

PROFESSIONE NEFROLOGO

# Progetto Ventricolo Destro nell'IRC-1



**Luca Di Lullo<sup>1</sup>, Fulvio Floccari<sup>2</sup>, Rodolfo Rivera<sup>3</sup>, Antonio Bellasi<sup>4</sup>, Emiliana Ferramosca<sup>5</sup>, Mario Timio<sup>6</sup>, Antonio De Pascalis<sup>7</sup>**

(1) UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Parodi, Delfino, Colleferro (Roma)

(2) UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Paolo, Civitavecchia (Roma)

(3) Divisione di Nefrologia, Ospedale S.Gerardo, Monza

(4) UOC di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Sant'Anna-Como

(5) UOC Nefrologia Dialisi e Ipertensione, Policlinico S. Orsola-Malpighi

(6) Divisione di Nefrologia, Ospedale S.Giovanni Battista, Foligno (Perugia)

(7) UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Vito Fazzi, Lecce

Per il GdS di Cardionefrologia della Società Italiana di Nefrologia

## Abstract

Le malattie cardiovascolari rappresentano circa il 50% della mortalità nei pazienti con malattia renale cronica (CKD), particolarmente in quelli in trattamento sostitutivo. Nei pazienti in trattamento con emodialisi (HD) è stato rilevato un rischio maggiore di sviluppo di ipertensione polmonare (PH). L'incremento della pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs) è un predittore indipendente di mortalità in questa popolazione di pazienti. Nei pazienti sottoposti ad HD, la maggiore incidenza di PH è stata associata alla presenza di una fistola artero-venosa (FAV). Un parametro utile per la valutazione funzionale del VD è la misurazione, in ecocardiografia, dell'escursione sisto-diastolica dell'annulus tricuspidalico "Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion" (TAPSE). Il protocollo di studio, proposto dal Gruppo di Studio di Cardionefrologia, si propone di valutare l'incidenza della disfunzione ventricolare destra in pazienti affetti da malattia renale cronica. Si tratta di uno studio multicentrico, caso - controllo a due bracci (200 soggetti arruolati per gruppo), della durata di 24-36 mesi. Il calcolo del filtrato glomerulare viene effettuato con la formula eGFR EPI, mentre la valutazione ecocardiografica prevede la misurazione delle dimensioni delle camere cardiache, della frazione d'ieiezione del ventricolo sinistro, degli indici di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, dell'indice TAPSE e la stima delle pressioni sistoliche polmonari.

## Abstract

Cardiovascular diseases are accountable for almost 50% of over-all mortality rates in chronic kidney disease (CKD) patients, especially in those who undergo hemo-dialysis or peritoneal dialysis.

Hemodialysis patients present higher rates of pulmonary hypertension (PH), an independent risk factor for cardiovascular mortality among this patient population, due in part to the presence and hemodynamic effects of vascular access (both artero-venous fistula and central venous catheter). Echocardiographic TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) index represents a helpful tool for investigation of right ventricular function together with PAPs (systolic pulmonary artery pressure) evaluation.

The following study protocol, introduced by the Cardionephrology Study Group of the Italian Society of Nephrology, aims to evaluate the incidence of right ventricular dysfunction and PH in CKD patients. This is a multicentric, case- control study which includes two arms, each comprising 200 patients, and which will last 24-36 months.

Glomerular filtration rates (GFR) are calculated using the eGFR EPI equation, while echocardiographic evaluation includes atrial and ventricular dimension and area, left ventricular systolic function (ejection fraction), diastolic function, TAPSE index measurement and PAPs evaluation.

