Brescia, 19 gennaio 2024

Laboratorio itinerante di dialisi peritoneale del gruppo di progetto di dialisi peritoneale della Società Italiana di Nefrologia

La gestione dell'ambulatorio MaReA, le terapie con i nuovi farmaci HIF-PHI e anti-iperkaliemici

Valerio Vizzardi

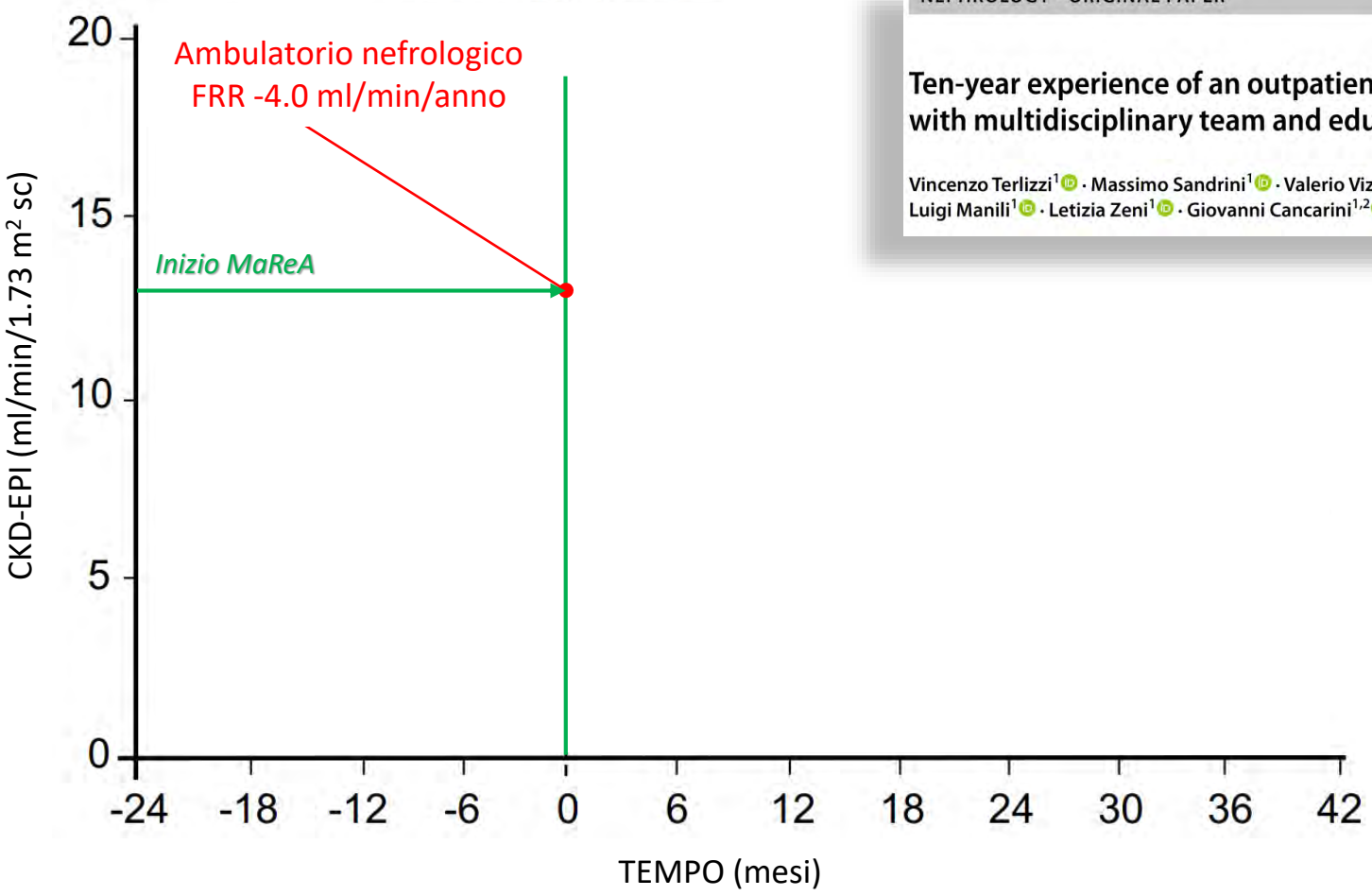
Ambulatorio per la Malattia Renale Avanzata (MaReA)

Obiettivi:

- *Rallentare l'evoluzione della malattia renale*
- *Ottimizzare la terapia farmacologica*
- *Attivare/correggere la terapia nutrizionale*
- *Ridurre l'impatto delle comorbilità*
- *Migliorare la qualità di vita dei pazienti*
- *Migliorare la sopravvivenza dei pazienti*
- *Fornire al paziente gli strumenti per una scelta dialitica consapevole*
- *Condurre il paziente alla dialisi nelle migliori condizioni possibili*
- *Iniziare l'iter per l'inserimento dei pazienti in lista trapianto (pre-emptive, da vivente)*

Tab. 13 percorsi educativi rivolti alla scelta del trattamento dialitico

CONTENUTO	OBIETTIVO
Informazioni sulla MRC e sulle varie complicanze	Favorire l'accettazione del trattamento dialitico
Informazioni sulle modalità di terapia sostitutiva	Scelta consapevole del trattamento dialitico, partecipazione attiva, incremento della dialisi peritoneale domiciliare[22,23]
Informazione sugli accessi per dialisi (accesso vascolare, CP)	Favorire un ingresso in dialisi in modo pianificato, avendo pronto un adeguato accesso vascolare; ridurre il N° di accessi vascolari temporanei; adeguato timing di inizio dialisi
Informazioni sul trapianto da vivente	Promuovere il numero di donazioni da vivente[23]

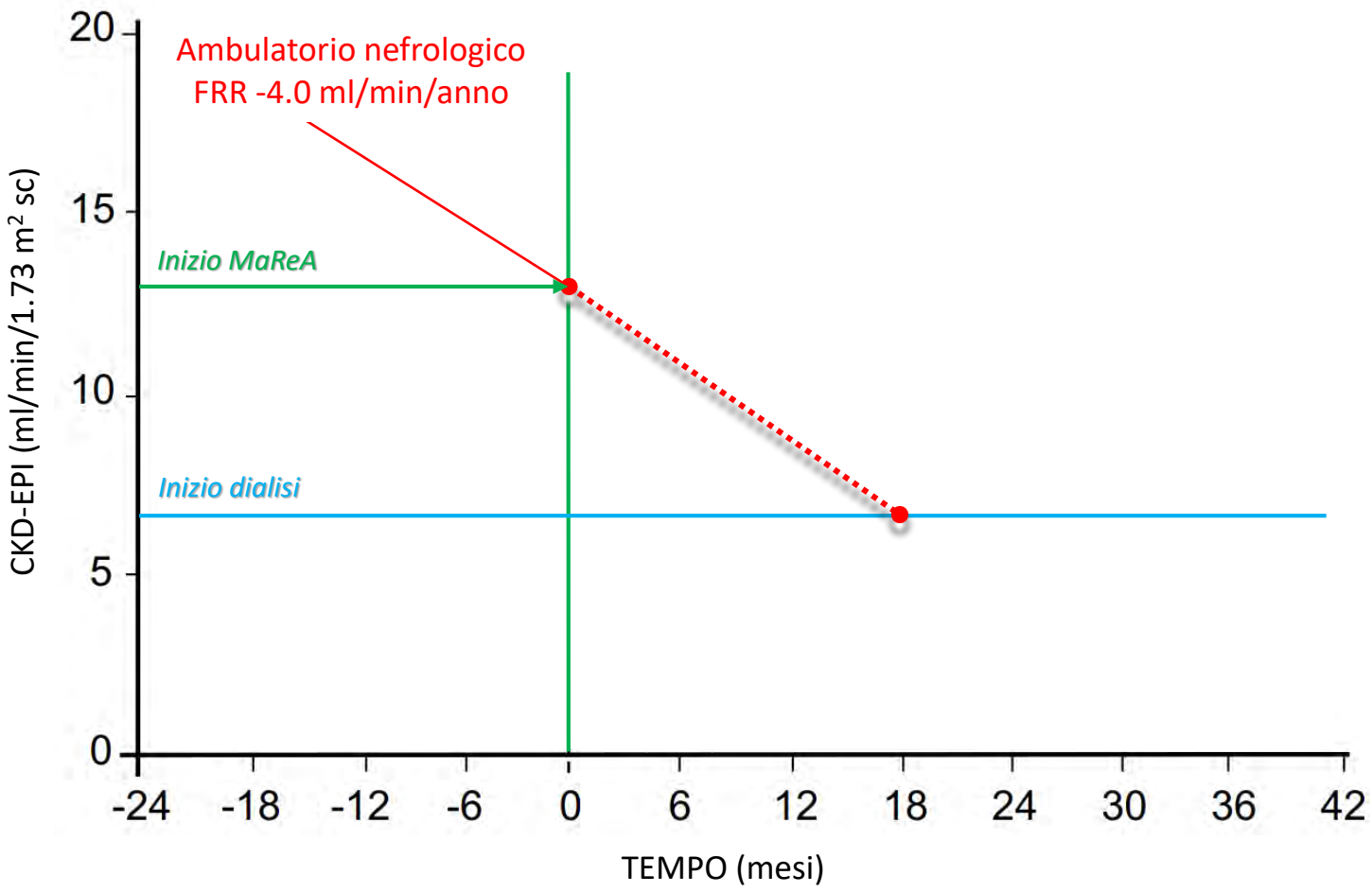


NEPHROLOGY - ORIGINAL PAPER

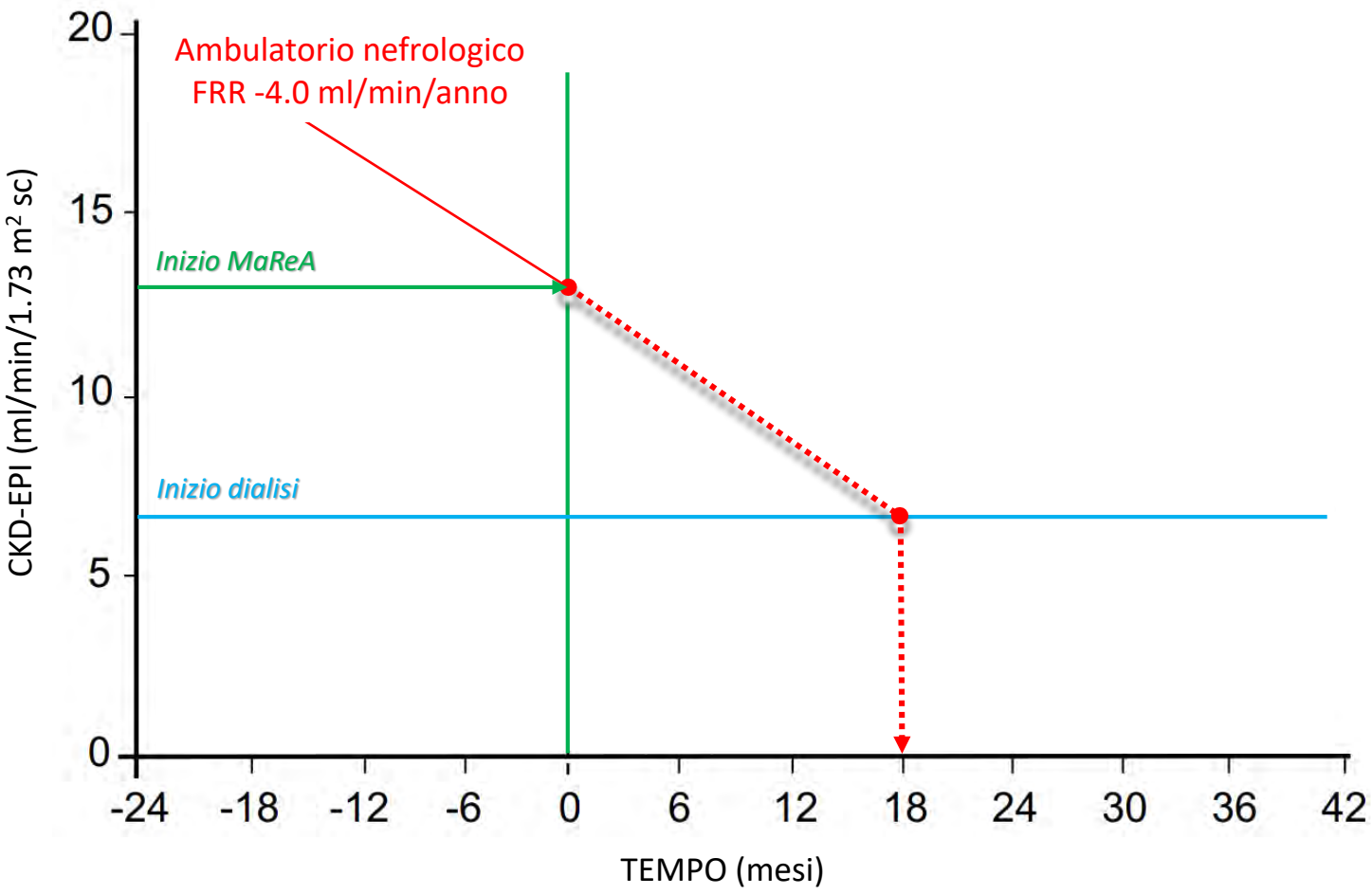
Ten-year experience of an outpatient clinic for CKD-5 patients with multidisciplinary team and educational support

Vincenzo Terlizzi[1] · Massimo Sandrini[1] · Valerio Vizzardi[1] · Mattia Tonoli[2] · Annalisa Facchini[2] · Luigi Manili[1] · Letizia Zeni[1] · Giovanni Cancarini[1,2]

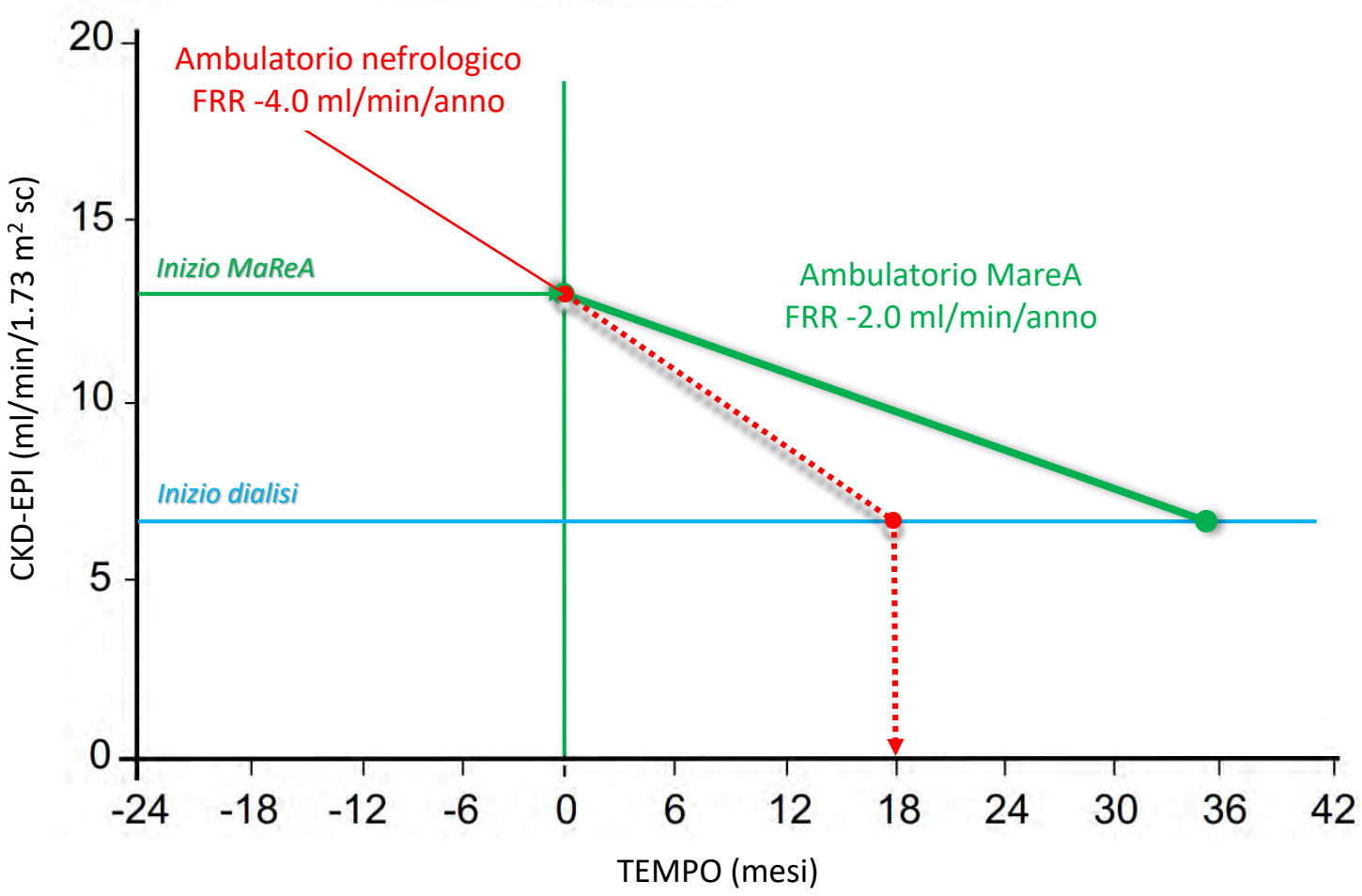
Terlizzi V, et al. Int Urol Nephrol. 2022 Apr;54(4):949-957



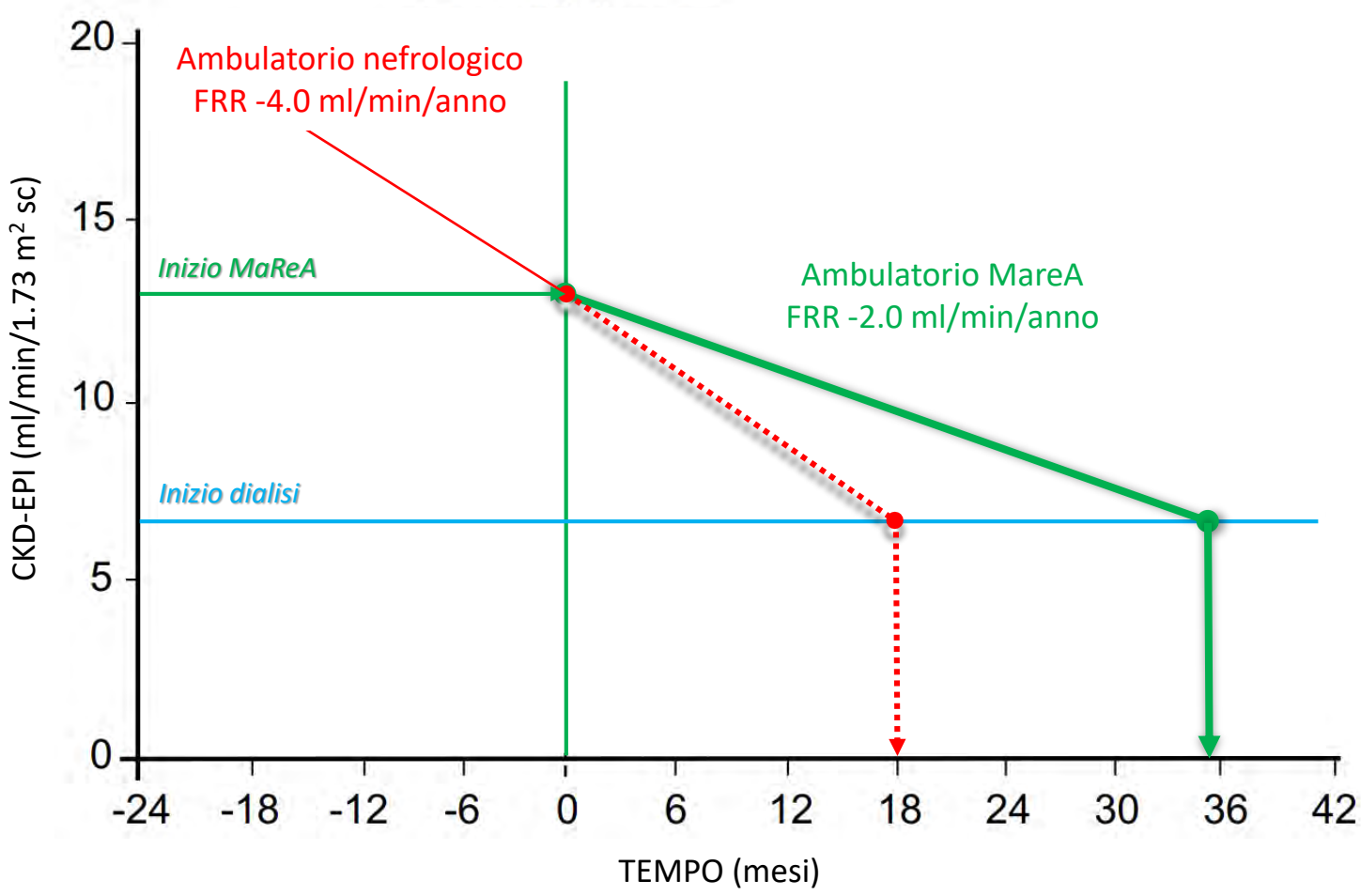
Terlizzi V, et al. Int Urol Nephrol. 2022 Apr;54(4):949-957



