

NEFROLOGO IN CORSIA

È utile la terapia con Tiosolfato di sodio nel trattamento delle calcificazioni vascolari nei pazienti emodializzati?



Giulia Ghiandai¹, Chiara Ralli¹, Patrizio Imperiali¹, Alberto Zingarelli², Ennio Duranti¹

(1) UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Donato - Arezzo

(2) UOC Radiologia, Ospedale San Donato - Arezzo

Corrispondenza a: Ghiandai Giulia; UO Nefrologia e dialisi, Ospedale San Donato via P.Nenni, 17 52100 Arezzo;
Mail: ghiandaigiulia@gmail.com

Abstract

Le calcificazioni vascolari nei pazienti uremici sono associate ad un importante incremento della morbilità e mortalità cardiovascolare. Il Tiosolfato di Sodio (STS) ha mostrato ridurre la progressione delle calcificazioni nel paziente uremico. Nel nostro studio abbiamo valutato gli effetti del farmaco, infuso nelle ultime 2 ore di dialisi al dosaggio di 10 gr, nell'evoluzione delle calcificazioni aortiche in 18 pazienti emodializzati. Abbiamo valutato l'indice di calcificazione secondo Kauppila, gli indici del metabolismo calcio-fosforo, PTH, e la terapia chelante orale. Sono stati inoltre valutati gli effetti collaterali del STS e gli effetti sintomatici riferiti, mediante questionario consegnato ai pazienti. Dopo 6 mesi di terapia, si è rilevata una modesta riduzione dell'indice di Kauppila, da $16,4 \pm 5,5$ a $15,1 \pm 4,6$. Nessuna variazione significativa è stata rilevata negli esami ematochimici. Anche la terapia chelante non subiva variazioni. È emerso inoltre un evidente e statisticamente significativo miglioramento sintomatologico del dolore agli arti inferiori, un discreto miglioramento dell'autonomia di marcia ed una riduzione della stanchezza muscolare. I risultati del nostro studio, anche se preliminari e su un numero ridotto di pazienti, confermano un effetto positivo del STS sulla sintomatologia vasculopatica e sulla progressione delle calcificazioni vascolari.

Parole chiave: calcificazioni vascolari, indice di Kauppila, sodio tiosolfato

Is the Sodium Thiosulfate Therapy useful for vascular calcification in dialysis Pts?

Vascular calcifications in uremic patients are associated with a significant increase in cardiovascular morbidity and mortality. Sodium thiosulfate (STS) has been shown to reduce the progression of uremic calcifications in haemodialysis patients. In our study we evaluated the effects on evolution of aortic calcifications of the drug infused during the last 2 hours of dialysis sessions at a dose of 10 grams. 18 hemodialysis patients were evaluated as regards the calcifications index according to Kauppila, calcium-phosphorus metabolism, PTH, and oral chelation therapy. The side effects of STS and the symptomatic effects reported by the patient, were also evaluated using a questionnaire delivered to patients. After 6 months of therapy, a modest reduction of the Kauppila's index (from 16.4 ± 5.5 to 15.1 ± 4.6) was detected. No significant change was detected in blood tests. Even chelation therapy did not suffer variations. It was also showed a clear and statistically significant improvement in signs and symptoms of leg pain, a moderate improvement of power reserve and a reduction of muscle fatigue. The results of our study, although

preliminary and on a small number of patients, confirm a positive effect of STS on vasculopathic symptoms and progression of vascular calcifications.

Key words: Kauppila's index, sodium thiosulfate, Vascular calcifications

Introduzione

Le calcificazioni vascolari (CV) nei pazienti uremici sono associate ad un importante incremento della morbilità e mortalità cardiovascolare [1] (full text) [2] (full text). Le terapie attuali sono limitate al controllo del metabolismo calcio-fosforo e dell'iperparatiroidismo, con lo scopo di ridurre la progressione delle calcificazioni. Recentemente è stato proposto l'utilizzo del Tiosolfato di sodio (STS, Na₂S₂O₃), un farmaco utilizzato in passato come antidoto nell'avvelenamento da cianuro e cisplatino [3], che ha mostrato la capacità di ridurre le CV presenti nel paziente uremico, attraverso la chelazione sul calcio tissutale, l'azione anti-ossidante, l'acidosi che induce e accentua il bilancio calcico negativo, e la modificazione della disponibilità di inibitori locali della calcificazione, come fetuina A, gamma- carboxisiglutammate protein (MPG), anidrasi carbonica e osteoprotegerina [4] [5] (full text). Abbiamo pertanto impostato uno studio al fine di valutare gli effetti del STS nell'evoluzione delle calcificazioni vascolari in un gruppo di pazienti in emodialisi cronica.

