

DIALISI PERITONEALE

Vancomycin and ciprofloxacin: Systemic antibiotic administration for peritoneal dialysis-associated peritonitis

Goffin E, Herbiet L, Pouthier D, Pochet JM, Lafontaine JJ, Christophe JL, Gigi J, Vandercam B
Perit Dial Int 2004; 24: 433-9.

Sintesi: Proposta di un nuovo schema di trattamento empirico (iniziale, in attesa dei risultati delle colture) della peritonite. Utilizzano Vancomicina e.v. (15 mg/kg peso corporeo, da ripetere quando la concentrazione ematica è <12 µg/mL per un totale di 3 settimane se isolato Gram+) e Ciprofloxacina per os (250 mg x2 al dì) per 21 gg se isolato Gram- e per 10 gg se isolato Gram+ (dose aumentata a 500 mgx2/die se Clearance creatinina renale >3mL/min.

Dopo esclusione delle peritoniti fungine, fecali e violazioni del protocollo, l'efficacia dello schema proposto è pari al 61.4% come prima intenzione (63.5% in Gram+ e 53.6% in Gram-) cui si aggiunge un 15.8% dopo aggiustamento in base all'antibiogramma.

Commento: Elemento negativo di questo studio è la mancata randomizzazione e confronto con il trattamento proposto dalle linee-guida per cui non si possono trarre conclusioni comparative sulla sua efficacia.

Per la proposta di Vancomicina come first-line treatment persistono i dubbi relativamente a: ototossicità, nefrotossicità (in caso di funzione renale residua), rischio insorgenza ceppi resistenti, necessità di monitorare le concentrazioni ematiche per evitare gli effetti collaterali.

La discussione confronta dati d'efficacia d'altri schemi, in particolare quello proposto dalle Linee-guida ISPD ed approfondisce le ragioni della scelta degli autori.

Cefazolin plus ceftazidime versus imipenem / cilastatin monotherapy for treatment of CAPD peritonitis - a randomized controlled trial

Leung CB, Szeto CC, Chow KM, Kwan BCH, Wang AYM, Lui SF, Li PKT
Perit Dial Int 2004; 24: 440-6.

Sintesi: Studio prospettico randomizzato che confronta l'efficacia di due trattamenti: a) sperimentale, 48 episodi (Imipenem/cilastatina 500 mg nella 1° sacca - da 2 litri - e 100 mg nelle successive); b) controllo, 50 episodi, in accordo a Linee-Guida ISPD (Cefazolina + Ceftazidime 1g di ciascuna nella 1° sacca e 250 mg di ciascuna nelle successive sacche). È eseguito anche un confronto con i dati storici di 95 episodi trattati con Cefazolina + Netilmicina (precedente protocollo ISPD). Sia la percentuale di prima risposta (49%, 51%, 49%, p=0.97) che la completa risoluzione (43%, 47%, 47%, p=0.9) non differiscono tra i gruppi. Le percentuali di successo sembrano inferiori a quelle di altri gruppi, ma in questo studio tutti gli episodi di peritonite sono stati considerati, senza escludere quelli resistenti o da funghi o micobatteri.

Commento: La bassa numerosità degli episodi studiati e la diversa prevalenza, nei due gruppi, di infezioni da *Stafilococcus aureus*, non permettono di sostenere un'uguale efficacia dei due trattamenti.

Un tentativo di confronto dei costi dei due trattamenti è approssimativo e non dà informazioni chiare.

EMODIALISI

Effectiveness and safety of dialysis vascular access procedures performed by interventional nephrologists

Beathard GA, Litchfield T, and Physician Operators Forum of RMS Lifeline, Inc
Kidney Int 2004; 66 (4): 1622-32.

Lo scopo di questo report è di analizzare i risultati ottenuti da un gruppo di Nefrologi interventisti nel trattamento dei problemi di accesso vascolare per l'emodialisi. Furono analizzati i dati relativi a 6 procedure di base: angioplastica di fistole arterovenose, angioplastica di protesi sintetiche, trombectomia di fistole arterovenose, trombectomia di protesi sintetiche, posizionamento di cateteri tunnellizzati, sostituzione di cateteri tunnellizzati.

Un totale di 14067 procedure furono eseguite, di cui il 96.18% con successo; la percentuale complessiva di complicazioni fu 3.54, di cui 3.26 di minore entità e 0.28 di maggiore entità.

In conclusione, questo studio dimostra che Nefrologi interventisti addestrati in maniera appropriata possono eseguire queste manovre di base in maniera sicura ed efficace.