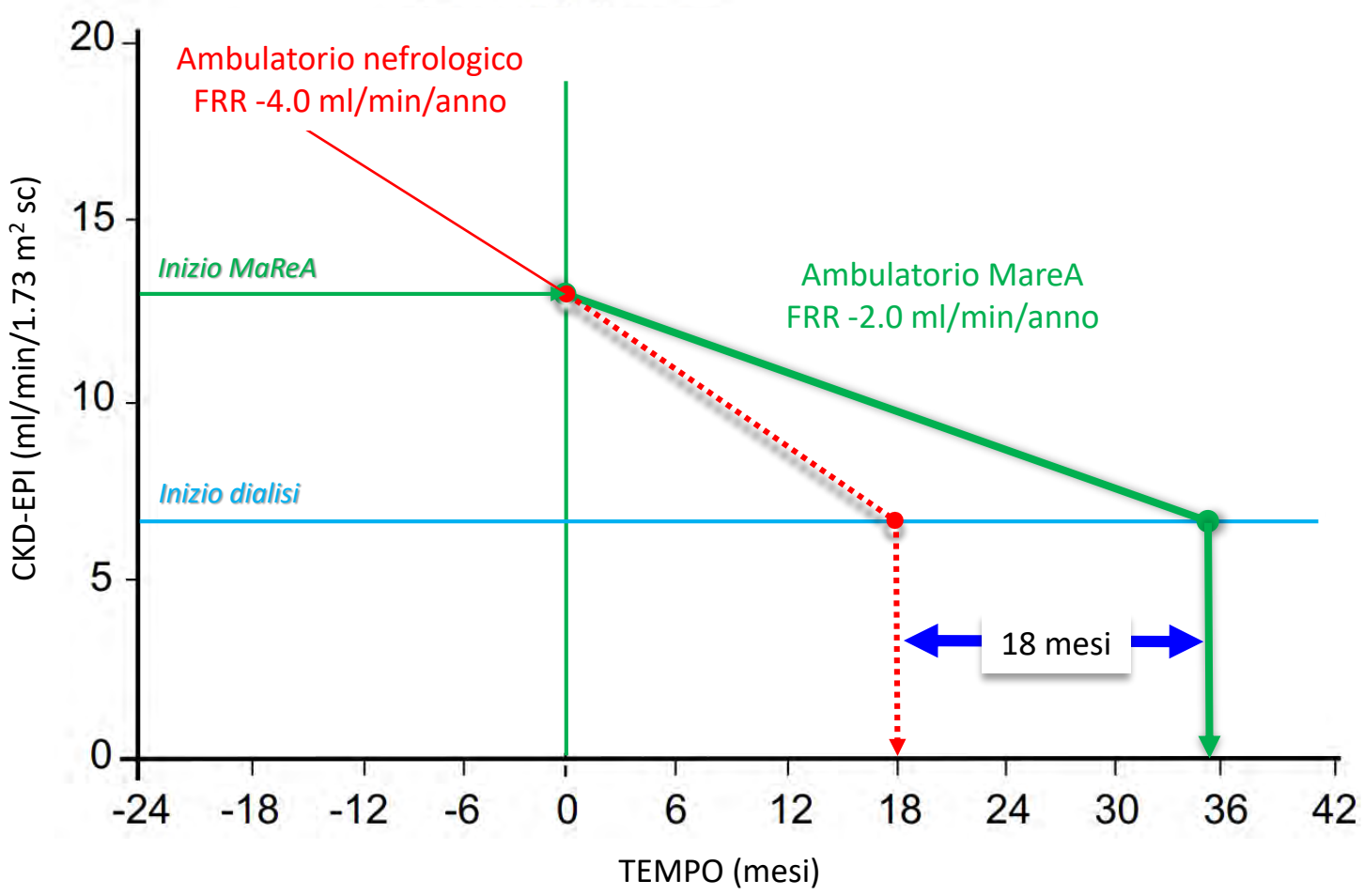
Terlizzi V, et al. Int Urol Nephrol. 2022 Apr;54(4):949-957



Terlizzi V, et al. Int Urol Nephrol. 2022 Apr;54(4):949-957



Terlizzi V, et al. Int Urol Nephrol. 2022 Apr;54(4):949-957



Terlizzi V, et al. Int Urol Nephrol. 2022 Apr;54(4):949-957

NEPHROLOGY - ORIGINAL PAPER

Ten-year experience of an outpatient clinic for CKD-5 patients with multidisciplinary team and educational support

Vincenzo Terlizzi[1] · Massimo Sandrini[1] · Valerio Vizzardi[1] · Mattia Tonoli[2] · Annalisa Facchini[2] · Luigi Manili[1] · Letizia Zeni[1] · Giovanni Cancarini[1,2]

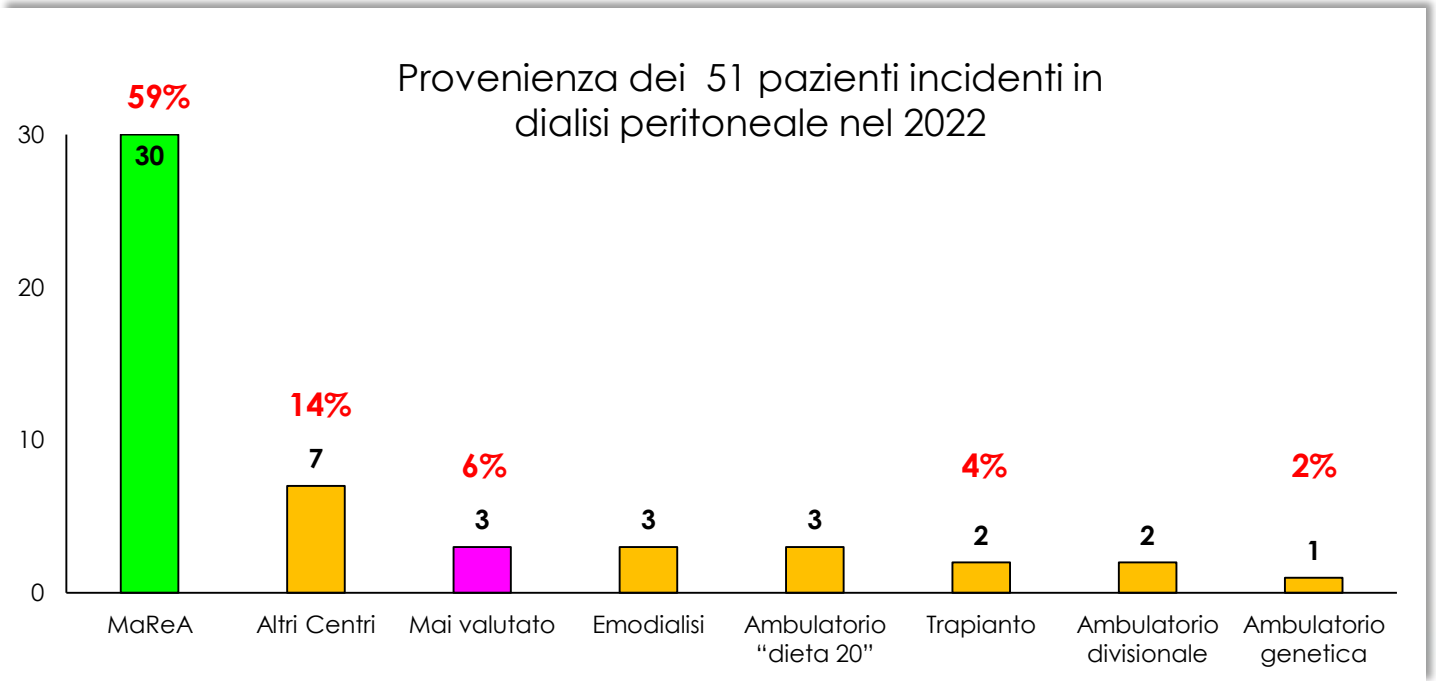
Mode of starting dialysis	Tot	%	Group 1 <6 visits in MaReA	Group 2 6–10 visits in MaReA	Group 3 >10 visits in MaReA	*p*
(1) with definitive access	201	84%	104 (82%)	55 (86%)	42 (84%)	0.83
(2) without complications	228	95%	120 (95%)	62 (97%)	46 (92%)	0.49
(3) as outpatient	203	85%	103 (82%)	56 (88%)	44 (88%)	0.44
Optimal start (1+2+3)	180	75%	91 (72%)	50 (78%)	39 (78%)	0.58

"Optimal" dialysis initiation in the 240 patients who started dialysis and comparison of the three groups of patients divided according to the duration of nephrological care given

Terlizzi V, et al. Int Urol Nephrol. 2022 Apr;54(4):949-957

2022. DESTINO A FINE MAREA	N° PAZIENTI	% PAZIENTI
Dialisi Peritoneale	30	30.9
Emodialisi	28	28.8
Decesso	17	17.7
Ambulatorio «dieta 20»	15	15.4
Trapianto preemptive	4	4.1
Trasferimento	3	3.1
TOTALE	97	100

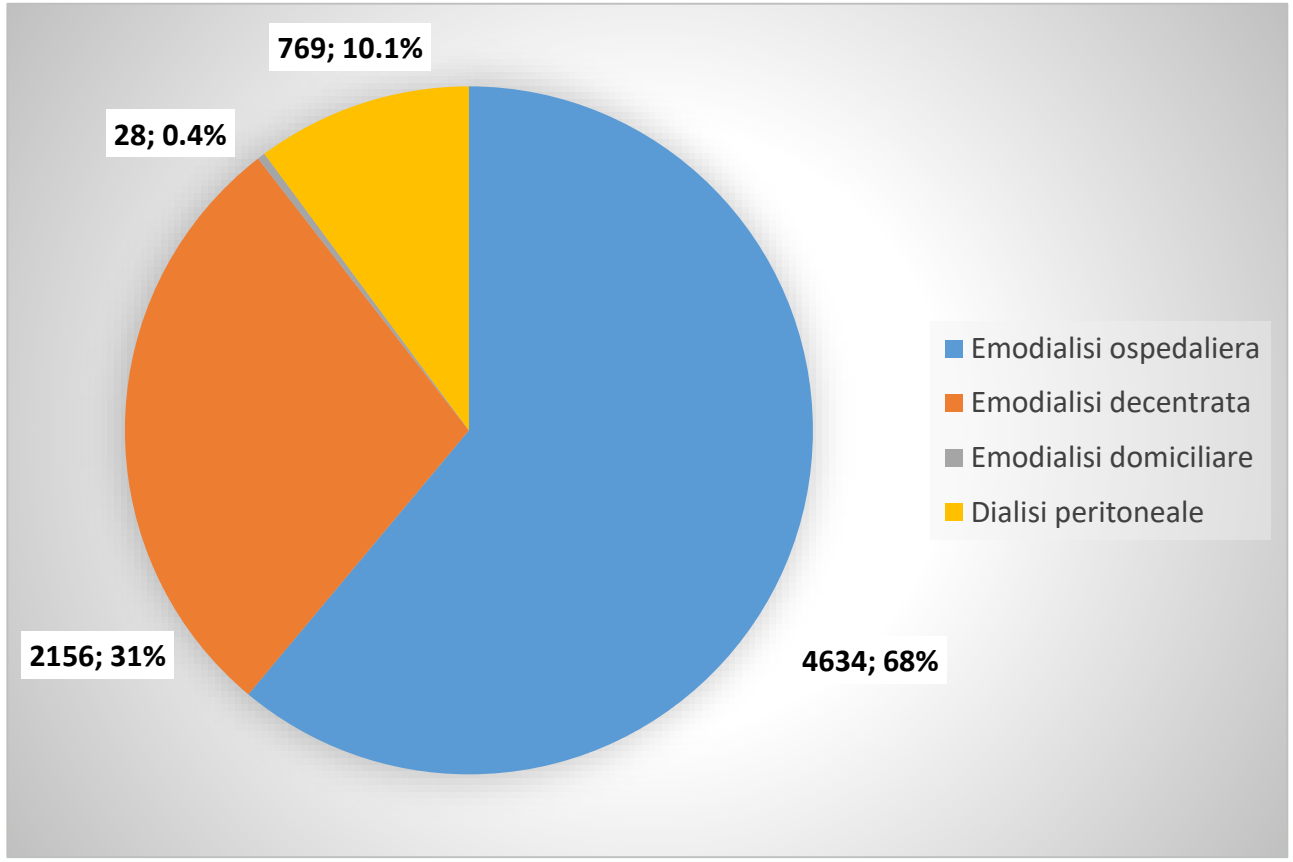
In DP il 51.7% dei pazienti che hanno iniziato la dialisi



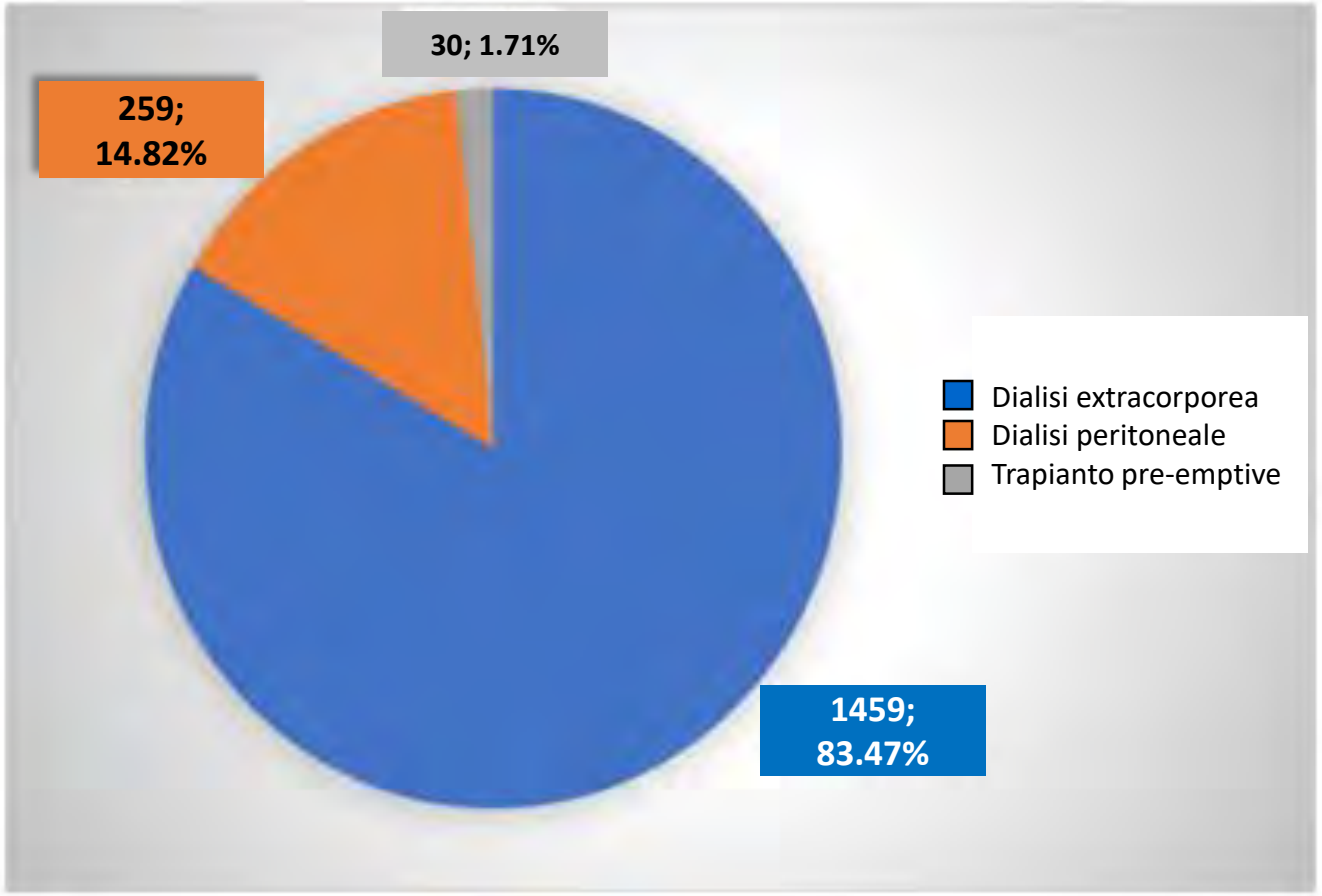
ASST-Spedali Civili di Brescia. Dati non pubblicati.