Materiali e metodi

Abbiamo arruolato 18 pazienti (17 maschi, 1 femmina) in emodialisi cronica trisettimanale. (Tabella 1). In tutti i pazienti sono state valutate le calcificazioni vascolari, utilizzando come score semiquantitativo l'indice di Kauppila [6] [7] (full text). Questo indice è significativamente associato alle calcificazioni coronariche e alla mortalità cardiovascolare e viene determinato con Rx dell'addome in proiezione laterolaterale. L'aorta addominale viene suddivisa in 4 segmenti corrispondenti alle vertebre lombari L1, L2, L3 ed L4. I depositi di calcio sono valutati separatamente per la parete anteriore e posteriore di ciascun segmento, utilizzando il punto medio degli spazi intervertebrali come limiti. Per ciascuno segmento viene dato uno score (Tabella 2). Dalla somma degli score si ottiene l'indice di Kauppila che varia da 0 a 24 (Figura 1). Tutti i pazienti con PTH > 300 ng/L, sono stati trattati con paracalcitolo e/o cinacalcet e nel trattamento dell'iperfosforemia sono stati utilizzati esclusivamente chelanti privi di calcio. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti diabetici e affetti da iperparatiroidismo secondario intrattabile e/o con scarsa compliance alla terapia del metabolismo calcio-fosforo. In tutti i pazienti abbiamo infuso nelle ultime 2 ore di dialisi 10 gr di STS diluiti in 250 cc di soluzione fisiologica. Dopo 6 mesi di terapia abbiamo ripetuto la radiografia dell'addome. All'inizio e alla fine dello studio, sono stati valutati gli indici del metabolismo calcio-fosforo, PTH, e la terapia orale. Sono stati valutati, gli effetti collaterali del STS e gli effetti sintomatici riferiti dal paziente, mediante questionario consegnato ai pazienti. I dati sono espressi come media + DS. Le analisi statistiche sulle percentuali di risposta sono state valutate con il X²Test, la significatività statistica è stata considerata per valori di p < 0,05, mentre la differenza tra i valori ematici prima e dopo terapia sono stati valutati con la T di student per dati appaiati.

Risultati

Dal confronto delle radiografie eseguite all'inizio e dopo 6 mesi di terapia, si è rilevata una modesta riduzione dell'indice di Kauppila, da 16,4± 5,5 a 15,1±4,6. Nessuna variazione signifi-

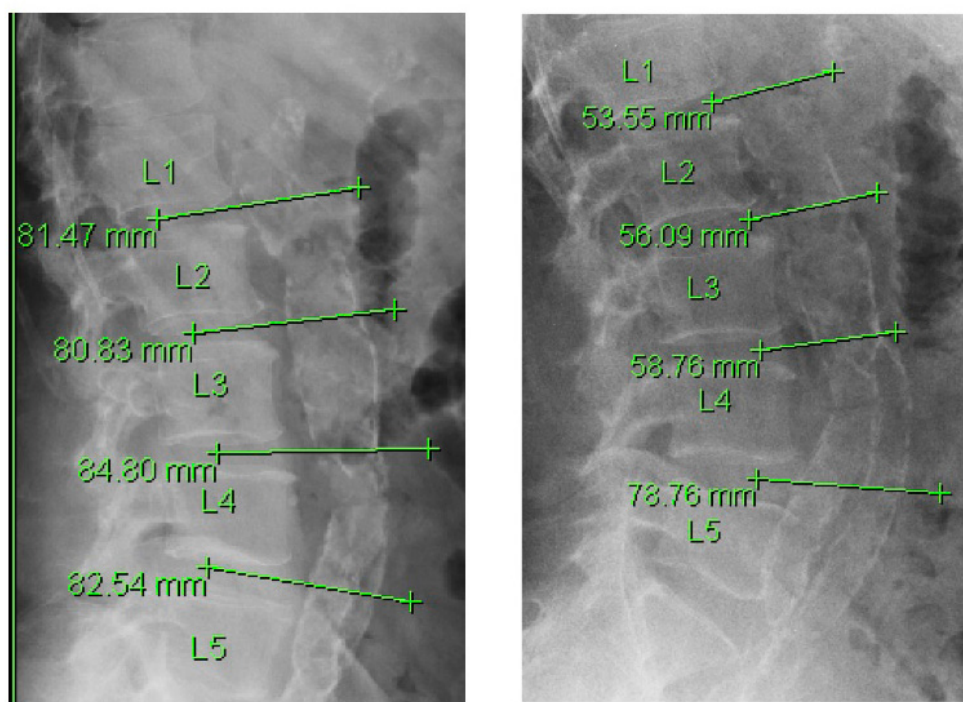
cativa è stata rilevata negli indici del metabolismo calcio-fosforo, PTH, equilibrio acido base (Tabella 3). Anche la terapia chelante non subiva variazioni. Dall'analisi del questionario è emerso un evidente e statisticamente significativo miglioramento sintomatologico del