## Razionale

Le malattie cardiovascolari rappresentano circa il 50% della mortalità nei pazienti con malattia renale cronica (CKD), particolarmente in quelli in trattamento sostitutivo [1]. La CKD è una condizione caratterizzata dalla progressiva espansione di volume in grado di incrementare il cardiac output e le resistenze vascolari periferiche [2]. Nei pazienti in trattamento con emodialisi (HD) è stato rilevato un rischio maggiore di sviluppo di ipertensione polmonare (PH) [3] (full text). L'incremento della pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs) è un predittore indipendente di mortalità in questa popolazione di pazienti [4]. Diversi Autori hanno rilevato un'elevata incidenza di PH in HD [3] (full text), [5], [6], con un range variabile tra il 17 al 60%, mentre la prevalenza è riportata tra il 12 ed il 22% in dialisi peritoneale (DP) [7] (full text), [8] (full text) e fino al 39% dei pazienti con Malattia Renale Cronica in trattamento conservativo (TC) [5].

L'incremento della PAPs è stato associato a ridotte concentrazioni sieriche di albumina, a stati di iperidratazione ed alla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra. Nei pazienti sottoposti ad HD, la PH è stata associata alla presenza di una fistola arteriovenosa (FAV) [9].

Non è ancora chiara la ragione per cui esista una maggior incidenza di PH in pazienti in trattamento con HD rispetto a quelli in DP o TC. La presenza della FAV e la durata del trattamento sostitutivo appaiono al momento le ipotesi più accreditate [7] (full text)

Probabilmente il fenomeno della PH nei pazienti uremici rappresenta l'espressione finale dei meccanismi di compenso di pressione e di volume che includono la presenza della FAV, lo stato di ipervolemia e l'integrità della funzione sistolica del ventricolo sinistro (VS). In questo contesto il ventricolo destro (VD) svolge un ruolo non trascurabile. Per molti anni l'interesse nello studio del VD è stato sottostimato al punto tale da essere considerato una camera utilizzata esclusivamente per il passaggio del flusso ematico [10]. Poiché la funzione del VD è inversamente proporzionale al post-carico, l'attenzione di molti Autori si è diretta alla valutazione della PAPs. La maggior tolleranza del VD a sopportare le variazioni di volumi contribuisce a contenere l'espressione clinica dello scompenso cardiaco congestizio (SCC) al costo dell'aumento della PAPs [11]. La risposta del VD al sovraccarico cronico di volume ed allo stress di parete è assimilabile a quella del VS, con ipertrofia e dilatazione. La dilatazione del VD comporta la distensione dell'annulus tricuspidalico, con la conseguente insufficienza tricuspidalica ed ipertrofia del VD. A ciò si associa la riduzione del flusso coronarico capace di indurre ischemia locale [12] (full text). La funzione del VD può mantenersi conservata in pazienti con valori aumentati di PAPs, come nei casi di PH di recente insorgenza. Al contrario, la disfunzione sistolica del VD si può associare a valori normali di PAPs, come nei casi di ischemia o riduzione della contrattilità miocardica del VD [11]. Nonostante i valori di PAPs siano di grande utilità nella valutazione indiretta della funzione del VD, la stima di tali valori non si presta all'utilizzo come marker funzionale precoce. Per ottenere una migliore identificazione dei pazienti a rischio di SCC è auspicabile ricorrere alla combinazione delle variabili emodinamiche disponibili.

Un parametro utile per la valutazione funzionale del VD è la misurazione dell'escursione sisto-diastolica dell'annulus tricuspidalico "Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion" (TAPSE) [13]. Il TAPSE è la determinazione del movimento del piano valvolare tricuspidalico durante la contrazione longitudinale sistolica del VD. È stato ben stabilito che questo parametro correla con la frazione di eiezione (FE) del VD calcolata con metodica scintigrafica

[13] e con cateterismo cardiaco [11]. Il TAPSE non solo presenta una buona associazione con altri parametri funzionali del VD [14] (full text), [15], ma possiede anche una valenza prognostica [16], [17]. In un recente lavoro di autori italiani [18] è stato possibile osservare che un 15% dei pazienti in HD con FAV presentavano valori patologici di TAPSE (inferiori a 15 mm) mentre nei pazienti portatori di cateteri venosi centrali (CVC) a permanenza, i valori di TAPSE erano normali. In entrambi i gruppi i valori di PAPs erano normali. Inoltre si osservava come il trattamento emodialitico inducesse una riduzione significativa dei valori di TAPSE risultata più evidente nei pazienti portatori di FAV rispetto a quelli con CVC. Diversamente, i valori di PAPs non presentavano variazioni significative durante il corso del trattamento dialitico.