RLDT: Programmi di trattamento al 31.12.2020 (prevalenti)

ED ospedaliera	4634
ED domiciliare	28
ED decentrata	2156
TOTALE ED	*6818*
TOTALE DP	*769*
TOTALE	*7587*
Prevalenza pmp	*763.2*

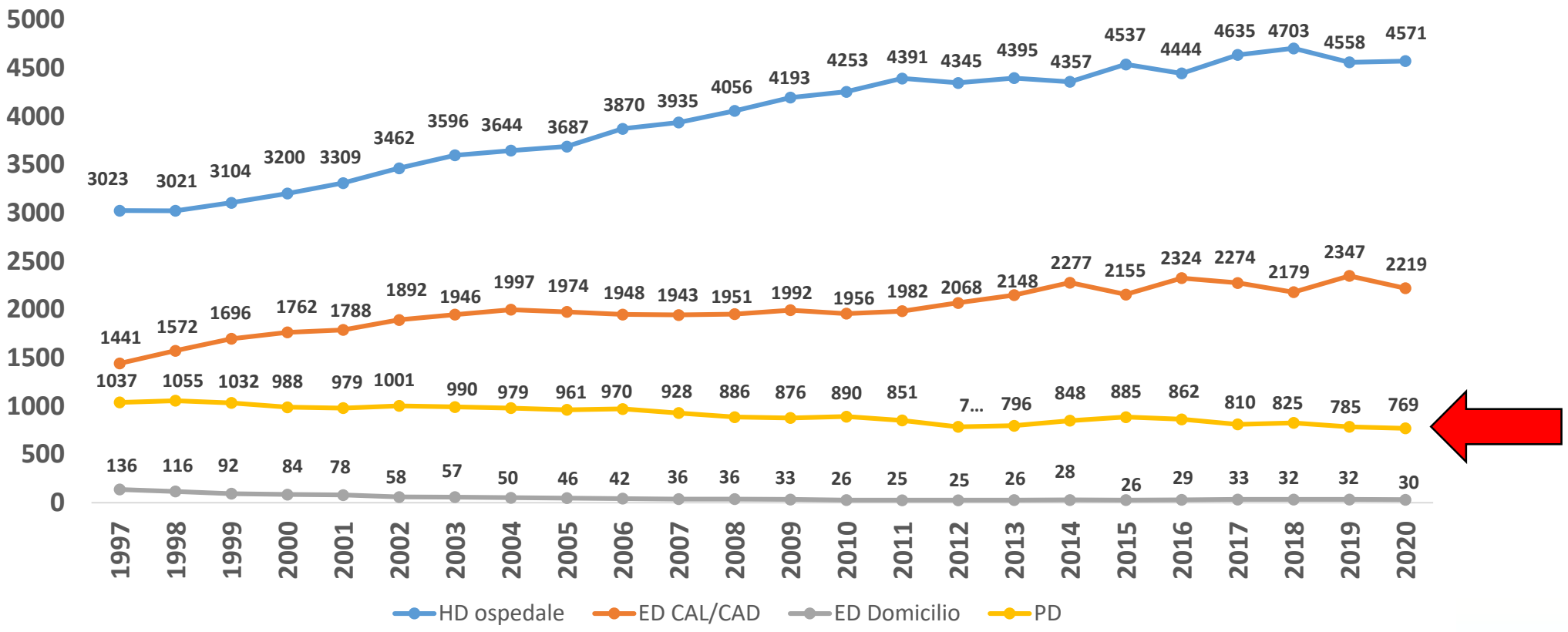


RLDT: Nuovi ingressi 2020



TOTALE 1748 PAZIENTI INCIDENTI= 175.4 pmp

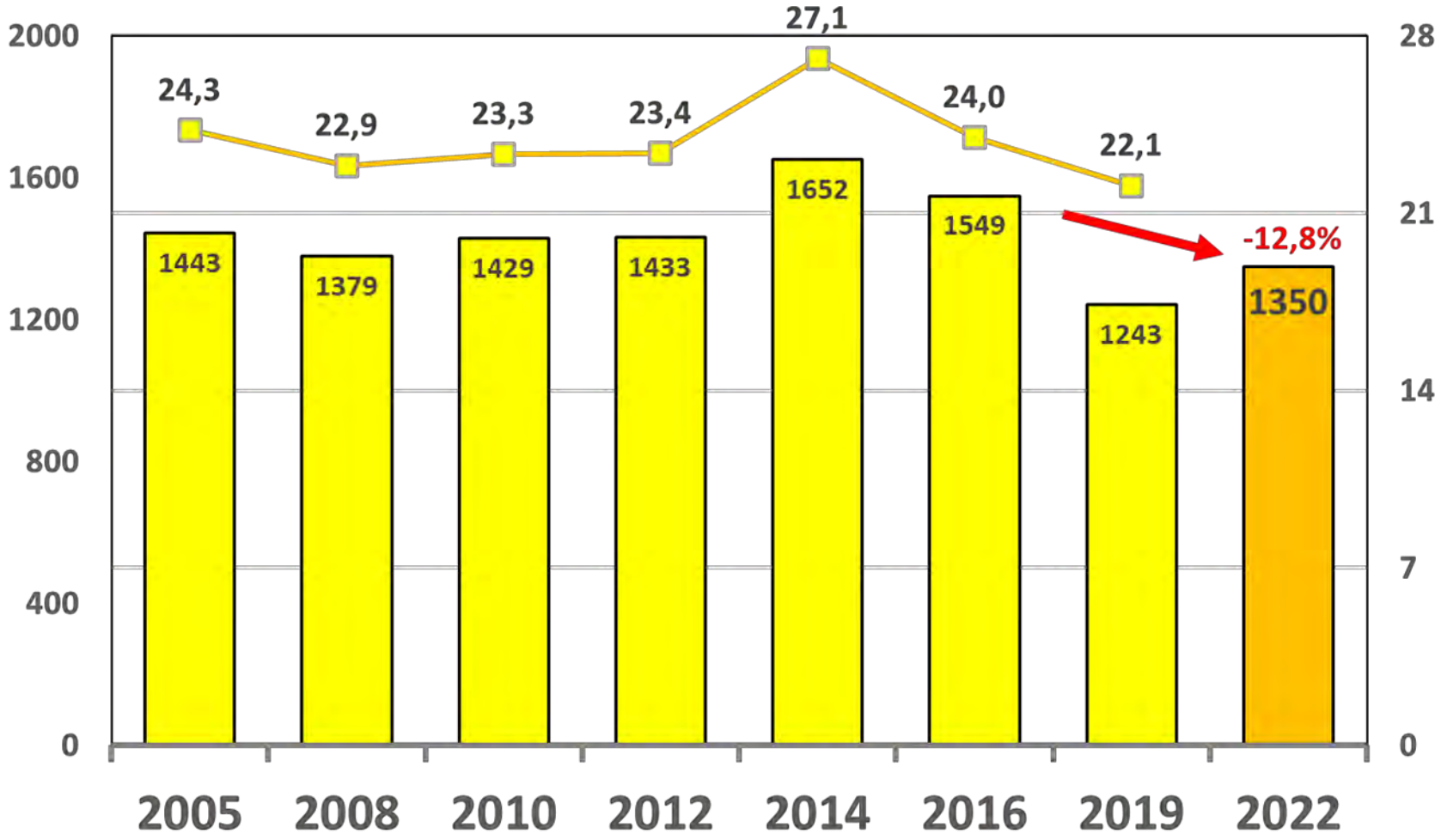
RLDT: Programmi di trattamento 1997-2020



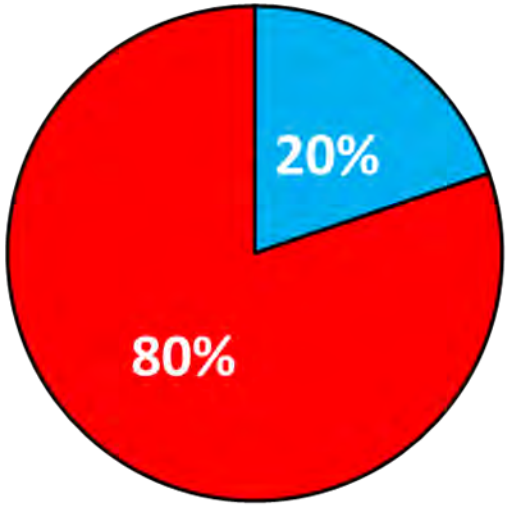
CENSIMENTO GPDP 2022

INCIDENZA

GRUPPO di PROGETTO di DIALISI PERITONEALE
SOCIETA' ITALIANA di NEFROLOGIA



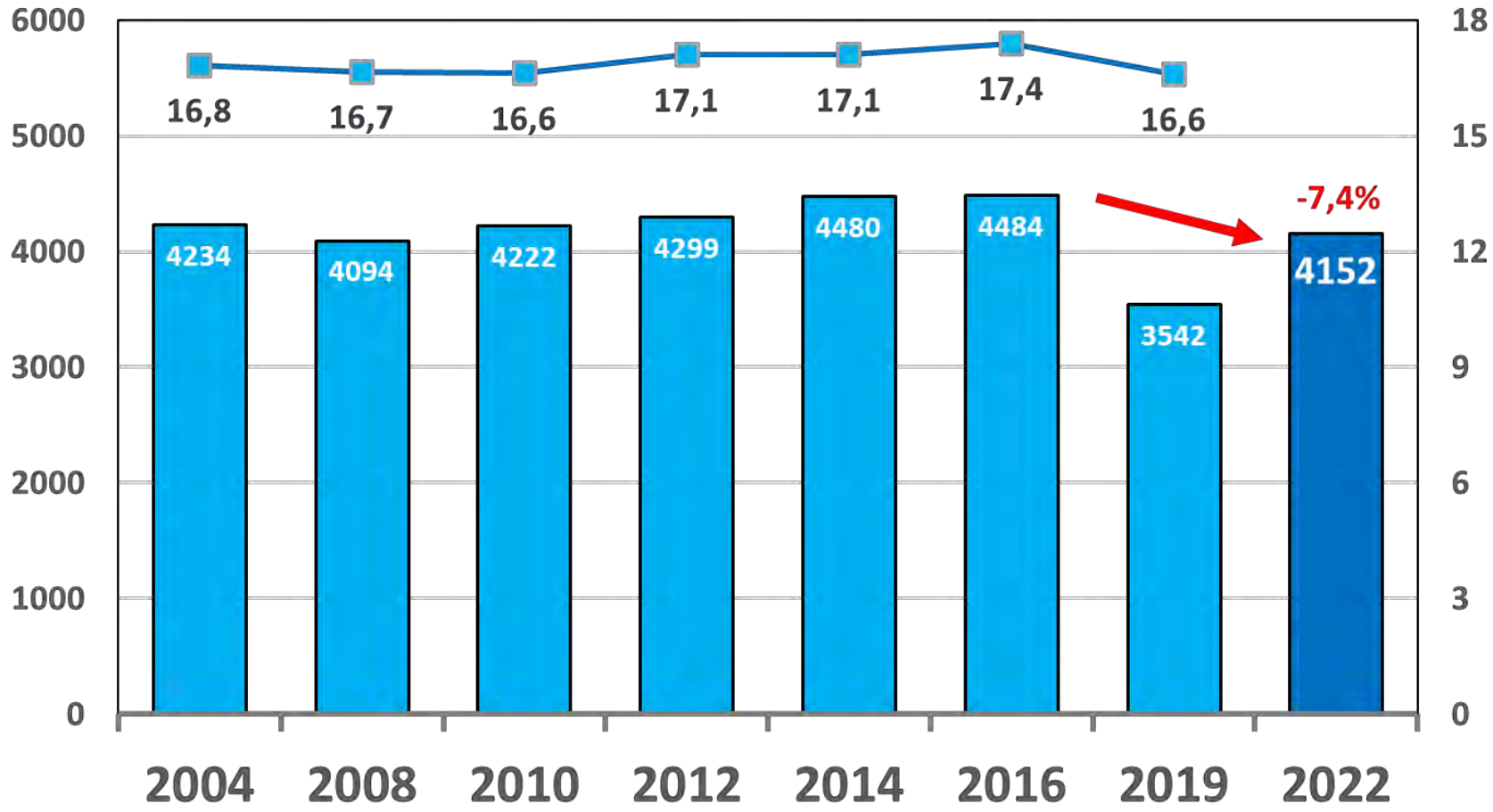
INCIDENZA PERCENTUALE DELLA DP
NEL 2022 IN 177 CENTRI (79,0% DEI PAZIENTI INCIDENTI IN DP) CON DATI DISPONIBILI PER HD



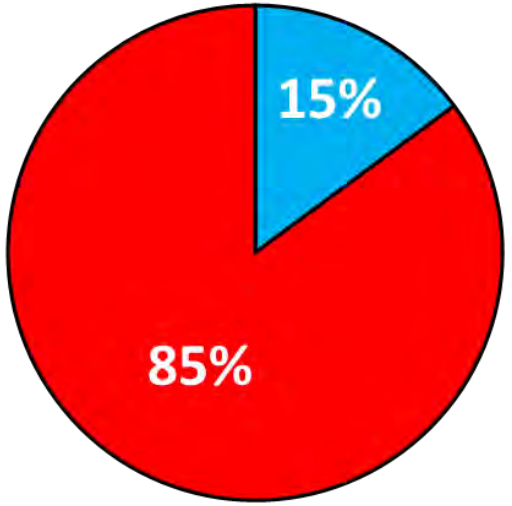
CENSIMENTO GPDP 2022

PREVALENZA

GRUPPO di PROGETTO di DIALISI PERITONEALE
SOCIETA' ITALIANA di NEFROLOGIA



PREVALENZA PERCENTUALE DELLA DP
NEL 2022 IN 177 CENTRI (76,9% DEI PAZIENTI INCIDENTI IN DP) CON DATI DISPONIBILI PER HD



Ambulatorio per la Malattia Renale Avanzata (MaReA)

Obiettivi:

- *Rallentare l'evoluzione della malattia renale*
- *Ottimizzare la terapia farmacologica*
-
-
-
-
-
-
-

Terapia domiciliare

	Farmaco	Classe		Dose		Tipo	Per	Note	N M	Inizio	Fine
	Almarytm * 20cpr 100mg			1		cp	/die	ore 8		28-12-2023	
	Creon 10000ui * 100cps 150mg Rm [5]			1		cps	3/die	8-12-18		28-12-2023	
C	Debridat * 20cps 150mg			1		cps	2/die			28-12-2023	
	Didrogyl * Os Gtt 10ml 1,5mg/10m			15		gtt	/sett.	domenica ore 12	•	23-04-2018	
	Eliquis * 20cp Riv. 2.5mg			1		cp	2/die			21-07-2022	
	Eprex * 1sir 4000ui 0,4ml			1		f	3 g/sett.			29-12-2023	
	Folina * 20cps 5mg [10]			1		cps	/die	ore 12		28-12-2023	
C	Imodium * 10cpr Eff 2mg			1		cp	/die	ore 8-20		28-12-2023	
	Lasix * 30cpr 25mg			2		cp	/die	ore 12		12-06-2023	
C	Lithos * 100 Cps Mg 1280 Ret			1	1	cps	/die	Kphos buste		28-12-2023	
	Luvion * 40cpr 50mg			1		cp	/die	ore 12		12-06-2023	
C	Mag * 2 Os Grat 20bust 2,25g			1		bst	/die			28-12-2023	
	Omeprazolo Teva * 14cps 20mg [1+48]			1		cps	/die	ore 8		27-10-2016	
C	Sodio Bicarb * 1000cpr 500mg			4		cp	3/die	lontano dai pasti		28-12-2023	
	Tamsulosin Doc * 20cps 0,4mg Rm			1		cps	/die	ore 20		17-09-2018	
C	Yovis * Os Grat 10bust 1g (3g)			1		bst	3/die			28-12-2023	

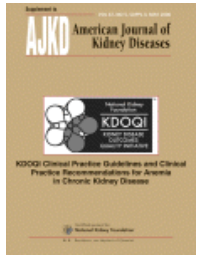
Comorbilità associate alla CKD:

- Ipertensione arteriosa
- Anomalie del metabolismo calcio-fosforo
- Alterazioni dell'assetto lipidico
- Anemia
- Iperuricemia
- Disturbi idro-elettrolitici e dell'equilibrio acido-base
- Proteinuria

Diario clinico | Terapia domiciliare | Schemi terapeutici | Diario compatto | Info

Terapia domiciliare

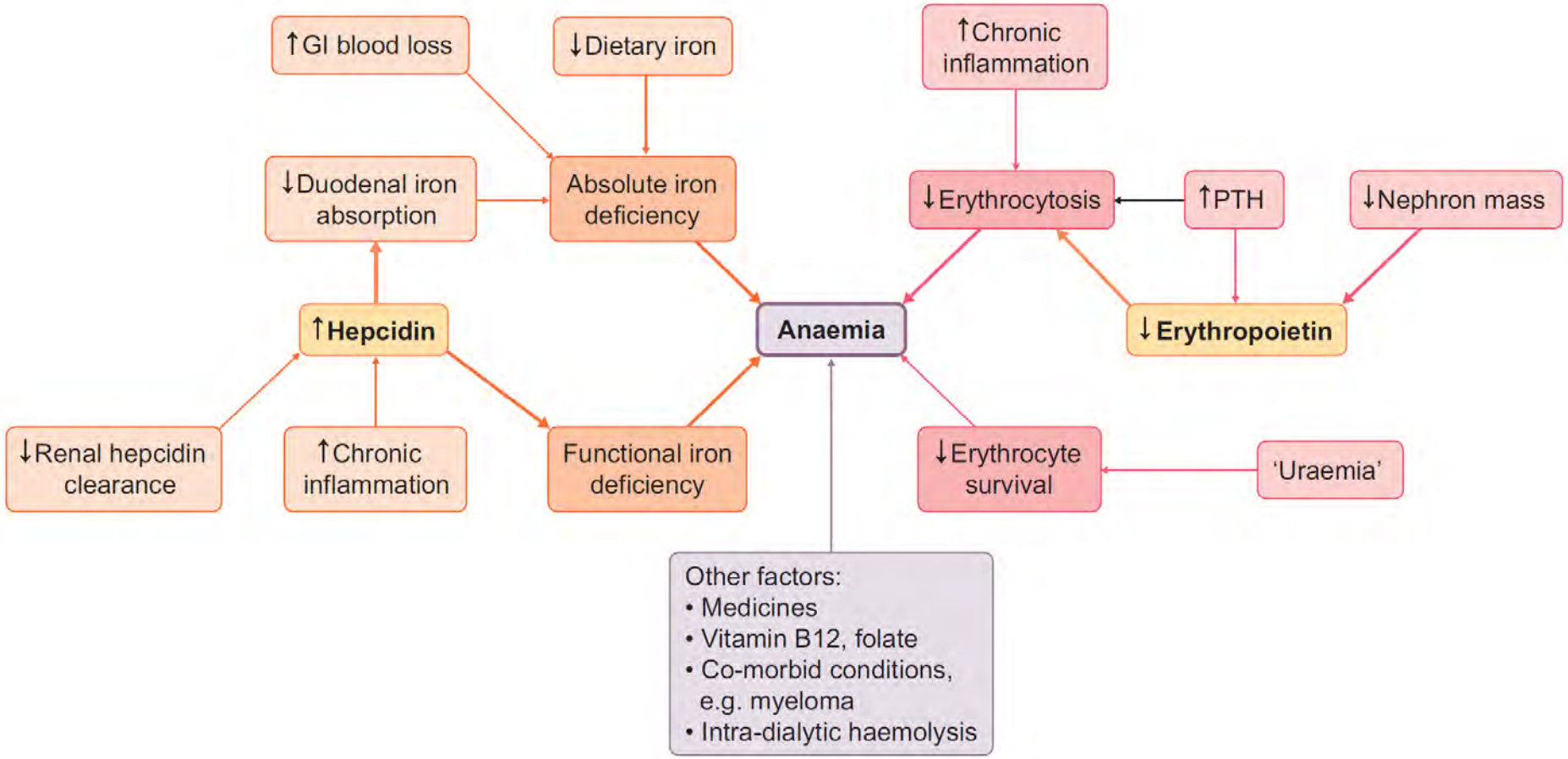
	Farmaco ↓	Classe ↓		Dose			Tipo	Per	Note
	Allopurinolo Molteni * 30cpr300m			1/2			cp	/die	ore 20
	Bisoprololo Eg * 28cpr Riv 5mgbl			1			cp	/die	ore 8
	Coumadin * 30cpr 5mg			*			cp	/die	
	Dibase * Os Soluz 2,5ml 25000ui			1			f os	al mese	
	Eskim * 20cps Molli 1000mg [13]			1			cps	2/die	a pranzo e cena
C	Ezetrol * 30cpr 10mg			1			cp	/die	ore 20
	Ferrograd * 40cpr 105mg R.p.			1			cp	a cicli	ore 12 i primi 10 giorni del mese
	Folina * 20cps 5mg [10]			1			cps	/die	ore 12 fino alla prossima visita
	Humalog * Sc 1fl 10ml 100u/ml			2	5		f	/die	colazione e pranzo
	Lasix * 30cpr 25mg			2		2	cp	/die	ore 12-ore 18
	Luvion * 40cpr 50mg			1			cp	/die	ore 8
	Lyrica * 14cps 25mg [04]			1			cps	/die	ore 20
	Torvast * 10cpr 20mg [13]			1			cp	/die	ore 20
	Toujeo * 300u/ml Sol Iniet In Penna			40			U	/die	dopo cena



KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease

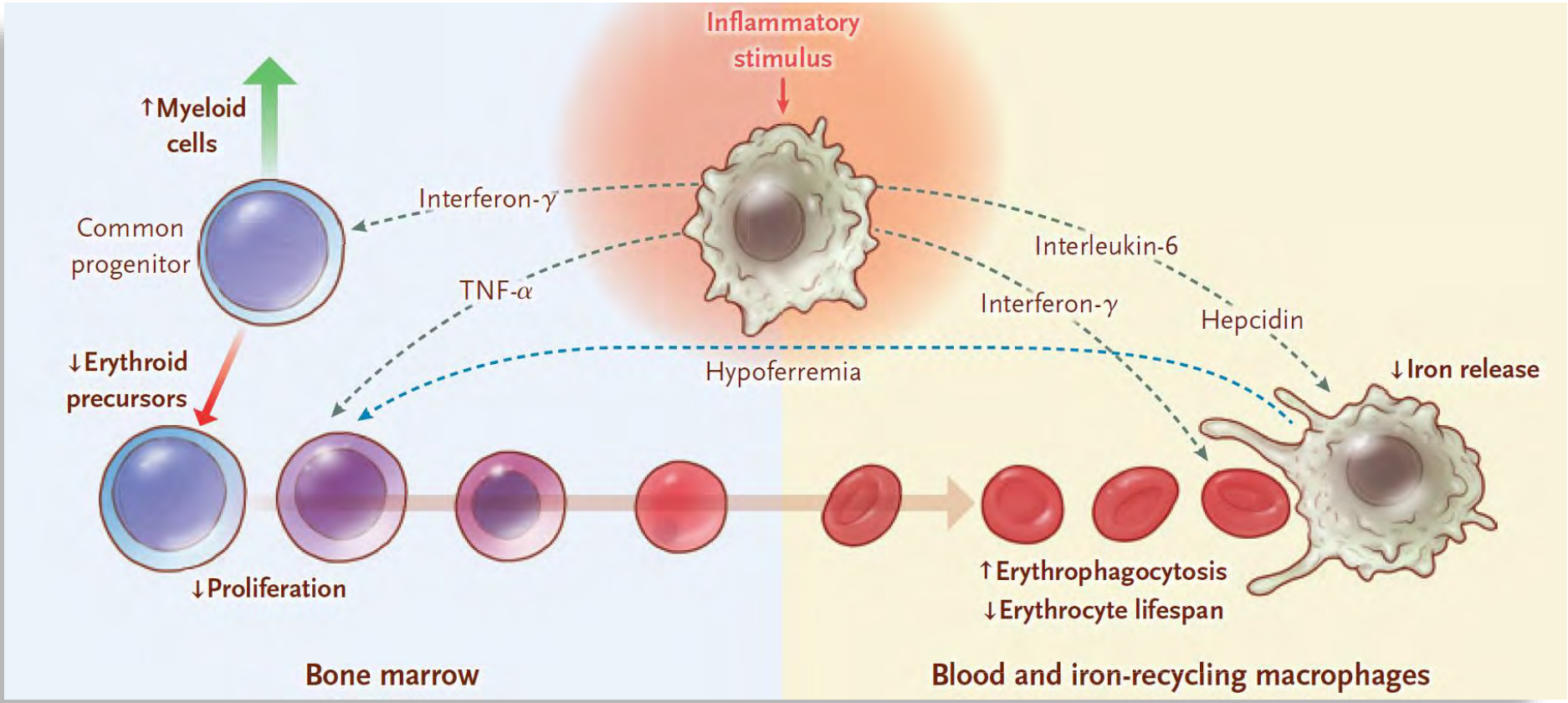
Topic	KDOQI 2000 Anemia Guideline	EBPG 2004 Anaemia Guideline	KDOQI 2006 Anemia Guideline	Reason KDOQI 2006 Differs from Prior Guidelines
Definition of Anemia by Hb	<12.0 g/dL in males and postmenopausal females <11.0 g/dL in premenopausal females and prepubertal patients	<12.0 g/dL males <11.0 g/dL females	<13.5 g/dL males <12.0 g/dL females	KDOQI 2006 uses more recent NHANES data set, defines anemia as any Hb below the 5th percentile for the adult, gender-specific population. Among males, no adjustment is made for age >70 years, to exclude the possibility that pathological conditions contribute to lower Hb values. Among females, the 5th percentile determination is made only among individuals without evidence of iron deficiency, as defined by TSAT <16% or ferritin <25 ng/mL.
Target Hb	11-12 g/dL	>11.0 g/dL target >12.0 in CVD not recommended Hb >14.0 g/dL not desirable	≥11 g/dL, caution when intentionally maintaining Hb >13 g/dL	Current guideline reflects QOL benefits at Hb maintained ≥11.0 g/dL, risks when intentionally maintaining Hb >13.0, and recognition that Hb will often exceed 13 g/dL unintentionally, without evidence of increased risk, in patients with Hb intent to treat ≥11.0 g/dL.
Target Iron Status	TSAT (%) lower limit: 20 upper limit: 50 Ferritin (ng/mL) lower limit: 100	TSAT (%) lower limit: 20 target: 30-50 Ferritin (ng/mL) lower limit: 100 target: 200-500	TSAT (%) lower limit ≥20 Ferritin (ng/mL) lower limit: 200 HD-CKD 100 non-HD-CKD > 500 not routinely recommended	TSAT: Current guideline reflects unchanged lower bound for iron therapy; upper limit of TSAT not specified. Ferritin: Current guideline distinguishes HD- from non–HD-CKD on basis of available evidence. Lower limit sets objective of iron therapy. There is insufficient evidence to assess harm and benefit in maintaining ferritin > 500 ng/mL . In HD-CKD, 200 ng/mL reflects evidence for substantial efficacy of IV iron at ferritin <200 ng/mL.

Am J Kidney Dis. 2006 Sep;48(3):518



Schematic representation of factors involved in the pathophysiology of anaemia in patients with chronic kidney disease. The bold arrows represent the more dominant pathways.

Geddes CC. Nephrol Dial Transplant (2019) 34: 921-922.



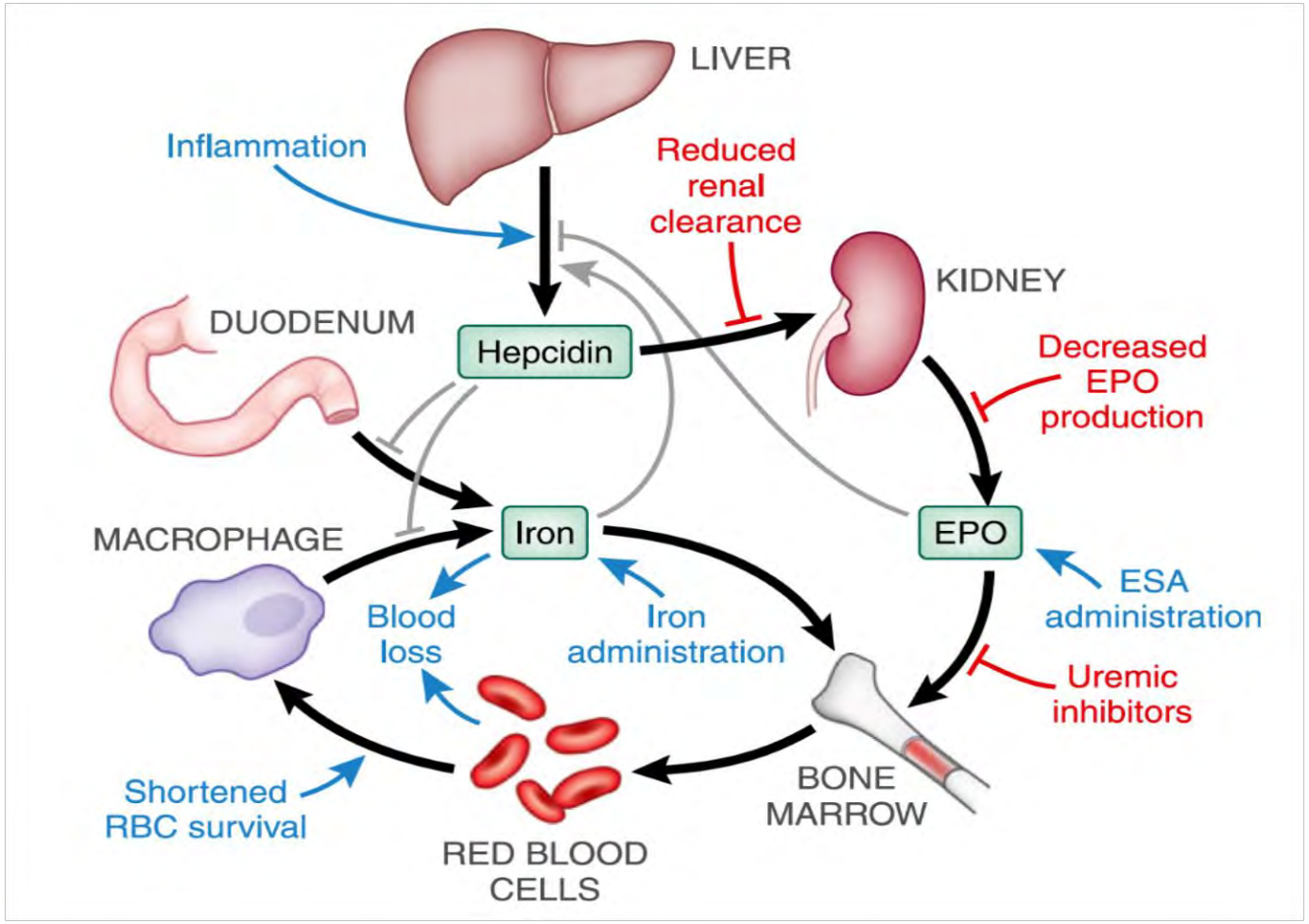
Role of Systemic Inflammation in Anemia. Systemic inflammation is characterized by high levels of cytokines that bias hematopoiesis toward myeloid-cell production (large green arrow) rather than erythropoiesis (red arrow) (interferon-γ), inhibit erythroid-precursor proliferation (tumor necrosis factor α [TNF-α]), activate macrophages for erythrophagocytosis and thereby shorten the erythrocyte lifespan (interferon-γ), and inhibit the release of recycled iron from macrophages (interleukin-6 through hepcidin), causing hypoferremia. Hypoferremia inhibits erythroblast proliferation. The dashed lines represent soluble mediators that regulate erythropoiesis during inflammation.

Ganz T. N Engl J Med 2019;381:1148-57.

Mechanisms of Anemia in CKD

Jodie L. Babitt and Herbert Y. Lin

Schematic representation of the mechanisms underlying anemia of CKD. Iron and EPO are crucial for red blood cell production in the bone marrow. Iron availability is controlled by the liver hormone hepcidin, which regulates dietary iron absorption and macrophage iron recycling from senescent red blood cells. There are several feedback loops that control hepcidin levels, including iron and EPO. In CKD patients (particularly in end stage kidney disease patients on hemodialysis), hepcidin levels have been found to be highly elevated, presumably due to reduced renal clearance and induction by inflammation, leading to iron-restricted erythropoiesis. CKD also inhibits EPO production by the kidney, And may also lead to circulating uremic-induced inhibitors of erythropoiesis, shortened red blood cell lifespan, and increased blood loss. [*Black and gray arrows represent normal physiology (black for iron and hormonal fluxes, gray for regulatory processes). Colored arrows represent the additional effects of CKD (blue for activation, red for inhibition). RBC, red blood cell.*]



J Am Soc Nephrol 23: 1631–1634, 2012

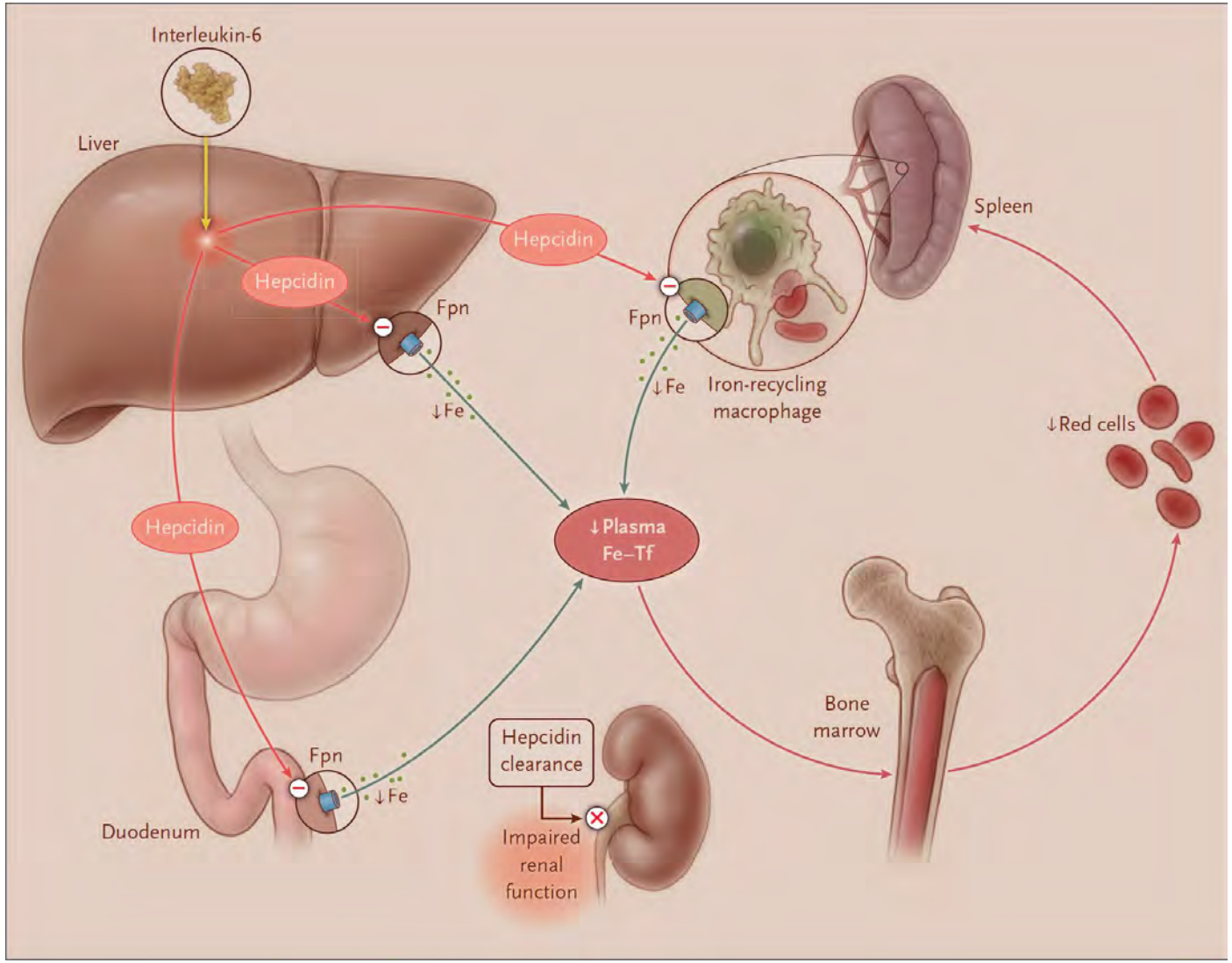
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Anemia of Inflammation

Changes in Iron Homeostasis in Anemia of Inflammation.

Iron restriction in anemia of inflammation is mediated by the interaction of increased levels of hepcidin with the iron exporter ferroportin (Fpn). Hepcidin excess is exacerbated if renal function is impaired.

Fe–Tf denotes iron–transferrin complex.



Ganz T. N Engl J Med 2019;381:1148-57.

Anemia nei paziente con IRC. Evoluzione della terapia

Anni '70. Emotrasfusione!

ERITROPOIETINA (EPO): ormone glicoproteico prodotto dalle cellule peritubulari del rene. Piccole quantità prodotte anche nella milza, nel fegato, nel midollo osseo, nei polmoni e nel cervello. Fisiologicamente è rilasciata in risposta ai bassi livelli di ossigeno rilevati nei tessuti periferici.

1989. EPOα & EPOβ: praticamente identiche all'EPO umana, composte da 165 aminoacidi, con una struttura glucidica leggermente diversa tra loro. Somministrazione endovenosa o sottocutanea, 1-3 volte/settimana.
Realizzate con la metodica del DNA ricombinante: viene inserito il segmento di DNA umano che codifica per la sintesi dell'EPO (braccio corto del cromosoma 7) nel DNA di una cellula ovarica dell'hamster cinese.

2001. DARBEPOETINAα: molecola eritropietinica modificata nella sua componente glucidica, arricchita di residui di acido sialico che ne hanno prolungato l'emivita sia nella somministrazione ev che sc. (somministrazioni ogni 2-3/settimane).

2008. C.E.R.A. (Continuous Erytropoiethin Receptors Activator) o Metossipolietinglicole Epoetina β. Struttura proteica analoga a quella umana, molto diversa la componente glucidica con un numero di residui di acido sialico più elevato→emivita del farmaco di 135 ore se somministrata ev e di 139 ore se somministrata sc (somministrazione mensile).

2016. BIOSIMILARI.

> Lancet. 1986 Nov 22;2(8517):1175-8. doi: 10.1016/s0140-6736(86)92192-6.

Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis

Kidney International, Vol. 35 (1989), pp. 134–148

NEPHROLOGY FORUM

The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin

Aumentato rischio di ipertensione, convulsioni e coagulazione dell'accesso vascolare per emodialisi

http://www.kidney-international.org original article

© 2008 International Society of Nephrology

see commentary on page 695

Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-α dose and achieved hemoglobin outcomes

Randomized Controlled Trial > N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1146-55. doi: 10.1056/NEJMoa1005109.

Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes

Aumento del rischio di morte, di eventi avversi cardiovascolari ed ictus

CLINICAL EPIDEMIOLOGY www.jasn.org

Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis

> N Engl J Med. 1987 Jul 23;317(4):249-51. doi: 10.1056/NEJM198707233170416.

Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin

Randomized Controlled Trial > N Engl J Med. 2009 Nov 19;361(21):2019-32. doi: 10.1056/NEJMoa0907845. Epub 2009 Oct 30.

A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease

Non si sono dimostrati efficaci nel ridurre gli aventi avversi correlati all'anemia (mortalità, eventi cardiovascolari non fatali, ipertrofia ventricolare sinistra e progressione della malattia renale)

Editorial > Semin Dial. 2009 Jan-Feb;22(1):1-4. doi: 10.1111/j.1525-139X.2008.00524.x. Epub 2008 Dec 5.

Intersecting guidelines: administering erythropoiesis-stimulating agents to chronic kidney disease patients with cancer

Associati a progressione di malattie maligne e a morte in pazienti affetti da neoplasia

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 88, pp. 5680–5684, July 1991
Genetics

Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3′ to the human erythropoietin gene

GREGG L. SEMENZA, MARY K. NEJFELT, SUZIE M. CHI, AND STYLIANOS E. ANTONARAKIS

Center for Medical Genetics, Departments of Pediatrics and Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21205

Communicated by John W. Littlefield, April 1, 1991

ABSTRACT. Human erythropoietin gene expression in liver and kidney is inducible by anemia or hypoxia. Dnase I-hypersensitive sites were identified 3' to the human erythropoietin gene in liver nuclei. A 256-base-pair region of 3'flanking sequence was shown by DNase I protection and electrophoretic mobility-shift assays to bind four or more different nuclear factors, at least two of which are induced by anemia in both liver and kidney, and the region functioned as a hypoxia-inducible enhancer in transient expression assays. These results provide insight into the molecular basis for the regulation of gene expression by a fundamental physiologic stimulus, hypoxia.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 88, pp. 5680–5684, July 1991
Genetics

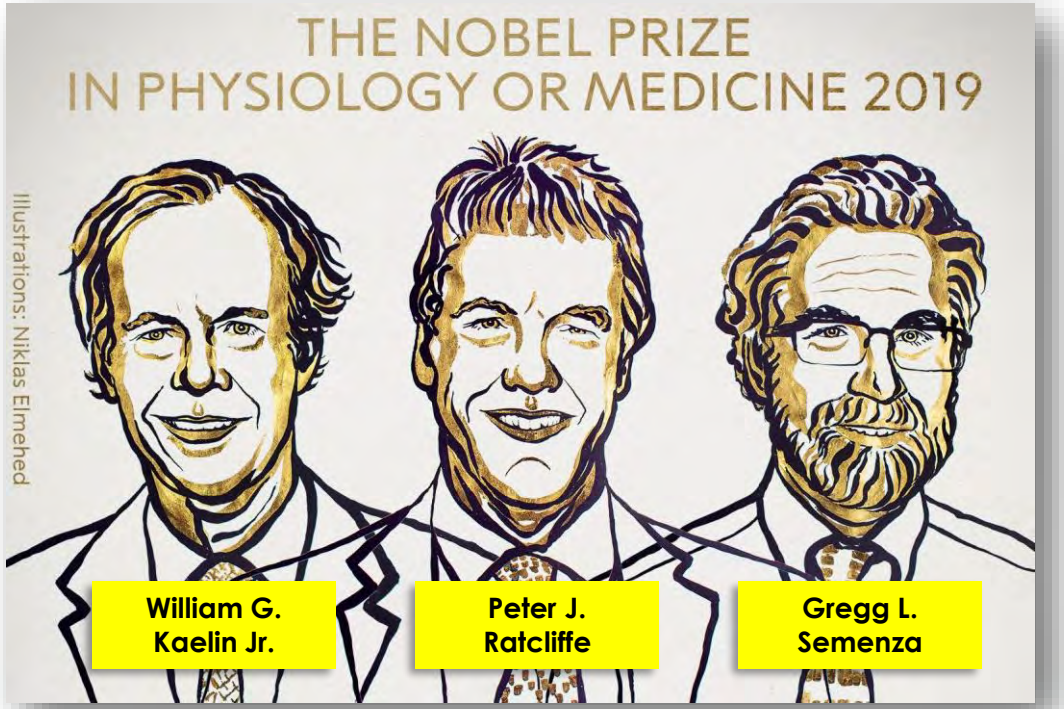
Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3′ to the human erythropoietin gene

GREGG L. SEMENZA, MARY K. NEJFELT, SUZIE M. CHI, AND STYLIANOS E. ANTONARAKIS

Center for Medical Genetics, Departments of Pediatrics and Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21205

Communicated by John W. Littlefield, April 1, 1991

ABSTRACT. Human erythropoietin gene expression in liver and kidney is inducible by anemia or hypoxia. Dnase I-hypersensitive sites were identified 3' to the human erythropoietin gene in liver nuclei. A 256-base-pair region of 3'flanking sequence was shown by DNase I protection and electrophoretic mobility-shift assays to bind four or more different nuclear factors, at least two of which are induced by anemia in both liver and kidney, and the region functioned as a hypoxia-inducible enhancer in transient expression assays. These results provide insight into the molecular basis for the regulation of gene expression by a fundamental physiologic stimulus, hypoxia.