Increased risk of mortality associated with hip fractures in the dialysis population

Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO
Am J Kidney Dis 2004; 44 (4): 672-9.

I pazienti in dialisi hanno un rischio aumentato di osteopenia e di fratture dell'anca. Sebbene sia nota nella popolazione generale l'associazione tra fratture dell'anca e rischio aumentato di mortalità, tale associazione non è nota nei pazienti in dialisi.

Gli autori hanno utilizzato i dati dello United States Renal Data System per identificare i pazienti che hanno iniziato la dialisi tra lo 01/05/1995 ed il 31/12/2000. Ogni paziente che subì una frattura fu confrontato con 3 controlli non fratturati pair-matched per età, storia di malattia cardiovascolare e durata della dialisi.

Furono identificati 7636 pazienti con frattura d'anca e 22896 controlli. La mediana della sopravvivenza per i primi fu di 289 giorni, per i secondi di 714 giorni. Il rischio relativo di mortalità associato con la frattura d'anca fu 1.99 ($p < 0.001$).

In conclusione, questo studio dimostra che la frattura d'anca è associata con un aumento del rischio di mortalità nella popolazione dialitica.

IPERTESIONE CLINICA

The impact of serum uric acid on cardiovascular outcome in the LIFE study

Hoiegggen A, Alderman MH, Kielsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pederson O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Chen C, Dahlof B for the LIFE Study Group
Kidney Int 2004; 65: 1041-9.

Il fatto che l'iperuricemia possa essere, negli ipertesi in particolare se di sesso femminile, fattore di rischio cardiovascolare riceve sempre maggiori conferme.

Utilizzando i dati dello studio LIFE gli autori studiano la relazione tra i valori di Ac. Urico nel siero (AU) e un end point composito di mortalità cardiovascolare e dimostrano nel sesso femminile un significativo aumento del rischio cardiovascolare (Hazard Ratio = 1025 CI 1017-1032, $p < 0.0001$) anche dopo correzione per i fattori di rischio di Framingham (HR = 1013 CI 1-1.025 ; $p = 0.0457$).

Inoltre l'azione uricosurica del Losartan attenuando l'aumento dell'acido urico, dovuto alla concomitante terapia diuretica o al peggioramento della funzione renale, riduce significativamente gli eventi cardiovascolari. Invece l'aumento di uricemia,

durante il follow up, nei pazienti trattati con Atenololo correla fortemente con gli eventi cardiovascolari ($p < 0.0001$). Gli autori concludono che il 29% del maggiore effetto protettivo del Losartan rispetto all'atenololo può essere dovuto all'effetto uricosurico del sartanico.

A favore dell'ipotesi che l'AU sia fattore di rischio segnaliamo anche i lavori di Feig et al (Hypertension 2003; 42:247-52) e Perlstein et al (Kidney Int 2004; 66: 1465-70) senza dimenticare l'esistenza di una ipotesi opposta, cioè l'AU come fattore di protezione vascolare sostenuta da Reyes and Leary (J Hypertens 2003; 21: 1775-77) e da Ames et al. (Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 6858-72).

Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome

Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA and Guzick DS
J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5454-61.

Le calcificazioni vascolari sono un problema di crescente interesse in ambito nefrologico e sono per lo più collegate alle alterazioni del metabolismo degli ioni divalenti tipiche del paziente uremico. Non va tuttavia dimenticato che le alterazioni metaboliche possono essere una causa altrettanto importante di calcificazioni vascolari come suggerisce questo lavoro. Gli autori hanno studiato in senso prospettico 61 donne affette da sindrome dell'ovaio policistico (SOP) e 81 controlli, con un follow up di 8 anni. L'outcome principale fu la comparsa di calcificazioni coronariche (CC) o aortiche (CA) esaminate mediante l'elettron beam tomography. Le pazienti con SOP svilupparono più calcificazione dei controlli e dopo aggiustamento per età e BMI la SOP fu un significativo predittore della comparsa di calcificazioni. Quando nel modello furono inseriti HDL colesterolo, trigliceridi e insulinemia la correlazione scomparve. Gli autori concludono che l'effetto della SOP nell'indurre le calcificazioni è mediato dalla sindrome metabolica tipica della SOP. Interessante notare che anche i livelli di testosterone totale, elevati nella SOP, risultarono collegati all'insorgenza di calcificazioni vascolari.

Da segnalare che un altro recente lavoro (Mehrotra et al Kidney Int 2004; 66: 2022-37) su pazienti con nefropatia diabetica, non in ESRD, segnala un'assenza di relazioni tra i markers di alterato metabolismo minerale (Ca, PO₄, PTH, vit D) e le calcificazioni vascolari.