Tabella 1. Casistica

Numero pazienti	18
M/F	17/1
Età media (anni)	64,6 ± 10
Età dialitica (anni)	14 ± 12,7
Peso secco (Kg)	77,1 ± 5,3

Tabella 2. Indice di Kauppila

0	assenza di calcificazioni
1	presenza di calcificazioni con estensione inferiore ad 1/3 dell'altezza del corpo vertebrale
2	presenza di calcificazioni con estensione superiore ad 1/3 ed inferiore a 2/3 dell'altezza del corpo vertebrale
3	presenza di calcificazioni con estensione superiore a 2/3 dell'altezza del corpo vertebrale



KAUPPILA score basale: 23

KAUPPILA score post STS: 20

Figura 1.
Esempio di valutazione dell'indice di Kauppila in paziente emodializzato con evidenti calcificazioni aortiche migliorate dopo 6 mesi di trattamento con STS.

Rx laterale dell'addome pre e post Tiosolfato

Pz: S.S. Maschio, età 70 aa, età dialitica: 14aa

dolore agli arti inferiori, un discreto miglioramento dell'autonomia di marcia ed una riduzione della stanchezza muscolare (Tabella 4). Tutti i pazienti hanno ben tollerato l'infusione del farmaco, tranne 4 pazienti che hanno richiesto la sospensione per riferiti effetti collaterali (3 cefalea, 1 ipotensione); 1 paziente ha presentato una alterata visione di colori, scomparsa dopo la sospensione temporanea del farmaco per 3 trattamenti.

Discussione

Nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) la prevalenza delle calcificazioni vascolari è maggiore rispetto alla popolazione generale [8] (full text) e rappresenta un fattore di rischio indipendente di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. La patogenesi della malattia cardiovascolare, con particolare riguardo alle calcificazioni vascolari, è più complessa nei pazienti con IRC e soprattutto nei pazienti in dialisi, rispetto alla popolazione generale, in quanto ai fattori di rischio "classici" (età anagrafica, sesso maschile, familiarità, iperlipemia, ipertensione arteriosa, diabete, tabagismo) si associano fattori di rischio "tipici" di questa popolazione (età dialitica, anemia, iperomocisteinemia, disfunzione endoteliale, microinfiammazione cronica e alterazioni del metabolismo minerale) È importante sottolineare il fatto che le alterazioni del metabolismo calcio-fosforo-paratormone, vitamina D, rappresentano una peculiarità propria del paziente con IRC, e contribuiscono in maniera rilevante alla patogenesi delle calcificazioni vascolari [9]. Anche dal punto di vista biochimico, il meccanismo patogenetico delle calcificazioni è complesso ed è modulato da proteine, enzimi e strutture cellulari che facilitano o inibiscono di volta in volta il processo di calcificazione, dovuto sia al fenomeno di precipitazione di sali di calcio, sia del fenomeno di trasformazione delle cellule muscolari lisce della parete vasale (da cellula muscolare a cellula simil-osteoblastica) Il fosforo è direttamente implicato in questo fenomeno che viene ritenuto decisivo nella degenerazione calcifica della tonaca media vasale [10] (full text). Anche il calcio viene ritenuto un induttore fisiologico [11] (full text). A livello locale e sistemico, numerose proteine sono coinvolte poi nell'inibizione della calcificazione dei