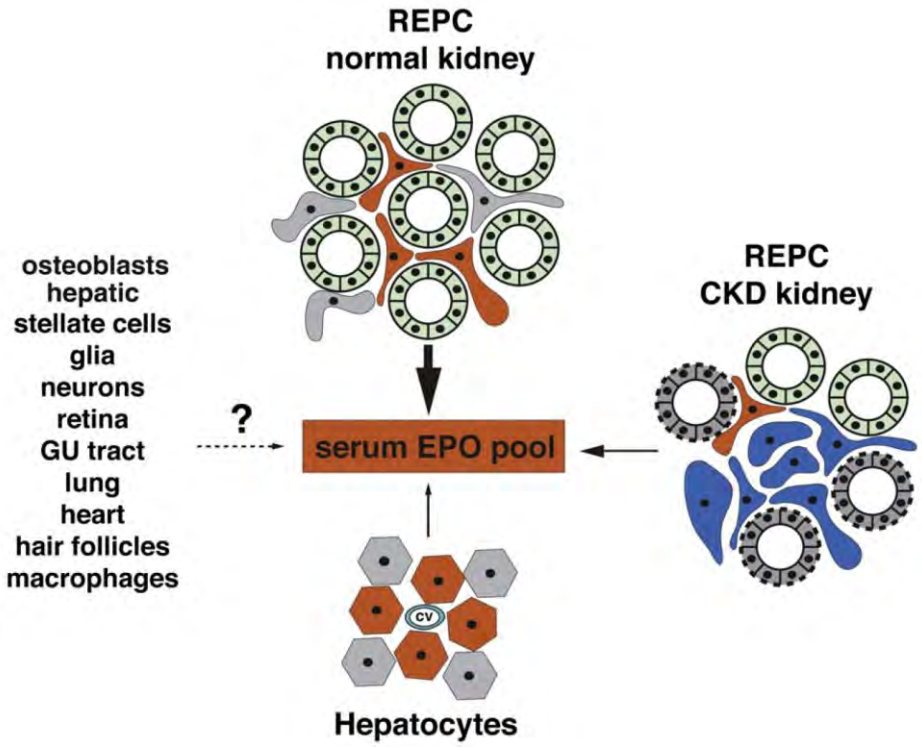


Tre distinti sottotipi di HIF-α:

1. **HIF-1α** è espresso in quasi tutte le cellule e la sua attività nucleare determina la trascrizione di numerosi geni coinvolti nel metabolismo energetico, glucidico e marziale, nell'angiogenesi e nell'infiammazione.
2. **HIF-2α** è principalmente espresso da cellule simil-fibroblastiche presenti nell'interstizio renale e dalle cellule endoteliali, negli epatociti, cardiomiociti, pneumociti e cellule gliali. ***E' principalmente coinvolto nella regolazione della produzione di eritropoietina e nel trasporto marziale.***
3. **HIF-3α** forse coinvolto nella regolazione dell'espressione genica degli altri due sottotipi.

✓ Il rene rappresenta la principale fonte fisiologica di produzione di EPO nell'età adulta, il fegato risulta essere il sito principale di sintesi durante lo sviluppo embrionale. Nell'adulto, il fegato mantiene la sua capacità di sintesi in risposta ad una moderata o severa ipossia o in caso di attivazione farmacologica del fattore HIF. Il fegato risponde in presenza di ipossia severa incrementando il numero di epatociti EPO secernenti localizzati attorno alle vene centrali.

✓ L'espressione di mRNA per EPO è stata riscontrata anche nelle cellule cerebrali, polmonari, cardiache, nel midollo emopoietico, nella milza e nel tratto riproduttivo.

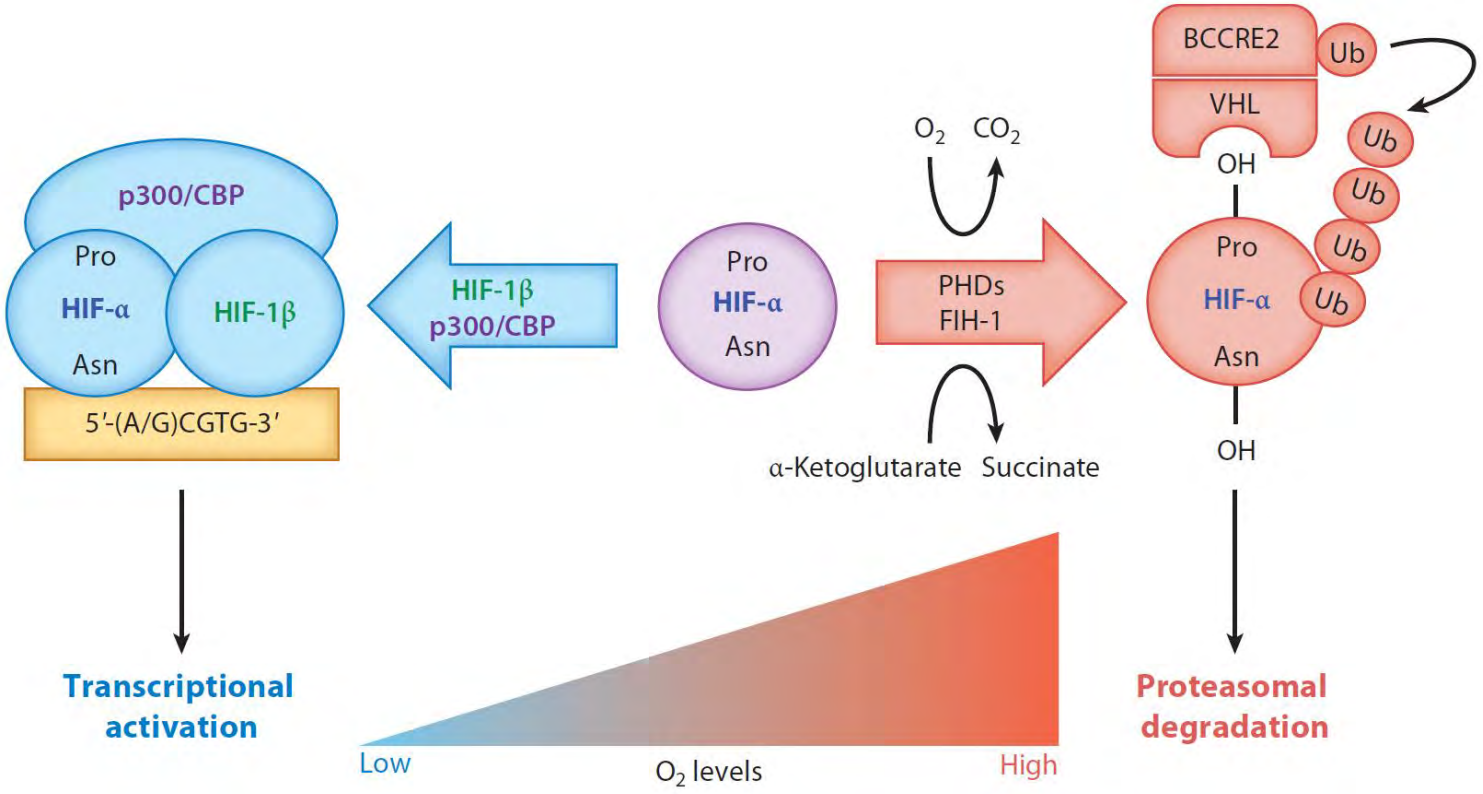


Cellular sources of EPO. Shown is a schematic overview of cell types and tissues with EPO-producing capacity. In adults, the kidney and liver are the two major contributors to the serum EPO pool, with the kidney being the main physiologic site of EPO synthesis. While EPO transcripts are not detectable at baseline, the liver produces EPO when stimulated with either moderate to severe hypoxia or pharmacologically. The contribution of other cell types to erythropoiesis under stress conditions is not clear. A list of cell types and tissues in which EPO transcripts have been detected under various experimental conditions is shown on the left. Renal EPO-producing cells (REPC) are peritubular interstitial fibroblasts (shown in orange). Tubular epithelial cells do not produce EPO and are shown in green. Under chronic injury conditions, REPC undergo transdifferentiation into collagen-producing myofibroblasts (blue) and loose their ability to produce EPO; injured renal tubuli are shown in gray color. In CKD kidneys, the number of REPC is reduced,which results in inadequate EPO production in response to hypoxic stimuli and leads to the development of anemia. Abb.: cv, central vein.

Haase VH. Blood Reviews 27 (2013) 41–53

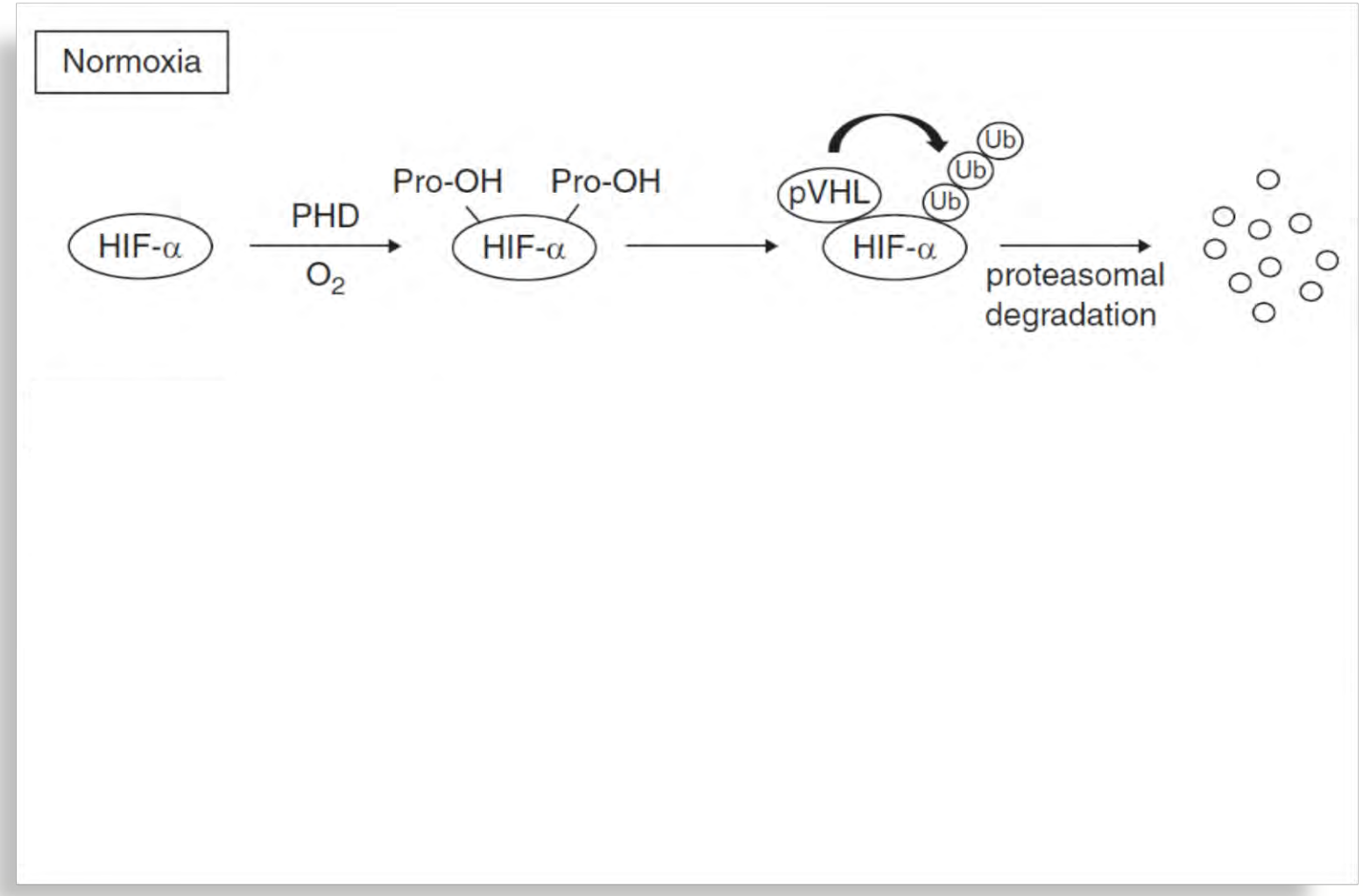
O2-dependent regulation of HIF activity. In well-oxygenated cells (*red arrow*; schematic on right side), HIF-αsubunits are hydroxylated on specific proline and asparagine residues by PHDs and FIH-1, respectively. The hydroxylation reactions utilize O2 and α-ketoglutarate as substrates and generate CO2 and succinate as by-products. Prolyl-hydroxylated HIF-αsubunits are recognized by VHL, which recruits the BCCRE2 complex composed of elongin B, elongin C, CUL2, RBX1, and an E2 ubiquitin-protein ligase, leading to polyubiquitination on lysine residues of the HIF-αsubunits, which targets these proteins for proteasomal degradation. Hydroxylation of an asparagine residue in the transactivation domain of the HIF-αsubunits blocks recruitment of the coactivators p300 and CBP. In hypoxic cells (*blue arrow*; schematic on left side), the hydroxylation reactions are inhibited, leading to the accumulation of HIF-αsubunits, which dimerize with HIF-1β, recruit coactivators, and bind to the consensus sequence 5-(A/G)CGTG-3 in hypoxia response elements located within or near target genes, which activates their transcription.

Abbreviations: FIH-1, factor-inhibiting HIF-1; HIF, hypoxia-inducible factor; PHD, prolyl hydroxylase domain protein; Ub, ubiquitin; VHL, von Hippel-Lindau protein.



Semenza GL. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2019

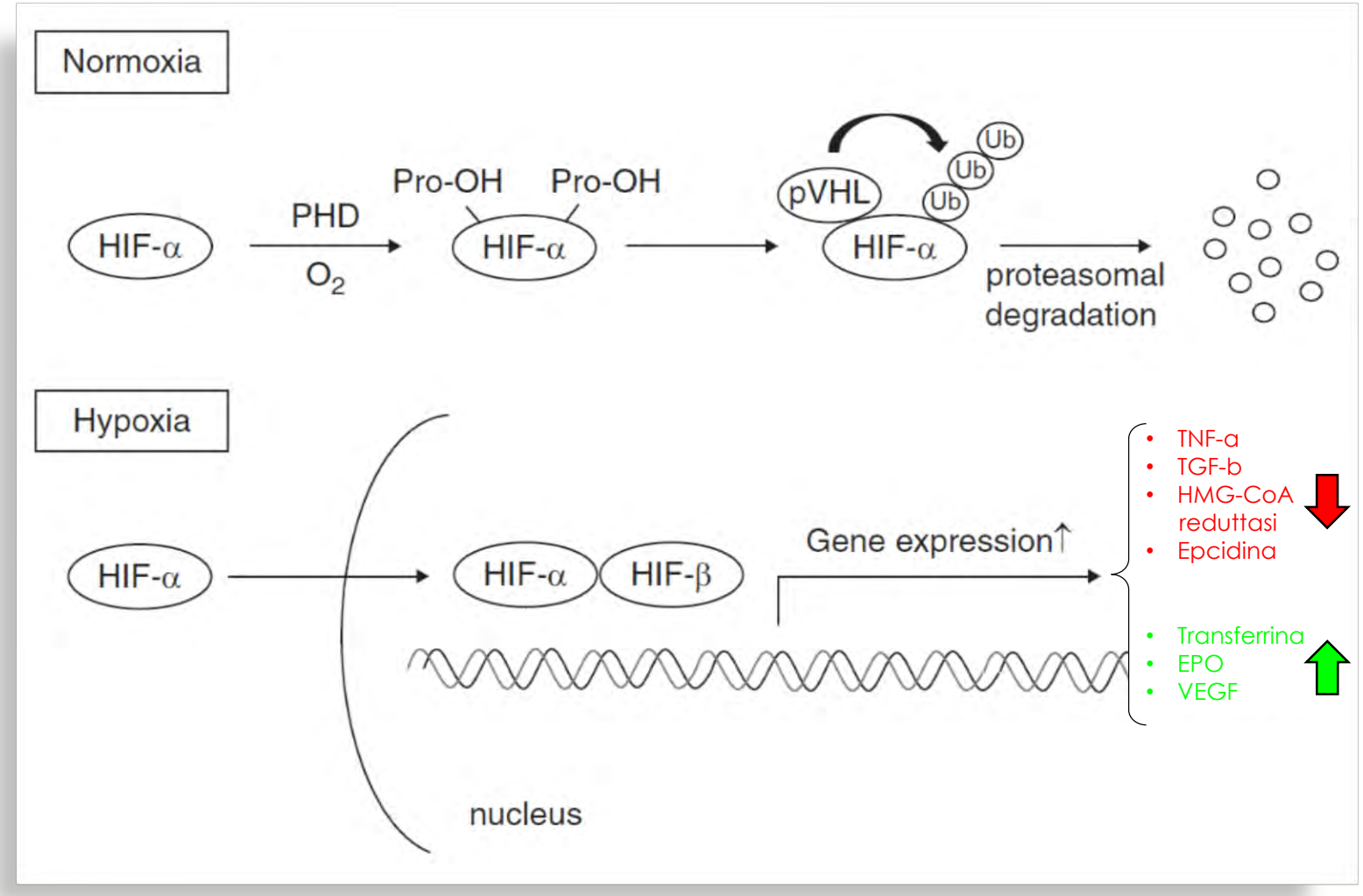
Prolyl-hydroxylase domain–containing protein regulates the stability of hypoxia-inducible factor according to the oxygen availability. Under normoxic conditions, hypoxia-inducible factor-a (HIF-a) is hydroxylated by prolyl-hydroxylase domain (PHD) proteins. Hydroxylated HIF-a is recognized by the von Hippel–Lindau- E3 ubiquitin ligase complex, resulting in HIF-a ubiquitination and subsequent proteasomal degradation.



Sugahara M, et al. Kidney360, 2020

Prolyl-hydroxylase domain–containing protein regulates the stability of hypoxia-inducible factor according to the oxygen availability. Under normoxic conditions, hypoxia-inducible factor-a (HIF-a) is hydroxylated by prolyl-hydroxylase domain (PHD) proteins. Hydroxylated HIF-a is recognized by the von Hippel–Lindau- E3 ubiquitin ligase complex, resulting in HIF-a ubiquitination and subsequent proteasomal degradation.

Under hypoxic conditions, hydroxylation of HIF-a is inhibited, allowing translocation to the nucleus where it dimerizes with HIF-b and binds to the hypoxia-response element, inducing transcription of target genes. O2, oxygen; Pro-OH, hydroxylated proline residue; pVHL, von Hippel-Lindau protein; Ub, ubiquitin.



Sugahara M, et al. Kidney360, 2020

Clinical Kidney Journal

Efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in patients with chronic kidney disease: meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials

Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHIs) are new agents for anaemia of CKD (aCKD). Efficacy and safety of HIF-PHIs in patients with aCKD were evaluated by meta-analysis and meta-regression.