NEFROLOGIA CLINICA

Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization

Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY
N Engl J Med 2004 Sep 23; 351 (13): 1296-305.

Una associazione indipendente era osservata tra la riduzione del GFR (valutato mediante la formula MDRD), rischio di morte e di eventi cardiovascolari ed ospedalizzazione in una ampia popolazione (1.120.295 adulti).

Questa associazione era indipendente dai fattori di rischio noti, da una storia di malattia cardiovascolare e dalla presenza di proteinuria. Questi risultati chiariscono il ruolo clinico e l'impatto sulla salute pubblica della IRC.

Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort

Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S
Am J Kidney Dis 2004; (Oct) 44: 642-50.

48.177 soggetti hanno partecipato nel 1993 ad uno screening di massa in Okinawa, Giappone.

L'associazione fra iperuricemia (> 7.0 mg/dL nell'uomo e > 6.0 mg/dL nella donna) e rischio di sviluppare ESRD era valutato mediante il modello di Cox.

Nei soggetti sottoposti a screening, l'iperuricemia era associata ad una più elevata incidenza di ESRD.

L'iperuricemia era un fattore indipendente predittore di ESRD nelle donne.

NEFROLOGIA PEDIATRICA

Solitary renal allografts from pediatric cadaver donors less than 2 years of age transplanted into adult recipients

Borboroglu PG, Foster CE, Philosophie B, Farney AC, Colonna JO, Schweitzer EJ, Bartlett ST
 Transplantation 2004; 77: 698-702.

Il trapianto di rene singolo da donatore pediatrico di età inferiore a 2 anni in un ricevente adulto è ancora motivo di discussione.

Fra il 1998 e il 2001, 15 reni da altrettanti donatori pediatrici di età < a 2 anni sono stati trapiantati in adulti. Trentatré trapianti in blocco eseguiti fra il 1994 e il 2001 sono stati usati come gruppo di confronto. I reni in blocco erano considerati per essere trapiantati separatamente se misuravano 6 cm o più in lunghezza. La funzione renale (clearance della creatinina) è stata valutata usando la formula Cockcroft-Gault).

Risultati: *la sopravvivenza del trapianto a 2 anni è stata del 93% per i reni singoli e del 77% per quelli in blocco (P=0.405). Cinque trapianti sono stati persi per trombosi arteriosa (4 in blocco e 1 singolo). Complicanze ureterali sono state osservate in 3 trapianti del gruppo in blocco. La clearance della creatinina ad 1 anno dal trapianto nei 14 reni unici trapiantati era di 51.4±26.2 mL/min; era invece di 55.1±27.5 mL/min nei 26 trapianti in blocco (P>0.05). Il peso del donatore e la lunghezza renale erano maggiori nel gruppo dei reni singoli (14.3±3.5 kg e 6.3±0.4 cm) rispetto a quello dei reni in blocco (10.8±2.6 kg e 5.9±0.3 cm) (P=0.001 e P<0.001).*

Conclusioni: *la separazione di reni in blocco per fare un trapianto con rene singolo può essere considerata quando le misure del rene sono uguali o superiori a 6 cm e il peso del donatore è uguale o superiore a 14 kg. Il trapianto di reni pediatrici singoli in riceventi adulti dà buoni risultati e la maggior parte dei reni in blocco può essere separato prima del trapianto.*

SCIENZE DI BASE E FISILOGIA

Regulatory and functional interaction of vasoactive factors in the kidney and extracellular pH

Sharma S. Prabhakar
 Kidney Int 2004 Nov; 66: 1742-54.