Tabella 3. Risultati basali e dopo 6 mesi nei pazienti trattati con STS

	BASALE	DOPO STS	p
Calcemia (mg/dl)	8,9 ± 0,5	9,1 ± 0,6	NS
Calcio ionizzato (mmol/L)	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,5	NS
Fosforo (mg/dl)	5,6 ± 1,1	5,2 ± 2,1	NS
PTH (ng/L)	130 ± 52	135 ± 90	NS
HCO ₃ attacco (mmol/L)	19,6 ± 1,9	20 ± 3	NS
HCO ₃ stacco (mmol/L)	26,4 ± 2,5	25 ± 3,3	NS
Indice di Kauppila	16,4 ± 5,5	15,1 ± 4,6	NS

Tabella 4. Risultati del questionario sintomatologia e casistica

	BASALE	DOPO STS	X ² TEST
Pz in trattamento	18	14	
Dolore arti inferiori	12/18	2/14	P<0,0001
Autonomia di marcia (< 100 metri)	10/18	3/14	P<0,001
Stanchezza muscolare	15/18	10/14	P<0,05

tessuti extraossei. Tra queste ricordiamo la fetuina, MGP (matrix gla protein), il Pirofosfato Inorganico (Ppi), Osteoprotegerina (OPG), Osteopontina (OPN), Bone Morphogenetic Protein 7 (BMP7), Magnesio. Le strategie terapeutiche per ridurre le calcificazioni vascolari sono però limitate. I Bifosfonati, analoghi non idrolizzabili del più potente inibitore fisiologico, il pirofosfato, si sono dimostrati efficaci nel prevenire le calcificazioni, ma l'inibizione della formazione e la mineralizzazione ossea rappresenta un effetto indesiderabile nei pazienti nefropatici. Il Pirofosfato, potente inibitore delle calcificazioni vascolari senza effetti negativi sul metabolismo osseo, al momento non è disponibile per l'uso nell'uomo, il Verapamil, inibitore dei canali del calcio tipo-L voltaggio dipendenti, pare inibire le calcificazioni vascolari determinando un'alterazione dello strato lipidico delle cellule muscolari lisce, mentre i calcio-antagonisti diidropiridinici non hanno mostrato tale effetto. Alcuni studi hanno ipotizzato un ruolo positivo nella riduzione delle calcificazioni della supplementazione di Vitamina K2, che sarebbe coinvolta nell'attivazione di proteine inibitrici della calcificazione [12]. Il trattamento attuale delle calcificazioni vascolari è rivolto pertanto alla prevenzione della loro formazione e al rallentamento della loro progressione (che risulta particolarmente veloce nel soggetto nefropatico). A tale scopo, è certamente di primaria importanza cercare di conseguire un controllo ottimale dell'iperparatiroidismo secondario, ma occorre tenere presente che la scelta del farmaco e delle dosi di impiego può risultare critica per l'evoluzione delle calcificazioni. Infatti l'aumentato assorbimento intestinale di calcio e fosforo indotto dal calcitriolo può costituire un fattore di sviluppo o peggioramento delle calcificazioni. Inoltre l'uso di chelanti del fosforo a base di sali di calcio e le concentrazioni elevate di calcio nel bagno di dialisi possono determinare bilanci positivi dello ione, teoricamente favorevoli alla calcificazione [13]. L'utilizzo del Sodio Tiosolfato, per la prevenzione e risoluzione delle calcificazioni vascolari, è stato proposto in alcuni studi che hanno dimostrato un'efficacia nel ridurre le calcificazioni distrofiche dell'uremia. In modelli sperimentali di insufficienza renale cronica indotta da adenina nel ratto, l'utilizzo di STS ha mostrato indurre una riduzione significativa delle calcificazioni vascolari dell'aorta e dei vasi coronarici esaminati istologicamente, a differenza di quanto osservato nei ratti non trattati [14]. Nell'uomo, il STS è stato utilizzato per la prima volta nel 1987 da Yatzidis, per trattare le calcificazioni tumorali nell'insufficienza renale [15]. Nel 2004, Cicone ha poi dimostrato una favorevole risposta clinica del STS nella calcifilassi, in termini di sollievo dal dolore e miglioramento delle lesioni cutanee [16]. Visti i notevoli effetti benefici, diversi gruppi hanno trattato pazienti affetti da calcifilassi, con dosi di STS variabili da 5 a 25 g e.v, somministrati durante o alla fine del trattamento dialitico, in infusioni della durata di 30-60 min per un lungo periodo (fino a 34 mesi). I risultati mostrano una notevole riduzione del dolore con miglioramento delle lesioni cutanee, fino alla risoluzione completa o parziale [17] (full text). L'STS è stato anche utilizzato nel trattamento delle calcificazioni tumorali e nella prevenzione dei calcoli renali [18] (full text). Quindi, rispetto alle terapie tradizionali, l'utilizzo del STS potrebbe rappresentare un approccio terapeutico diverso, in quanto vari studi hanno mostrato la capacità chelante sul calcio tissutale di questo farmaco, e quindi la capacità di ridurre le calcificazioni vascolari già presenti. Oltre all'attività chelante, che sembra essere il meccanismo d'azione principale, altri meccanismi sono stati ipotizzati: 1) il STS induce acidosi che promuove l'ipercalciuria e accentua il bilancio calcio negativo, con dissoluzione dei sali di calcio carbonato 2) possiede una capacità anti-ossidante, che determina riduzione dei radicali ossigeno a livello tissutale e miglior controllo dell'infiammazione, 3) modifica la disponibilità di inibitori locali della calcificazione, come fetuina A, gamma-carbossiglutammate protein (MPG), anidrasi carbonica e osteoprotegerina [14]. In conclusione, anche i risultati del nostro studio confermano un effetto positivo del STS sulla sintomatologia vasculopatica e sulla progressione delle CV, anche se va considerato il breve tempo di osservazione e la ridotta casistica.