Methods

Search:
- PubMed, SCOPUS and ISI
- Web of Science databases

RCT:
- Phase-3 RCTs in adults with aCKD
- HIF-PHIs vs. ESA

Outcomes:
- Hb, iron parameters and IV iron dose
- Clinical outcomes

Results

Results: 26 RCTs with 24,387 participants (59% in dialysis)

Efficacy (*HIF-PHIs* vs. ESA)

Hemoglobin (Hb)
- ΔHb from BL 0.10 g/dL (0.02–0.17)
- Hb target OR 1.04, (95% CI 0.88–1.22)

Iron parameters
- Decline of hepcidin and ferritin
- Increase of serum iron and TIBC
- No change in TSAT

Safety (*HIF-PHIs* vs. ESA)

Rate ratio of cancer risk
0.93, 95% CI: 0.76–1.13

Rate ratio of MACE
1.00, 95% CI: 0.94–1.07

Rate ratio of AVF thrombosis
1.00, 95% CI: 0.94–1.07

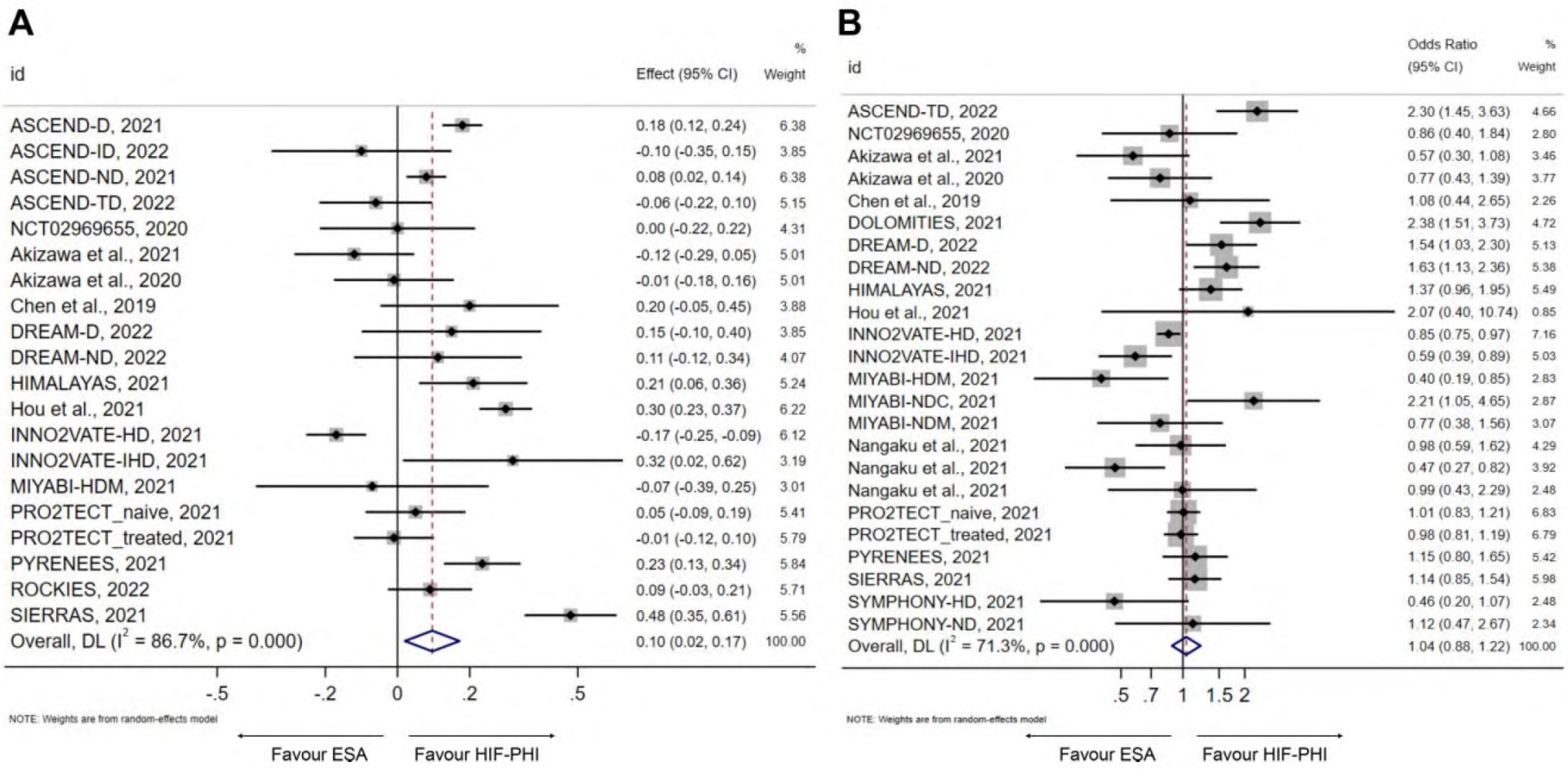
Rate ratio of all-cause death
1.02, 95% CI: 0.95–1.09

Conclusion: HIF-PHIs are effective in correcting anaemia in comparison with ESA therapy with a significant impact on iron metabolism. No safety signals emerge with use of HIF-PHIs.

Minutolo, R., et al.
Clinical Kidney Journal (2023)
roberto.minutolo@unicampania.it
@CKJsocial

Study year [ref]	ESA treated	Active drug	Control	Duration (months)	Active arm (N)	Control arm (N)	Mean age (years)	Females (%)	DM (%)	Iron replete (%)	Risk of bias
Non-dialysis patients											
DOLOMITES 2021 [33]	Treated	Roxadustat	Darbepoetin	104	323	293	66.3	55.6	33.6	54.2	Low
Akizawa 2021 [34]	Treated	Roxadustat	Darbepoetin	24	131	131	69.9	39.7	51.9	51.5	Low
MIYABI-NDM 2021 [35]	Treated	Molidustat	Darbepoetin	52	82	82	70.7	39.6	31.1		Low
MIYABI-NDC 2021 [36]	Naïve	Molidustat	Darbepoetin	52	82	80	71.7	38.3	34.6		Low
ASCEND-ND 2021 [37]	Mixed	Daprodustat	Darbepoetin	148	1937	1935	67.0	56.1	56.7	100	Low
Nangaku 2021 [38]	Mixed	Daprodustat	CERA	52	149	150	70.0	37.7	45	100	Low
DREAM-ND 2022 [39]	Naïve	Desidustat	Darbepoetin	24	294	294	52.8	49.7	48.5	100	Low
SYMPHONY ND 2021 [40]	Mixed	Enarodustat	Darbepoetin	24	97	96	69.7	44	32.1		Low
Nangaku 2021 [41]	Mixed	Vadadustat	Darbepoetin	52	151	153	72.0	51.3	39.1	100	Low
PROT2TECT 2021 [42]	Mixed	Vadadustat	Darbepoetin	168	1741	1735	66.5	55.7	63.7	100	Low
Dialysis patients											
HIMALAYAS 2021 [43]	Naïve	Roxadustat	Epoetin	52	522	521	54.1	40.9	39.2	77.9	Low
SIERRAS, 2021 [44]	Treated	Roxadustat	Epoetin	52	370	371	58.0	45.7	68	97.6	Low
PYRENEES 2021 [45]	Treated	Roxadustat	Epoetin	104	414	420	61.4	42.4	28.4	86.6	Low
ROCKIES 2022 [46]	Treated	Roxadustat	Epoetin	164	1051	1055	54.0	40.6	40.1	100	Low
Akizawa 2020 [47]	Treated	Roxadustat	Darbepoetin	24	151	150	64.8	30.9	35.9	30.6	Low
Chen 2019 [48]	Treated	Roxadustat	Epoetin	27	204	100	48.7	39.5	15.5		Low
Hou 2022 [49]	Mixed	Roxadustat	Epoetin	24	86	43	48.1	44.2	16	76.7	Low
MIYABI-HDM 2021 [50]	Treated	Molidustat	Darbepoetin	52	153	76	65.7	38.9	31.4	100	Low
ASCEND-D 2021 [51]	Treated	Daprodustat	Epoetin	148	1487	1477	58.0	42.7	41.6	100	Low
ASCEND-ID 2022 [52]	Treated	Daprodustat	Darbepoetin	52	157	155	54.0	37.8	44.9	100	Low
NCT02969655 2020 [53]	Treated	Daprodustat	Darbepoetin	52	136	135	64.0	33.6	39.9		Low
ASCEND-TD 2022 [54]	Treated	Daprodustat	Epoetin	52	270	137	59.0	43	39	100	Low
DREAM-D 2022 [55]	Treated	Desidustat	Epoetin	24	196	196	51.0	31.4	35.96	100	Low
SYMPHONY HD 2021 [56]	Treated	Enarodustat	Darbepoetin	24	86	86	64.0	29.1	39	50.0	Low
INNO2VATE 2021 [57]	Treated	Vadadustat	Darbepoetin	116	1958	1965	58.0	43.6	55.3	100	Low
Nangaku 2021 [58]	Treated	Vadadustat	Darbepoetin	52	162	161	65.5	34.1	26		Low

Minutolo R, et al. Clinical Kidney Journal , 2023, vol. 17, no. 1, 1–13

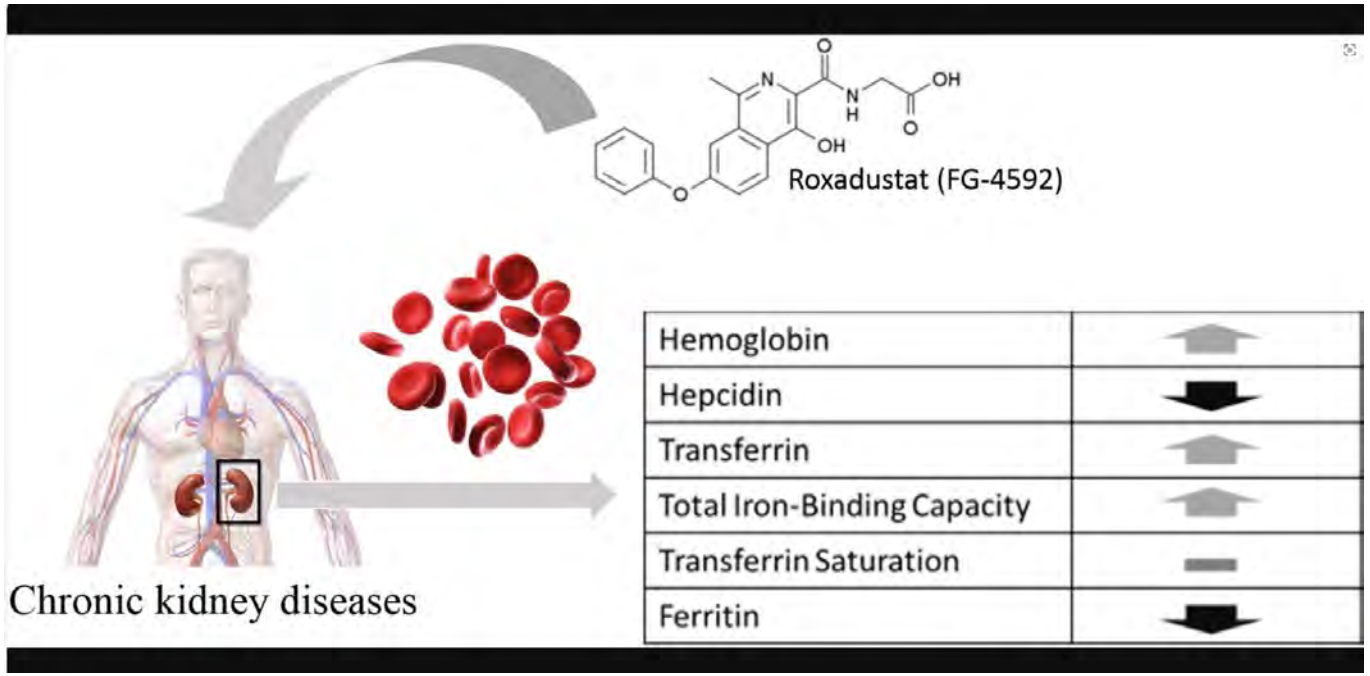


Random effect meta-analysis of unstandardized mean difference in change of Hb levels from baseline(**A**) and Hb target achievement(**B**) between HIF-PHI and ESA comparator.

In conclusion, this meta-analysis provides evidence that Hb change obtained with HIF-PHIs at the doses selected for the comparisons is slightly but significantly higher in comparison with standard therapy with ESA. The difference becomes more evident in younger patients and when the new drugs are com- pared with short-acting ESA. Overall, an improvement of iron metabolism becomes evident with HIF-PHIs as compared with ESA even though no substantial differences in anaemia correc- tion emerge among the various HIF-PHIs. Finally, the present meta-analysis also demonstrates that the risk of major adverse events with HIF-PHIs is similar to that estimated with ESA ther- apy. Long-term surveillance from post-marketing data are, how- ever, of fundamental importance to definitely confirm the lack of safety signals.

In Italia, l'unica molecola attualmente disponibile è il **ROXADUSTAT**

- compresse da 20, 50, 70, 100 e 150 mg
- somministrazione orale tre volte/w, in giorni non consecutivi
- somministrazione non vincolata all'assunzione di cibo ma a distanza di almeno un'ora dai chelanti del fosforo (calcio acetato, sevelamer carbonato)



Liu J, et al. Pharmacol Res. 2020 May;155:104747.

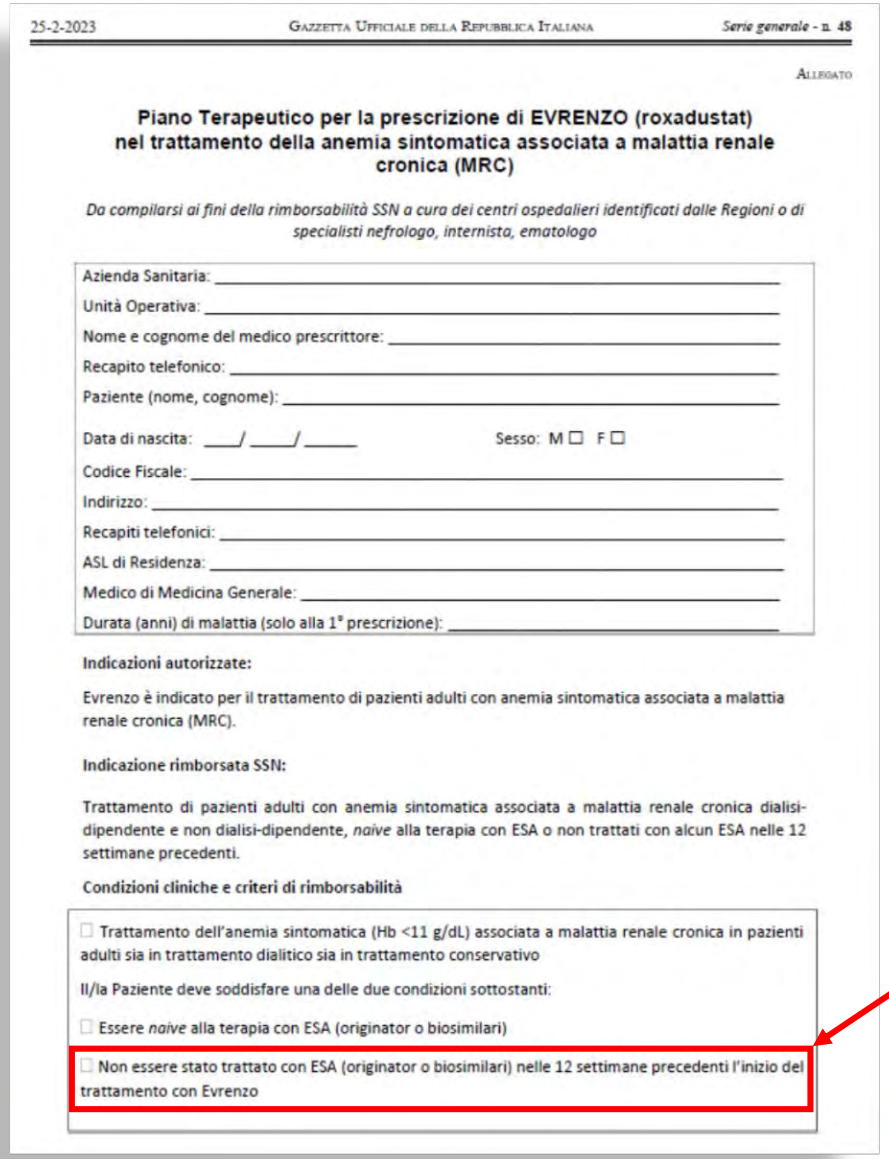
POSOLOGIA

- ✓ La dose appropriata di roxadustat deve essere assunta per via orale tre volte alla settimana e non in giorni consecutivi (compresse da 20, 50, 70, 100 e 150 mg).
- ✓ La dose deve essere personalizzata per raggiungere e mantenere i livelli desiderati di Hb di 10-12 g/dL.
- ✓ Il trattamento con roxadustat non deve essere continuato oltre le 24 settimane di terapia se non si ottiene un aumento clinicamente significativo dei livelli di Hb. Prima di riprendere la somministrazione di roxadustat, è necessario indagare e trattare le cause alternative di una risposta inadeguata.

DOSE INIZIALE ALL'AVVIO DEL TRATTAMENTO

Prima di iniziare il trattamento devono essere assicurate adeguate riserve di ferro.

1. *Pazienti non attualmente in trattamento con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):* per i pazienti che iniziano il trattamento per l'anemia non precedentemente trattati con un ESA, la dose iniziale raccomandata di roxadustat è di 70 mg tre volte alla settimana nei soggetti di peso inferiore a 100 kg e di 100 mg tre volte alla settimana nei soggetti di peso pari o superiore a 100 kg.
2. *Pazienti che passano da un ESA a roxadustat:* i pazienti attualmente in trattamento con un ESA possono passare a roxadustat. Tuttavia, la conversione di pazienti in dialisi altrimenti stabili grazie al trattamento con un ESA deve essere presa in considerazione solo in presenza di un valido motivo clinico



25-2-2023 GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA Serie generale - n. 48

ALLEGATO

Piano Terapeutico per la prescrizione di EVRENZO (roxadustat) nel trattamento della anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (MRC)

Da compilarsi ai fini della rimborsabilità SSN a cura dei centri ospedalieri identificati dalle Regioni o di specialisti nefrologo, internista, ematologo

Azienda Sanitaria: _____
Unità Operativa: _____
Nome e cognome del medico prescrittore: _____
Recapito telefonico: _____
Paziente (nome, cognome): _____
Data di nascita: ___/___/_____ Sesso: M ☐ F ☐
Codice Fiscale: _____
Indirizzo: _____
Recapiti telefonici: _____
ASL di Residenza: _____
Medico di Medicina Generale: _____
Durata (anni) di malattia (solo alla 1° prescrizione): _____

Indicazioni autorizzate:

Evrenzo è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (MRC).

Indicazione rimborsata SSN:

Trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica dialisi-dipendente e non dialisi-dipendente, *naive* alla terapia con ESA o non trattati con alcun ESA nelle 12 settimane precedenti.

Condizioni cliniche e criteri di rimborsabilità

☐ Trattamento dell'anemia sintomatica (Hb <11 g/dL) associata a malattia renale cronica in pazienti adulti sia in trattamento dialitico sia in trattamento conservativo

Il/la Paziente deve soddisfare una delle due condizioni sottostanti:

☐ Essere *naive* alla terapia con ESA (originator o biosimilari)

☐ Non essere stato trattato con ESA (originator o biosimilari) nelle 12 settimane precedenti l'inizio del trattamento con Evrenzo

DOSE INIZIALE ALL'AVVIO DEL TRATTAMENTO

Prima di iniziare il trattamento devono essere assicurate adeguate riserve di ferro.