Una notevole mole di dati sperimentali indica che fattori vasoattivi prodotti dal rene come l'ossido nitrico (NO), le endoteline, l'angiotensina II e le prostaglandine partecipano attivamente alla regolazione dell'equilibrio acido-base in condizioni fisiologiche. Studi recenti indicano inoltre che alterazioni dell'omeostasi acido-base possono influenzare la generazione di citochine vasoattive nel rene, a loro volta responsabili dell'attivazione di meccanismi effettori renali finalizzati al ripristino di condizioni fisiologiche. L'acidosi metabolica, quasi costante in corso di insufficienza renale cronica (IRC), può contribuire alla depressione della produzione intrarenale di NO nelle nefropatie croniche. Un pH extracellulare ridotto inibisce la produzione inducibile di NO nelle cellule mesangiali alterando l'ossidazione della forma ridotta di nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADPH), un importante meccanismo post-traslazionale di attivazione della NO-sintetasi. Verranno quindi discussi i meccanismi di disaccoppiamento della ossidazione di NADPH nel microambiente acidotico. L'acidosi stimola la produzione renale di endoteline, che mediano l'acidificazione tubulare prossimale aumentando l'attività della isoforma 3 dello scambiatore Na⁺/H⁺ (NHE-3). Le endoteline renali inducono un aumento della escrezione urinaria di acidi in risposta ad un carico orale, un fenomeno bloccato dagli antagonisti recettoriali dell'endotelina. Una riduzione del pH extracellulare stimola la secrezione di endotelina da parte delle cellule endoteliali microvascolari renali, che a sua volta può promuovere un aumento della escrezione tubulare distale di H⁺ in corso di acidosi. Questa review esamina in dettaglio questi processi biochimici, insieme al ruolo dell'angiotensina e delle prostaglandine renali nella regolazione dei meccanismi di acidificazione renale. Viene anche analizzata la relazione inversa tra pH extracellulare e sistemi renali di sostanze vasoattive.

TRAPIANTO

Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients

H. Vlaminck, B. Maers, G. Evers, G. Verbeke, E. Lerut, B Van Damme and Y Vanrenterghem
Am J Transplant 2004; 4:1509-13.

La non aderenza alla terapia immunosoppressiva rappresenta una importante causa di insuccesso dopo trapianto di rene. Infatti, gli sforzi fatti per migliorare l'immunosoppressione vengono meno se il paziente non si attiene alle prescrizioni del centro trapianti. In questo studio, prospettico, gli autori valutano il rischio di rigetto acuto tardivo e di peggioramento della creatinina plasmatica in un gruppo di 144 pazienti con trapianto di rene, monitorati per 5 anni. Il 22.6% dei pazienti sono risultati non complianti alla terapia. In questi il rischio di rigetto acuto tardivo è risultato di ben 3 volte superiore a quello del gruppo aderente alla terapia. Anche il peggioramento della creatinina plasmatica era più frequente e severo nei pazienti non complianti. Questo studio sottolinea ancora una volta l'importanza di monitorare nel tempo l'aderenza alla terapia immunosoppressiva da parte del paziente.

Differences in patient and transplant professional perceptions of immunosuppression-induced cosmetic side effects

Peters TG, Spinola KN, West JC, Aeder MI, Danavitch GM, Klintmalm GB, Gorman KJ, Gordon JA, Kincaid CH, First MR
Transplantation 2004; 78: 537-43.

Una scarsa comunicazione tra medico e paziente può portare quest'ultimo ad autogestirsi la terapia dopo trapianto. In questo studio, gli autori hanno condotto una indagine per confrontare il grado di importanza che veniva attribuito dai pazienti e dai medici specialisti ai cambiamenti fisici e cosmetici causati dalla terapia immunosoppressiva. È emerso che sebbene la maggioranza dei pazienti fosse soddisfatta del proprio trapianto di rene, molti lamentavano problemi fisici e cosmetici, che ne condizionavano la vita di relazione (irsutismo, iperplasia gengivale, alopecia, obesità etc). Questi aspetti, pur essendo rilevanti, venivano però trascurati dal medico specialista che comunque riteneva di dedicare sufficiente attenzione alle esigenze del paziente. Questi lamentava invece una scarsa disponibilità da parte del medico ad affrontare le proprie problematiche. Infine, il medico specialista spesso non adottava i provvedimenti terapeutici in grado di risolvere i problemi cosmetici e psicologici del paziente.

UREMIA

Pathophysiology of hypertensive renal damage. Implications for therapy

Bidani AK, Griffin KA
Hypertension 2004; 44: 595-601.

I pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) sono caratterizzati da una spiccata vulnerabilità al danno renale da ipertensione, che compare per incrementi anche minimi della pressione arteriosa. Tale fenomeno, è da ricondursi ad una minore capacità di autoregolazione del flusso renale, secondaria alla vasodilatazione della arteriola afferente nei nefroni residui, cui consegue la trasmissione in modo pressoché inalterato degli aumenti della pressione sistemica al letto vascolare glomerulare. Studi sperimentali hanno dimostrato che quando la pressione arteriosa è monitorata in modo continuativo, l'effetto nefroprotettivo della terapia antiipertensiva è riconducibile interamente al controllo pressorio ottenuto piuttosto che ad un effetto dipendente dal tipo di farmaco utilizzato. Una valutazione critica dei più importanti studi clinici sull'argomento conferma i dati sperimentali, evidenziando che la nefroprotezione ottenuta mediante terapia cronica con inibitori dell'attività del sistema renina-angiotensina (SRA) nei pazienti con IRC è da attribuirsi fondamentalmente alla sola efficacia antiipertensiva. Il rag-