Bibliografia

- [1] Bhan I, Thadhani R Vascular calcification and ESRD: a hard target. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2009 Dec;4 Suppl 1:S102-5 (full text)
- [2] Guerin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001 Feb 20;103(7):987-92 (full text)
- [3] MILLER MH, TOOPS TC Acute cyanide poisoning; recovery with sodium thiosulfate therapy. *The Journal of the Indiana State Medical Association* 1951 Dec;44(12):1164
- [4] Mathews SJ, de Las Fuentes L, Podaralla P et al. Effects of sodium thiosulfate on vascular calcification in end-stage renal disease: a pilot study of feasibility, safety and efficacy. *American journal of nephrology* 2011;33(2):131-8
- [5] Adirekkiat S, Sumethkul V, Ingsathit A et al. Sodium thiosulfate delays the progression of coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010 Jun;25(6):1923-9 (full text)
- [6] Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997 Jul 25;132(2):245-50
- [7] Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001 Mar 20;103(11):1529-34 (full text)
- [8] London GM, Guérin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2003 Sep;18(9):1731-40 (full text)
- [9] Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F et al. Vascular calcification and uremia: what do we know? *American journal of nephrology* 2008;28(2):339-46
- [10] Jono S, McKee MD, Murray CE et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circulation research* 2000 Sep 29;87(7):E10-7 (full text)
- [11] Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2004 Nov;15(11):2857-67 (full text)
- [12] The effect of vitamin K2 substitution on atherosclerosis and vascular calcification markers in non-dialyzed patients in chronic kidney disease stage 3-5. Kurnatowska I, Grzelak P, Masajtis-Zagajewska A, Kaczmarek M, Stefanczyk L, Nowicki M. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013, Volume 28, Issue Supple 1, 1352-1357 (ndt.oxfordjournals.org)
- [13] Pasquali M, Tartaglione L, Rotondi S et al. [Update on the pathogenesis and possible therapeutic approach to vascular calcifications in patients with chronic renal failure]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2011 Sep-Oct;28(5):514-24
- [14] Pasch A, Schaffner T, Huynh-Do U et al. Sodium thiosulfate prevents vascular calcifications in uremic rats. *Kidney international* 2008 Dec;74(11):1444-53
- [15] Sodium thiosulfate treatment of soft-tissue calcification in patients with end-stage renal disease. Yatzidis H, Agroyannis B. *Perit Dial Int* 1987; 7: 250-2 (pdconnect.com - PDF)
- [16] Ciccone JS, Petronis JB, Embert CD et al. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004 Jun;43(6):1104-8
- [17] Ross EA Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *American journal of nephrology* 2011;34(5):460-7 (full text)
- [18] Asplin JR, Donahue SE, Lindeman C et al. Thiosulfate reduces calcium phosphate nephrolithiasis. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2009 Jun;20(6):1246-53 (full text)