## Obiettivi dello studio

### Obiettivo specifico

Determinare l'incidenza della disfunzione ventricolare destra in pazienti con malattia renale cronica tenendo conto dell'entità della funzione renale.

### Obiettivi secondari

Valutare i fattori associati alla disfunzione del ventricolo destro in pazienti con malattia renale cronica e l'eventuale associazione/significatività con i parametri di disfunzione ventricolare sinistra.

## Materiali e Metodi

### Tipo di studio

Trasversale multicentrico.

### Disegno dello studio

Caso controllo a due bracci.

### Ambito

- **Spaziale:** Multicentrico, lo studio verrà svolto presso i reparti di nefrologia che parteciperanno alla ricerca.
- **Temporale:** La durata dello studio sarà di 24/36 mesi.

### Definizione delle unità di studio

- **Casi:** pazienti nefropatici con riduzione della funzione renale, secondo stima del GFR, tale da includere i pazienti in uno stadio da III a V.
- **Controlli:** pazienti afferenti ai reparti di nefrologia partecipanti allo studio con funzione renale conservata (GFR: >70 ml/min).

### Calcolo della numerosità del campione di studio

Tenendo conto dell'obiettivo statistico che prevede il confronto di variabili categoriche in due gruppi è stato adottato un algoritmo per gli studi comparativi. Considerando l'entità dell'errore tipo a del 5%, e dell'errore tipo b del 20% con un power dell'80% e considerando una prevalenza complessiva della PH nella popolazione generale del 10% e di un minimo del 20% nei pazienti con IRC, è stato stimato che la numerosità del campione da studiare non può essere inferiore a 200 soggetti per gruppo.

## Criteri di eleggibilità del campione

### Gruppo dei casi

- **Criteri d'inclusione:** Pazienti con diagnosi di Malattia Renale Cronica (Stadio I-V NKF) confermata da almeno 6 mesi.
- **Criteri di esclusione:** Pazienti che rifiutino di partecipare allo studio, affetti da BPCO nota, patologia valvolare moderato-severa, pregressa embolia polmonare, chirurgia polmonare.

### Gruppo dei controlli

- **Criteri d'inclusione:** Pazienti con funzione renale normale (con filtrato glomerulare >70 mL/min) confermata da almeno 6 mesi.
- **Criteri di esclusione:** Pazienti con funzione renale normale che rifiutino di partecipare allo studio.

## Tecniche e strumenti

### Calcolo del filtrato glomerulare (GFR)

Il calcolo del GFR verrà ottenuto utilizzando la formula CKD-EPI.

### Variabili ecocardiografiche

Tutti i soggetti selezionati eseguiranno un esame ecocardiografico tratoracico completo che includa modalità mono e bidimensionale e colorDoppler per rilevare le seguenti variabili:

- Dimensioni dell'Atrio destro e dell'atrio sinistro,
- Area dell'Atrio destro,
- Spessori del ventricolo sinistro e del ventricolo destro,
- Valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro (Frazione d'eiezione calcolata con il metodo di Simpson biplano),
- Valutazione delle aree di cinesi segmentaria,
- Valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro (pattern transvalvolare mitralico),
- Velocità massima del rigurgito tricuspidalico (PAPs),
- Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE).

### Strategia per la raccolta dei dati

I dati dei pazienti selezionati secondo i criteri di eleggibilità verranno raccolti in una scheda unica di raccolta dati, che preveda la registrazione delle variabili antropometriche, demografiche, cliniche, biochimiche e strumentali di ogni soggetto incluso nello studio.