giungimento dei livelli pressori consigliati dalle Linee Guida in IRC (< 130/80 mmHg) diventa pertanto elemento essenziale della terapia. Nella maggior parte di questi pazienti, i valori "target" non possono però essere raggiunti in assenza di adeguata terapia diuretica in quanto l'ipertensione associata all'IRC è volume dipendente. D'altra parte, una natriuresi efficace è in grado di massimizzare gli effetti antipertensivi e antiproteinurici degli inibitori del SRA. L'associazione delle due classi di farmaci dovrebbe pertanto essere la terapia di prima scelta nel paziente iperteso con IRC.

Leptin as a uremic toxin interferes with neutrophil chemotaxis

Ottonello L, Gnerre P, Bertolotto M, Mancini M, Dapino P, Russo R, Garibotto G, Barreca T, Dallegri F
J Am Soc Nephrol 2004; 15(9): 2366-72.

La leptina è una molecola pleiotropica che è coinvolta nei meccanismi dell'infiammazione, del bilancio energetico e nella regolazione dell'appetito. Dati recenti mettono in evidenza un suo ruolo nell'immunità. La leptina è degradata dal rene ed i suoi livelli aumentano nei pazienti con malattie renali croniche. In questo lavoro è stata testata l'ipotesi che gli elevati livelli di leptina nei pazienti in terapia dialitica possano avere un ruolo inibitorio sulla chemiotassi granulocitaria, facilitando l'insorgenza o riducendo la risposta alle infezioni. I neutrofilii esposti a siero uremico contenente leptina esprimono minore risposta chemiotassica, a vari agenti fisiologici: gli effetti scomparivano usando siero deplezionato di leptina. L'insieme delle osservazioni è in favore di un ruolo della leptina nelle funzioni di difesa granulocitarie nell'uomo, un meccanismo che potrebbe

Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome

Simons L, Tonkin M

Curr Med Res Opin 2004; 20 (9): 1437-45.

Questo studio randomizzato in doppio cieco ha valutato l'efficacia dell'Ezetimibe, da sola o in associazione con statina, sull'assetto lipidico di pazienti con sindrome metabolica e/o diabete mellito.

L'ezetimibe (Ez) è un nuovo farmaco che, legandosi all'orletto a spazzola delle cellule del tenue, riduce l'assorbimento intestinale di colesterolo senza influenzare quello dei trigliceridi e delle vitamine liposolubili. Questo studio randomizzato in doppio cieco, placebo controllo, ha valutato l'efficacia della assunzione di Ez (10 mg al die) in associazione con un inibitore della HMG CoA-reduttasi (Statina). Sono stati studiati 769 pazienti affetti da diabete mellito e/o sindrome metabolica per un periodo di otto settimane valutando i livelli di colesterolo totale, di HDL colesterolo, di trigliceridi e la percentuale di pazienti che raggiungevano il target di LDL colesterolo fissato in 100 mg/dL.

Nei quattro sottogruppi in terapia combinata (Ez + Statina) si è osservata una riduzione statisticamente significativa dei livelli di colesterolo totale, dei trigliceridi e una percentuale maggiore di pazienti ha raggiunto il target dell'LDL colesterolo. I pazienti del sottogruppo con sindrome metabolica trattato con la sola Ez hanno mostrato un incremento significativo dei livelli di colesterolo HDL, mentre nessuna variazione è stata osservata nel sottogruppo dei pazienti affetti da diabete mellito trattati con la sola Ez. L'associazione farmacologica (Ez più statina) è stata ben tollerata in tutti i pazienti trattati e in nessun caso si sono verificati episodi di miopatia, incremento delle transaminasi (superiore a tre volte i livelli normali) e delle CPK (superiore a dieci volte il limite del normale). Inoltre è stata osservata una riduzione statisticamente significativa dei livelli plasmatici di proteina C-reattiva in tutti i pazienti trattati con Ez.

Tale studio ha evidenziato come la terapia combinata rappresenti una nuova strategia, efficace e ben tollerata, nel trattamento delle dislipidemie sia nei pazienti diabetici che con sindrome metabolica. Ulteriori studi sono comunque necessari per valutarne l'efficacia sulla riduzione del rischio cardiovascolare.