1. *Pazienti non attualmente in trattamento con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):* per i pazienti che iniziano il trattamento per l'anemia non precedentemente trattati con un ESA, la dose iniziale raccomandata di roxadustat è di 70 mg tre volte alla settimana nei soggetti di peso inferiore a 100 kg e di 100 mg tre volte alla settimana nei soggetti di peso pari o superiore a 100 kg.
2. *Pazienti che passano da un ESA a roxadustat:* i pazienti attualmente in trattamento con un ESA possono passare a roxadustat. Tuttavia, la conversione di pazienti in dialisi altrimenti stabili grazie al trattamento con un ESA deve essere presa in considerazione solo in presenza di un valido motivo clinico

Tabella 3. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Categoria di frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Sepsi
Patologie endocrine	Non nota	Ipotiroidismo secondario
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperkaliemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Crisi convulsive, cefalea
Patologie vascolari	Molto comune	Ipertensione, trombosi dell'accesso vascolare (TAV)[1]
	Comune	Trombosi venosa profonda (TVP)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, diarrea
	Comune	Stipsi, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Dermatite Esfoliativa Generalizzata (DEG)
Patologie epatobiliari	Non comune	Iperbilirubinemia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Embolia polmonare
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema periferico
Esami diagnostici	Non nota	Ormone tireostimolante (TSH) ematico diminuito

[1]Questa reazione avversa è associata a pazienti con MRC in dialisi durante il trattamento con roxadustat.

Agenzia Italiana del Farmaco

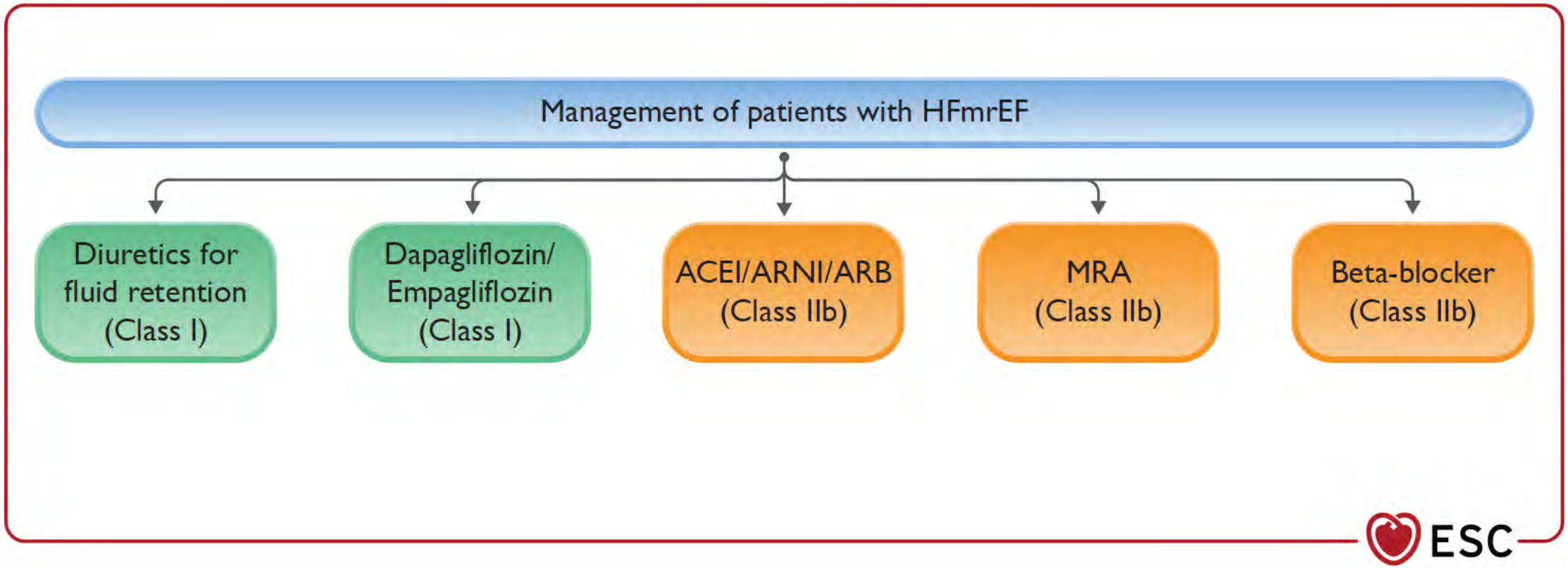
Comorbilità associate alla CKD:

- Ipertensione arteriosa
- Anomalie del metabolismo calcio-fosforo
- Alterazioni dell'assetto lipidico
- Anemia
- Iperuricemia
- Disturbi idro-elettrolitici e dell'equilibrio acido-base
- Proteinuria

Diario clinico | Terapia domiciliare | Schemi terapeutici | Diario compatto | Info

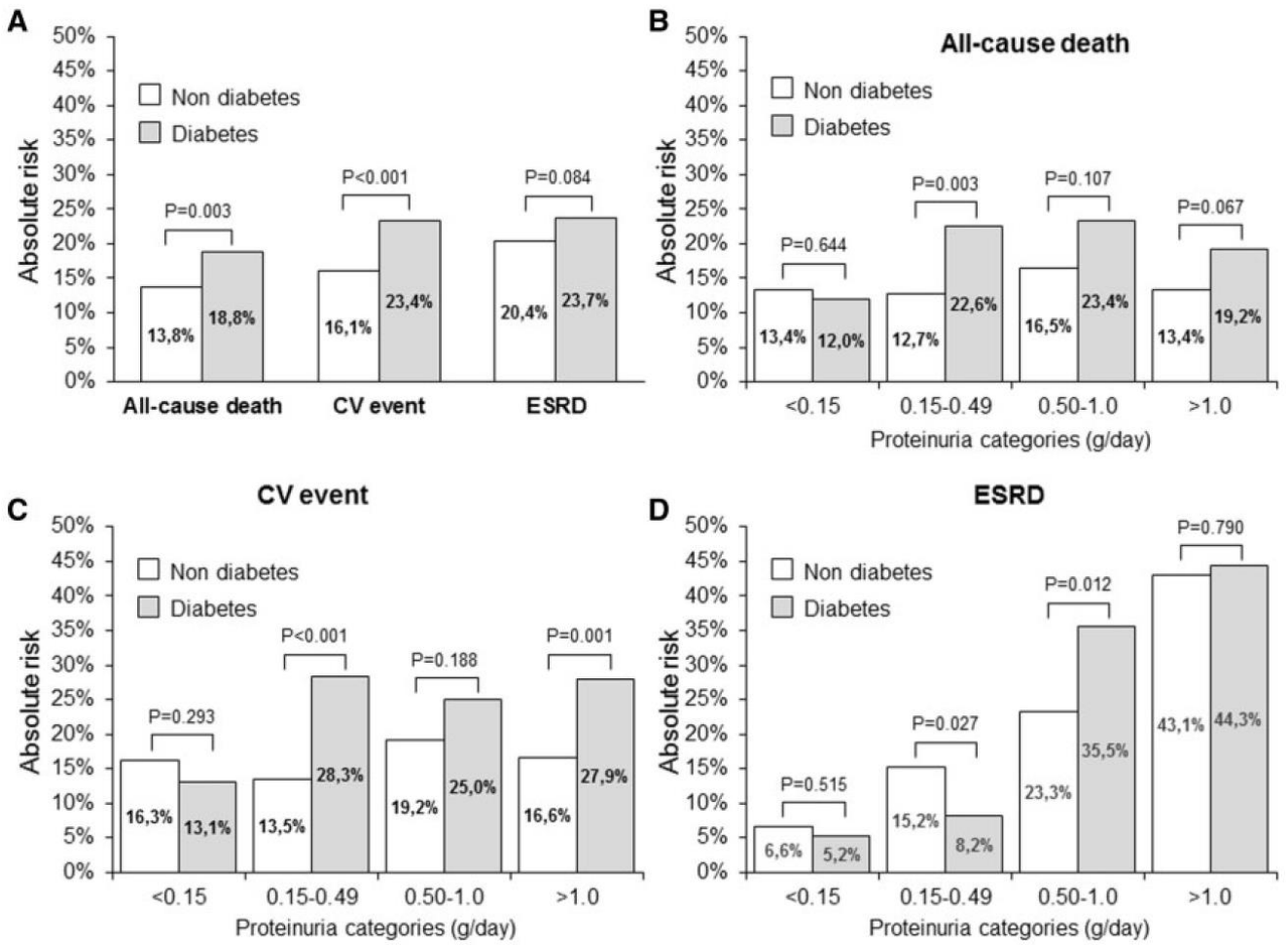
Terapia domiciliare

	Farmaco ↓	Classe ↓		Dose			Tipo	Per	Note
	Allopurinolo Molteni * 30cpr300m			1/2			cp	/die	ore 20
	Bisoprololo Eg * 28cpr Riv 5mgbl			1			cp	/die	ore 8
	Coumadin * 30cpr 5mg			*			cp	/die	
	Dibase * Os Soluz 2,5ml 25000ui			1			f os	al mese	
	Eskim * 20cps Molli 1000mg [13]			1			cps	2/die	a pranzo e cena
C	Ezetrol * 30cpr 10mg			1			cp	/die	ore 20
	Ferrograd * 40cpr 105mg R.p.			1			cp	a cicli	ore 12 i primi 10 giorni del mese
	Folina * 20cps 5mg [10]			1			cps	/die	ore 12 fino alla prossima visita
	Humalog * Sc 1fl 10ml 100u/ml			2	5		f	/die	colazione e pranzo
	Lasix * 30cpr 25mg			2		2	cp	/die	ore 12-ore 18
	Luvion * 40cpr 50mg			1			cp	/die	ore 8
	Lyrica * 14cps 25mg [04]			1			cps	/die	ore 20
	Torvast * 10cpr 20mg [13]			1			cp	/die	ore 20
	Toujeo * 300u/ml Sol Iniet In Penna			40			U	/die	dopo cena



Management of patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction. ACE-I: angiotensin-converting enzyme inhibitor. ARB: angiotensin receptor blocker. ARNI: angiotensin receptor–neprilysin inhibitor. HFmrEF: heart failure with mildly reduced ejection fraction. MRA: mineralo-corticoid receptor antagonist.

McDonagh TA, et al. European Heart Journal (2023) 44, 3627–3639



Absolute risks for all-cause death, fatal and non-fatal CV events and ESRD in diabetic (grey bars) and non-diabetic (white bars) CKD patients (A) overall and (B–D) by proteinuria level.

Conclusions. *We provide evidence that patients with non-proteinuric DM-CKD are not exposed to higher cardiorenal risk. In contrast, in the presence of moderate proteinuria and diabetes per se is associated with a higher risk of mortality and CV events, whereas the entity of abnormal proteinuria modulates ESRD risk independent of diabetes.*

Minutolo R, et al. Nephrol Dial Transplant. 2018 Nov 1;33(11):1942-1949.

Studio	Popolazione	Tipo di intervento	Endpoint	Riduzione del rischio renale connesso all'albuminuria
RENAAL[7]	Nefropatia in DMT2	Losartan vs placebo	Raddoppio creatinina, ESRD o morte	Nei primi 6 mesi per ogni dimezzamento dell'albuminuria si aveva una riduzione del 50% del rischio di ESRD
IDNT[8]	Nefropatia in DMT2	Irbesartan vs amlodipina vs placebo	Raddoppio creatinina, ESRD	Nei primi 12 mesi per ogni dimezzamento dell'albuminuria si aveva una riduzione del 56% del rischio di endpoint
AASK[9]	Nefrosclerosi ipertensiva	Ramipril vs metoprololo	ESRD	Nei primi 6 mesi per ogni dimezzamento dell'albuminuria si aveva una riduzione significativa del 53% del rischio di ESRD
ROAD[10]	Nefropatia - IgA	Losartan o benazepril	Raddoppio creatinina, ESRD o morte	Il rischio era 80% minore fra i soggetti che avevano avuto una riduzione della proteinuria >50% vs riduzione <25%
REIN[11]	Nefropatia non diabetica	Ramipril vs placebo	Declino dell'eGFR	Declino dell'eGFR minore nei pazienti con riduzione della proteinuria al terzo mese (-0.28 vs -0.54 ml/min/1.73 m^2)
IRMA-2[12]	Microalbuminuria in DMT2	Irbesartan vs placebo	Declino dell'eGFR	Declino dell'eGFR (ml/min/1.73 m^2) di 1.1 per riduzione >50% dell'albuminuria vs 2.6 per aumento dell'albuminuria >34%
ONTARGET[13]	Alto rischio cardiovascolare	Ramipril vs telmisartan vs ramipril e telmisartan	Raddoppio creatinina, ESRD	Diminuzione di 2 volte dell'albuminuria associata a una riduzione relativa del rischio renale del 27% vs nessun cambiamento nell'albuminuria
MDRD[14]	Nefropatia non diabetica	Restrizione proteica vs dieta libera	Declino dell'eGFR	Iniziale riduzione della proteinuria pari a 1.0 g/die associata a minore riduzione del GFR (0.9 ml/min/anno) durante successivo follow-up
SONAR[15]	Nefropatia diabetica	Atrasentan vs placebo	ESRD, raddoppio creatinina, morte renale	L'effetto anti-albuminurico era del 51.8% con riduzione dell'endpoint del 35%
CREDENCE[16]	Nefropatia diabetica	Canagliflozin vs placebo	ESRD, raddoppio creatinina, morte renale	L'albuminuria si riduceva di un valore mediano di 300 mg/g con rischio di sviluppare l'endpoint primario del 30%

Associazione tra variazione dell'albuminuria nel breve termine e successivo effetto nefroprotettivo nei principali studi controllati randomizzati.

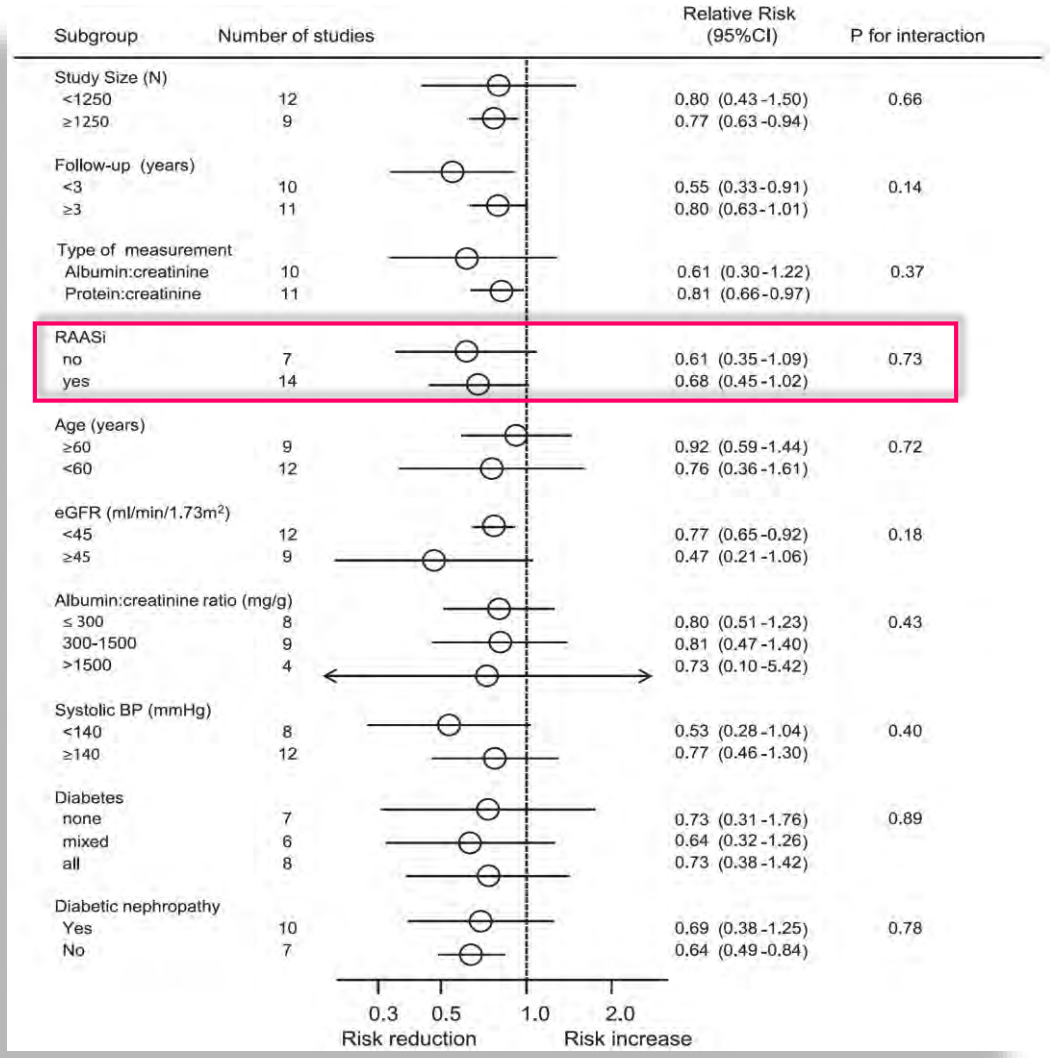
De Nicola L, et al. G Ital Cardiol 2019;20(10):552-558

META-ANALYSIS www.jasn.org

Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis

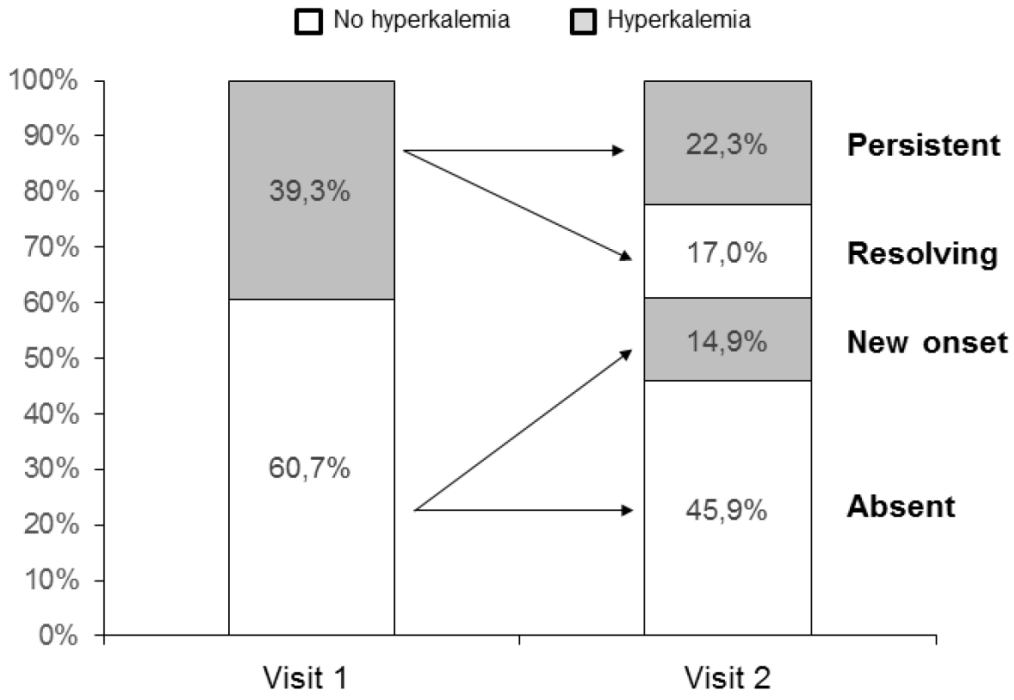
…in particolare, una riduzione del 30% della proteinuria entro i primi 6 mesi dall'inizio del trattamento con RAASI si associa ad una riduzione significativa del rischio di eventi renali e cardiovascolari.

Questa metanalisi ha riunificato il concetto che i farmaci antiproteinurici, tra cui gli inibitori del sistemarenina-angiotensina-aldosterone, riducono il rischio di malattia renale terminale.



Heerspink HJ, et al. J Am Soc Nephrol. 2015 Aug;26(8):2055-64.

- 2443 pazienti
- 46 ambulatori di nefrologia
- eGFR 35±17 ml/min
- RAASi nel 79% dei pazienti
- La prevalenza di iperkaliemia era del 39% alla visita 1 e del 37% alla visita 2. L'iperpotassiemia era di grado lieve-moderato nella maggior parte dei casi (sK >6 mmol/l in meno del 4% ad ogni visita). Esaminando le due visite ad 1 anno di intervallo l'iperpotassiemia era assente nel 46%, risolta nel 17%, di nuova insorgenza nel 15% e persistente nel 22%.