Lo Sperimentatore è responsabile dell'archiviazione e conservazione dei documenti essenziali dello studio, prima, durante la conduzione e dopo il completamento o l'interruzione dello studio stesso, in accordo a quanto/e per il tempo previsto dalla normativa vigente e dalla Good Clinical Practice (GCP).

I dati raccolti saranno in forma anonima e il soggetto verrà unicamente identificato con un codice composto con le iniziali del cognome e la data di nascita.

## Tempistiche e risultati attesi

L'arruolamento dei pazienti nello studio XXX è iniziato lo scorso e si prevede che si completi entro il 2014. Si prevede che i risultati di questo studio saranno presentati in occasione del prossimo meeting dl GdS di Cardionefrologia del 2015. Lo studio ERVIN-CKD potrà fornire dati clinici sulla prevalenza della disfunzione ventricolare destra nella popolazione affetta da insufficienza renale cronica e della reale importanza di queste condizioni in questa popolazione ad elevato rischio cardiovascolare.

---

### Bibliografia

- [1] Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ et al. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 1998 Dec;9(12 Suppl):S16-23
- [2] Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY et al. Heart failure as a cause for hospitalization in chronic dialysis patients. *American journal of kidney diseases* : the official journal of the National Kidney Foundation 2003 Jun;41(6):1267-77
- [3] Yigla M, Dabbah S, Azzam ZS et al. Background diseases in 671 patients with moderate to severe pulmonary hypertension. *The Israel Medical Association journal* : IMAJ 2000 Sep;2(9):684-9 (full text)
- [4] Yigla M, Fruchter O, Aharonson D et al. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney international* 2009 May;75(9):969-75
- [5] Yigla M, Nakhoul F, Sabag A et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest* 2003 May;123(5):1577-82
- [6] Beigi AA, Sadeghi AM, Khosravi AR et al. Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. *The journal of vascular access* 2009 Jul-Sep;10(3):160-6
- [7] Domenici A, Luciani R, Principe F et al. Pulmonary hypertension in dialysis patients. *Peritoneal dialysis international* : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2010 Mar-Apr;30(2):251-2 (full text)
- [8] Unal A, Sipahioglu M, Oguz F et al. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors. *Peritoneal dialysis international* : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2009 Mar-Apr;29(2):191-8 (full text)
- [9] Yigla M, Abassi Z, Reisner SA et al. Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: an unrecognized threat. *Seminars in dialysis* 2006 Sep-Oct;19(5):353-7
- [10] Santamore WP, Dell'Italia LJ Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Progress in cardiovascular diseases* 1998 Jan-Feb;40(4):289-308
- [11] Ghio S, Gavazzi A, Campana C et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2001 Jan;37(1):183-8
- [12] Tune JD, Gorman MW, Feigl EO et al. Matching coronary blood flow to myocardial oxygen consumption. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985) 2004 Jul;97(1):404-15 (full text)
- [13] Kaul S, Tei C, Hopkins JM et al. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *American heart journal* 1984 Mar;107(3):526-31
- [14] Lindström L, Wilkenshoff UM, Larsson H et al. Echocardiographic assessment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* (British Cardiac Society) 2001 Jul;86(1):31-8 (full text)
- [15] Miller D, Farah MG, Liner A et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography 2004 May;17(5):443-7
- [16] Altmann K, Printz BF, Solowiejczyk DE et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular function as a predictor of outcome in hypoplastic left heart syndrome. *The American journal of cardiology* 2000 Nov 1;86(9):964-8
- [17] Samad BA, Alam M, Jensen-Urstad K et al. Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 2002 Oct 1;90(7):778-81
- [18] Di Lullo L, Floccari F, Polito P et al. Right ventricular diastolic function in dialysis patients could be affected by vascular access. *Nephron. Clinical practice* 2011;118(3):c257-61