammatori cronici, aprendo a scenari di ricerca avanzata.

Infine, l'eco-colordoppler, unitamente a una buona ispezione clinica, può fornire informazioni fondamentali in questa categoria di pazienti, attraverso dei protocolli che prevedano un attento monitoraggio a cadenza annuale, in assenza di problemi specifici o di sorveglianza con cadenze ravvicinate a seguito di diagnosi meritevoli di osservazione e possibile intervento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Eugster T, Wigger P, Bölter S, et al. Brachial artery dilatation after arteriovenous fistulae in patients after renal transplantation: a 10-year follow-up with ultrasound scan. *J Vasc Surg.* 2003;37(3):564-565. <https://doi.org/10.1067/mva.2003.94>.
2. Cox N, Sahnun K, Yee CP, Sriharan K. Brachial artery pseudoaneurysm arising from the stump of a ligated arteriovenous fistula. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2014206993. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206993>.
3. Dinoto E, Pecoraro F, Mirabella D, et al. Giant brachial artery aneurysm following hemodialysis fistula ligation in a renal transplant patient: case report and literature review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60(11):768-770. <https://doi.org/10.1007/s11748-012-0075-6>.
4. Rodrigues R, Anacleto G, Lima P, Gonçalves A, Gonçalves Ó. Rupture of a true brachial artery aneurysm in a kidney transplant patient after arteriovenous fistula ligation: a rare presentation of an unusual disease. *J Vasc Access.* 2019. <https://doi.org/10.1177/1129729818776900>.
5. Anastasiadou C, Megalopoulos A, Tasiopoulou K, Intzos V. A rare case of brachial artery aneurysm following hemodialysis fistula ligation in a transplanted patient. *Vasc Endovascular Surg.* 2019;53(1):71-74. <https://doi.org/10.1177/1538574418794078>.
6. Kordzadeh A, Barbara RM, Ahmad AS, Hanif MA, Panayiotopoulos YP. Donor artery aneurysm formation following the ligation of haemodialysis arteriovenous fistula: a systematic review and case reports. *J Vasc Access.* 2015;16(1):5-12. <https://doi.org/10.5301/jva.5000297>.
7. Monségu J, Bertrand B, Schiano P, Duriez P, Ollivier JP. Radial artery occlusion after transradial artery coronary procedures: an ultrasonographic analysis. *Am J Cardiol.* 2002;90(6A):166H-167H. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.03.14>.
8. Al-Zoubi NA. Idiopathic true aneurysm of distal radial artery: case report. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:279-281. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S182788>.
9. Marzelle J, Gashi V, Nguyen HD, Mouton A, Becquemin JP, Bourquelot P. Aneurysmal degeneration of the donor artery after vascular access. *J Vasc Surg.* 2012;55(4):1052-1057. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.10.112>.
10. Malbecq C, Hammer F, Pochet JM, Labriola L, Kanaan N, Devresse A, et al. Peripheral embolism as first and only clinical symptom of a true aneurysmal degeneration of the radial artery after ligation of a radiocephalic fistula. *J Vasc Access.* 2021 Jul 29;11297298211033383. <https://doi.org/10.1177/11297298211033383>.
11. Reilly JM, Savage EB, Brophy CM, et al. Hydrocortisone rapidly induces aortic rupture in a genetically susceptible mouse. *Arch Surg.* 1990;125:707-709. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1990.01410180025004>.
12. Weiss MF, Scivittaro V, Anderson JM. Oxidative stress and increased expression of growth factors in lesions of failed hemodialysis access. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:970-980. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(05\)80013-7](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(05)80013-7).
13. Davidson I, Chan D, Dolmatch B, Hasan M, Nichols D, Saxena R, Shenoy S, Vazquez M, Gallieni M. Duplex ultrasound evaluation for dialysis access selection and maintenance: a practical guide. *J Vasc Access.* 2008 Jan-Mar;9(1):1-9. PMID: 18379973.
14. Ku YM, Kim YO, Kim J, et al. Ultrasonographic measurement of intima-media thickness of radial artery in pre-dialysis uremic patients: comparison with histological examination. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:715-720. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi214>.
15. Wittenberg G, Schindler T, Tschammler A, et al. Value of color coded duplex ultrasound in evaluating arm blood vessels — arteries and haemodialysis shunts. *Ultraschall Med.* 1998;19:22-27. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1000454>.
16. Corr M, Lawrie K, Watkin S, et al. Management of an aneurysmal arteriovenous fistula in kidney transplant recipients. *Transplant Rev.* 2023;37:100799. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2023.100799>.
17. Vascular Access Society UK. Clinical practice guidelines for needling of arteriovenous fistulae and grafts for dialysis. 2018. Available from: [https://www.vasbi.org.uk/static/uploads/resources/needling\\_guidelines2018.pdf](https://www.vasbi.org.uk/static/uploads/resources/needling_guidelines2018.pdf) (Accessed 13 Jul 2023).
18. Berard X, Brizzi V, Mayeux S, Sassoust G, Biscay D, Ducasse E, et al. Salvage treatment for venous aneurysm complicating vascular access arteriovenous fistula: use of an exoprosthesis to reinforce the vein after aneurysmorrhaphy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40:100-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.01.021>.
19. Inston N, Mistry H, Gilbert J, Kingsmore D, Raza Z, Tozzi M, et al. Aneurysms in vascular access: state of the art and future. *J Vasc Access.* 2017;18:464-472. <https://doi.org/10.5301/jva.5000828>.
20. Rokošný S, Baláž P, Wohlfahrt P, Palouš D, Janoušek L. Reinforced aneurysmorrhaphy for true aneurysmal haemodialysis vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47:444-450. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.01.010>.