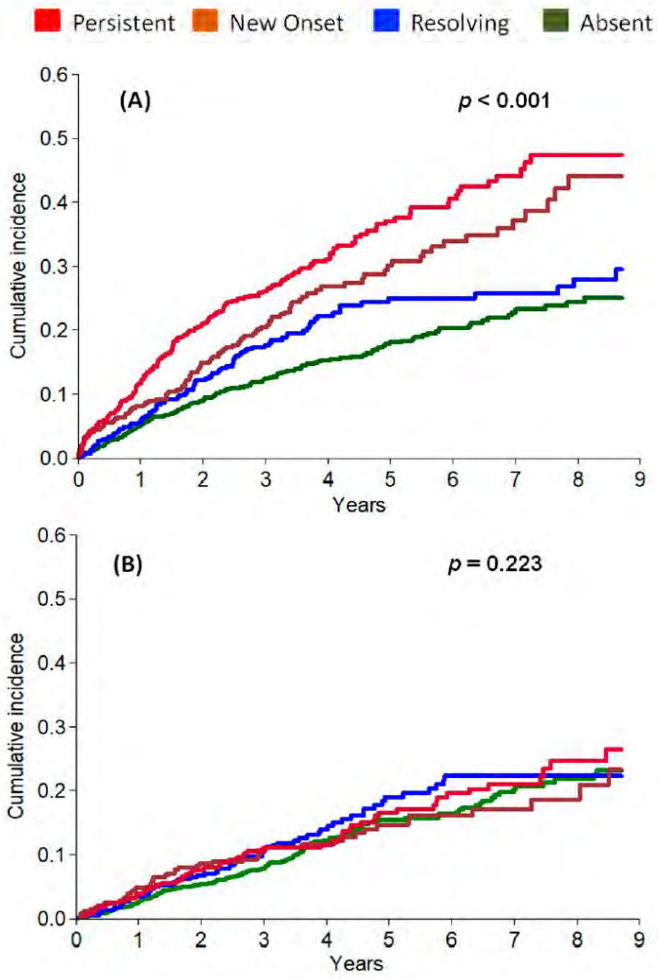


Changes of hyperkalemia status (serum K+ ≥5.0 mEq/L) over the two study visits with dependent categorization of the four subgroups of patient.

Provenzano M, et al. J Clin Med. 2018 Dec 1;7(12):499.

Ad un follow-up mediano di 3.6 anni, l'analisi multivariata rivelava che i soggetti con iperpotassiemia di nuova insorgenza o persistente avevano un rischio aumentato di ingresso in dialisi di circa il 30%, con un rischio 50% superiore nei pazienti che a causa dell'iperpotassiemia non avevano potuto iniziare o avevano sospeso i RAASI.

La mortalità da tutte le cause non risultava aumentata; questo dato non era sorprendente in quanto i Nefrologi iniziano spesso il trattamento dialitico a causa di iperpotassiemia proprio per evitare la morte del paziente.

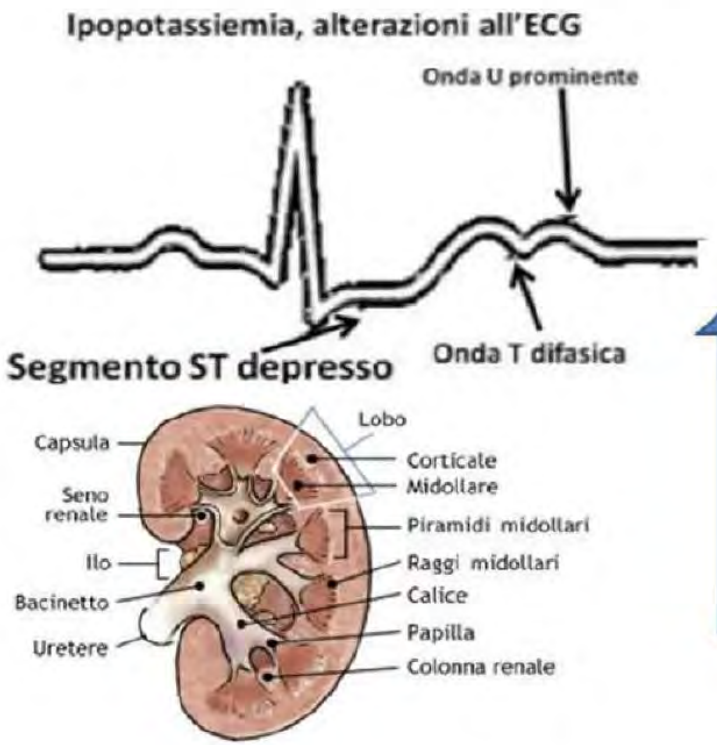


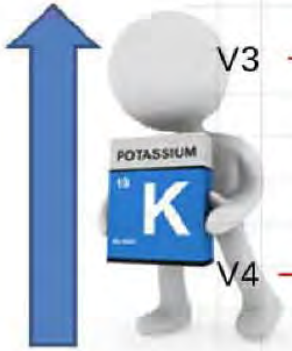
Cumulative incidence after visit 2 of ESKD (**A**) and all-cause death before ESKD (**B**), by competing risk analysis, by hyperkalaemia category.

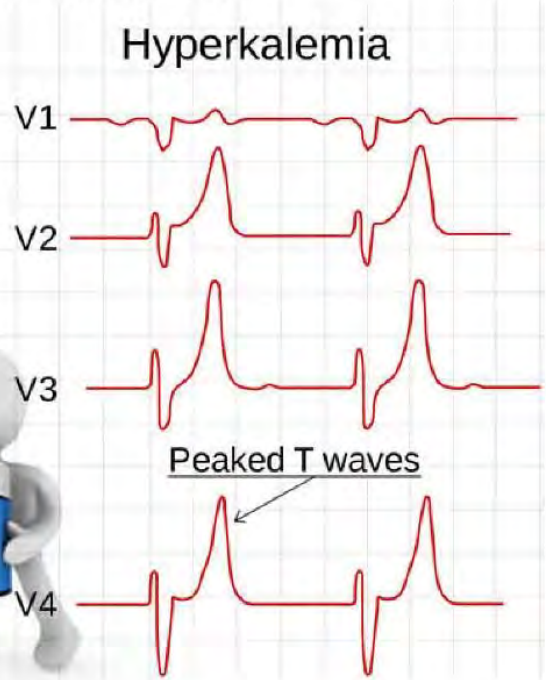
Provenzano M, et al. J Clin Med. 2018 Dec 1;7(12):499.

IPERPOTASSIEMIA

Potassio alto= onda T difasica







sK ≤5.0: Consigli dietetici per limitare introito eccessivo di potassio

sK >5.0 Intensificare i controlli di sK
Trattare acidosi
Trattare iperglicemia
Eliminare farmaci non-RAASI

sK >5.5 Ridurre dose RAASI
Rinforzare consigli dietetici
Ottimizzare furosemide
Chelanti del Kv

sK >6.0 Sospendere RAASI

sK >6.5 Terapia e.v.:
Bicarbonato di sodio
Insulina + Glucosio
Calcio gluconato

sK >7.5 Dialisi
Extracorporea o Peritoneale

Approccio nefrologico "step by step" all'iperpotassiemia nel paziente con malattia renale cronica. Kv, canali voltaggio-dipendenti del potassio; RAASI, inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone; sK, potassio sierico.

K^+ 4.5-5 mEq/L

- Massimizzare dosaggio RAASI
- Stretto monitoraggio del K^+

K^+ > 5 mEq/L

- Non iniziare RAASI
- Ridurre/Interrompere RAASI
- Iniziare un chelante del K^+
- Stretto monitoraggio K^+

K^+ > 5-≤ 6.5 mEq/L
RAASI Dosaggio non massimale

- Iniziare un chelante del K^+
- Quando K^+< 5 mEq/L
- Iniziare/incrementare dosaggio RAASI
- Stretto monitoraggio K^+
- Proseguire chelante del K^+*

K^+ > 5-≤ 6.5 mEq/L
RAASI Dosaggio massimale

- Iniziare un chelante del K^+
- Stretto monitoraggio K^+
- Proseguire chelante del K^+*

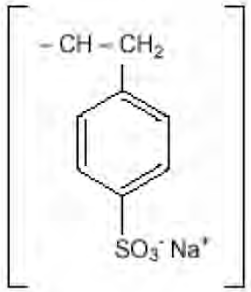
K^+ > 6.5 mEq/L

- Discontinuare RAASI
- Quando K^+ > 5 mEq/L iniziare un chelante del K^+ prima possibile
- Stretto monitoraggio K^+

Gestione dell'iperpotassiemia nei pazienti in terapia (o con indicazione alla terapia) con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASI) secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia.

De Nicola L, et al. G Ital Cardiol 2019;20(10):552-558

1956



Kayexalate® (sodio polistirene solfonato, SPS): resina a scambio ionico = polimero non solubile attivati da gruppi reattivi carbossilici o solfonici. Quando la resina è posta in una soluzione salina i cationi a loro legati si scambiano con cationi liberi presenti nella soluzione. Ad esempio, durante il passaggio del sodio polistirene solfonato attraverso l'intestino (*somministrazione orale*) oppure durante la ritenzione del farmaco a livello del colon (*somministrazione tramite clistere*) gli ioni sodio vengono parzialmente rilasciati e sostituiti da ioni potassio. In gran parte questo meccanismo si svolge a livello del grosso intestino.

- Già dagli anni '60 numerose segnalazioni alla FDA di gravi effetti avversi gastrointestinali, talora anche mortali, da Kayexalate®, sia in somministrazione orale che rettale. Prevalentemente *lesioni del grosso intestino*, associate al riconoscimento anatomo-patologico di cristalli di Kayexalate nel lume intestinale, necrosi della mucosa, edema e infiammazione transmurale, peseudomembrane e rilievi caratteristici di ischemia intestinale in assenza di lesioni vascolari evidenti. Nella maggioranza dei casi le lesioni interessavano cieco, colon ascendente, talvolta il trasverso e il tratto terminale dell'ileo.
- Sintomatologia addominale: dolore seguito da distensione e emorragia GI, generalmente da 3 ore dopo la prima somministrazione fino a 11-12 giorni dopo. Spesso gravità tale da richiedere l'immediato intervento chirurgico, talvolta responsabile del decesso
- Dal punto di vista patogenetico, il danno gastrointestinale da Kayexalate® non è ancora del tutto chiaro. Fattori che possono favorire la comparsa delle lesioni sono l'uremia, l'ipovolemia, l'immediato periodo post-operatorio, la vasculopatia periferica, la terapia immunosoppressiva, la preesistenza di alterazioni funzionali, strutturali e ischemiche dell'intestino. Infatti la ridotta motilità del colon aumenta il tempo di contatto del SPS con la mucosa intestinale e quindi predispone alla necrosi intestinale.
- Negli ultimi anni il SPS è stato utilizzato anche pre-caricato con calcio anziché con sodio. Anche in questo caso, sia in somministrazione orale che rettale, sono stati riportati casi di necrosi intestinale, indipendentemente dalla presenza o meno del sorbitolo.

Piano Terapeutico per la prescrizione delle specialità medicinali VELTASSA® (patiromer) e LOKELMA® (sodio zirconio ciclosilicato).

La prescrivibilità di questi medicinali è consentita ai soli medici appartenenti a centri ospedalieri o specialisti nefrologo, cardiologo, internista

CRITERI DI ELEGGIBILITÀ AL TRATTAMENTO (devono essere soddisfatti entrambi i punti 1 e 2)

1) Diagnosi: Iperkaliemia persistente (livello di potassiemia >5.5mmol/L) in pazienti con risposta insufficiente o controindicazione alle resine (calcio polistirene sulfonato/sodio polistirene sulfonato).

2) Almeno una delle seguenti condizioni (possibilità di scelta multipla):

☐ Insufficienza renale: stadio 3b-CKD in pazienti **con** concomitante terapia con RAASi

☐ Insufficienza renale: stadio 4 o 5-CKD **non in dialisi**, in pazienti **con o senza** concomitante terapia con RAASi

☐ Insufficienza renale: stadio 5-CKD **in dialisi** (solo per sodio zirconio ciclosilicato)

- ✓ Patiromer è un polimero a scambio cationico di calcio a basso peso molecolare con elevata capacita di legare il K+. Inoltre, non viene assorbito a livello sistemico e quindi non presenta biodisponibilità sistemica, è totalmente ionizzato al pH fisiologico del colon, e riduce i livelli sierici di K+ mediante un aumento dell'escrezione fecale.
- ✓ Interazioni a livello del tratto GI che possono ridurre l'assorbimento di agenti orali co-somministrati. E' consigliabile distanziare la somministrazione di più farmaci di almeno 3 ore l'una dall'altra, in particolare si raccomanda di distanziare la somministrazione di patiromer da quella di altri farmaci che contengono calcio.
- ✓ Eventi avversi di più frequente riscontro: effetti GI (stitichezza e diarrea) e disturbi elettrolitici (ipomagnesiemia).
- ✓ Indicazioni: iperpotassiemia nel contesto di malattia renale cronica, scompenso cardiaco, diabete mellito, terapia con RAASi

	Patiromer
Meccanismo d'azione	Aumenta l'escrezione fecale di K^+ Agisce legando il K^+ nel tratto gastrointestinale, principalmente nel colon
Assorbimento	Nessuno
Eliminazione	Fecale
Forma	Polvere per sospensione orale: 8.4 g/bustina 16.8 g/ bustina 25.2 g/bustina
Dose	Iniziale: 8.4 g/die per os Mantenimento: aumentare o ridurre la dose se necessario ma non superare 25.2 g/die La dose giornaliera può essere aggiustata ad intervalli di 1 settimana o di durata maggiore, con incrementi di 8.4 g Dosaggi superiori a 50.4 g/die non sono stati testati; dosaggi eccessivi possono provocare ipopotassiemia, nel qual caso devono essere ripristinati normali livelli sierici di K^+
Effetti avversi	Stitichezza (7.2%) Ipomagnesiemia (5.3%) Diarrea (4.8%) Ipopotassiemia (4.7%) Nausea (2.3%) Dolori addominali (2%) Flatulenza (2%)

Rosano GMC. G ITAL CARDIOL. VOL 22, SUPPL 1 AL N 12; 2021

Review > J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016 Sep;21(5):456-65. doi: 10.1177/1074248416629549. Epub 2016 Feb 7.

Mechanism of Action and Pharmacology of Patiromer, a Nonabsorbed Cross-Linked Polymer That Lowers Serum Potassium Concentration in Patients With Hyperkalemia

Studio di fase 1 che ha incluso 33 soggetti adulti sani. Patiromer è risultato efficace nell'aumentare l'escrezione fecale e ridurre l'escrezione urinaria di K+.

Randomized Controlled Trial > Eur Heart J. 2011 Apr;32(7):820-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq502. Epub 2011 Jan 5.

Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial

Clinical Trial > N Engl J Med. 2015 Jan 15;372(3):211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1410853. Epub 2014 Nov 21.

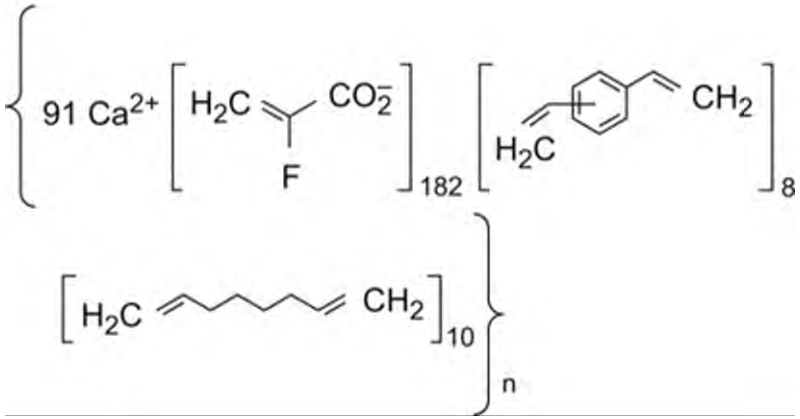
Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors

Clinical Trial > JAMA. 2015 Jul 14;314(2):151-61. doi: 10.1001/jama.2015.7446.

Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial

La sicurezza e l'efficacia di patiromer nel trattamento dell'iperK$^+$ sono state valutate nei trial clinici PEARL-HF, OPALHK e AMETHYST-DN e tutti e tre hanno dimostrato una riduzione dei livelli di K+ in pazienti con insufficienza renale, diabete mellito di tipo 2, ipertensione e/o scompenso cardiaco. I dati disponibili depongono quindi per l'efficacia di patiromer nel ridurre i livelli sierici di K+, nel prevenire gli episodi recidivanti di iperK+ e nel ridurre i tassi di sospensione del trattamento con inibitori del SRAA.

PATIROMER CALCIO SORBITOLO



Patiromer può influire su alcuni medicinali, se presi per bocca e contemporaneamente a Patiromer, quali:

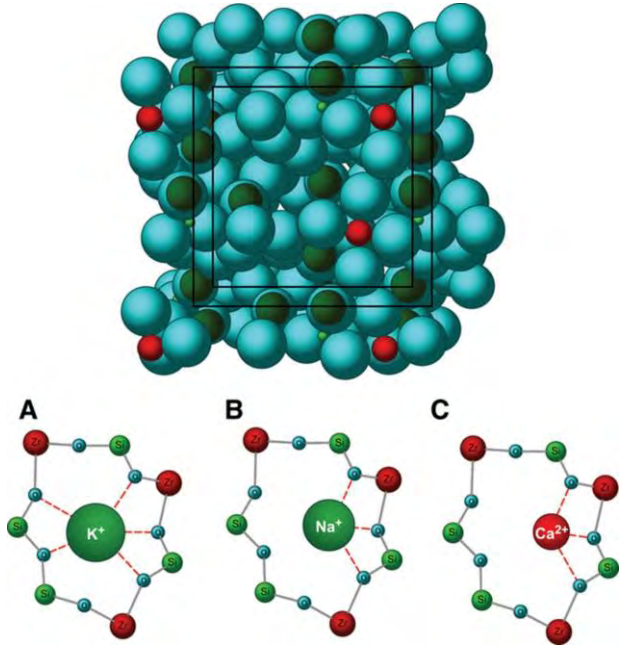
- ciprofloxacina, un medicinale per il trattamento delle infezioni batteriche
- levotiroxina, un medicinale per il trattamento del deficit dell'ormone tiroideo
- metformina, un medicinale per il trattamento del diabete
- micofenolato mofetile, un medicinale per prevenire il rigetto di un organo trapiantato da parte dell'organismo
- chinidina, un medicinale per il trattamento del ritmo cardiaco irregolare
- telmisartan, bisoprololo, carvedilolo e nebivololo, medicinali per il trattamento della pressione arteriosa alta e per problemi cardiaci.

Ciclosilicato di sodio e zirconio (SZC) è indicato per il trattamento dell'iperK+ nei pazienti adulti. Si tratta di una polvere inodore e insapore per sospensione orale da sciogliere in acqua.

- E' uno scambiatore cationico inorganico che cattura in maniera termodinamicamente favorevole gli ioni K+. Agisce sull'intero tratto GI dove si lega al K+ favorendone l'escrezione mediante lo scambio con cationi idrogeno e sodio.
- A differenza di altri chelanti del K+, SZC non è una resina ma un cristallo; a questo e dovuta l'elevata selettività per il K+ e l'elevato profilo di sicurezza.
- Tenuto conto del diametro dei pori (3-Å), ioni di dimensioni più piccole o più grandi (es. magnesio, calcio e sodio) non possono essere assorbiti.

	SZC
Meccanismo d'azione	Aumenta l'escrezione fecale di K^+ Agisce legando il K^+ già nel primo tratto gastrointestinale
Assorbimento	Nessuno
Eliminazione	Fecale
Forma	Polvere per sospensione orale solubile da miscelare con acqua: 5 g/bustina 10 g/bustina
Dose	Iniziale: 10 g tid per os per 48 h Mantenimento: 5 o 10 g/die per os La dose giornaliera può essere aggiustata con incrementi o decrementi di 5 g, con una dose minima di 5 g/die e una dose massima di 10 g/die La dose di mantenimento raccomandata è di 5-15 g/die, massimo 15 g/die solo per i pazienti dializzati
Effetti avversi	Edema (5.7%)* Ipopotassiemia (4.1%)

SODIO ZIRCONIO CICLOSILICATO



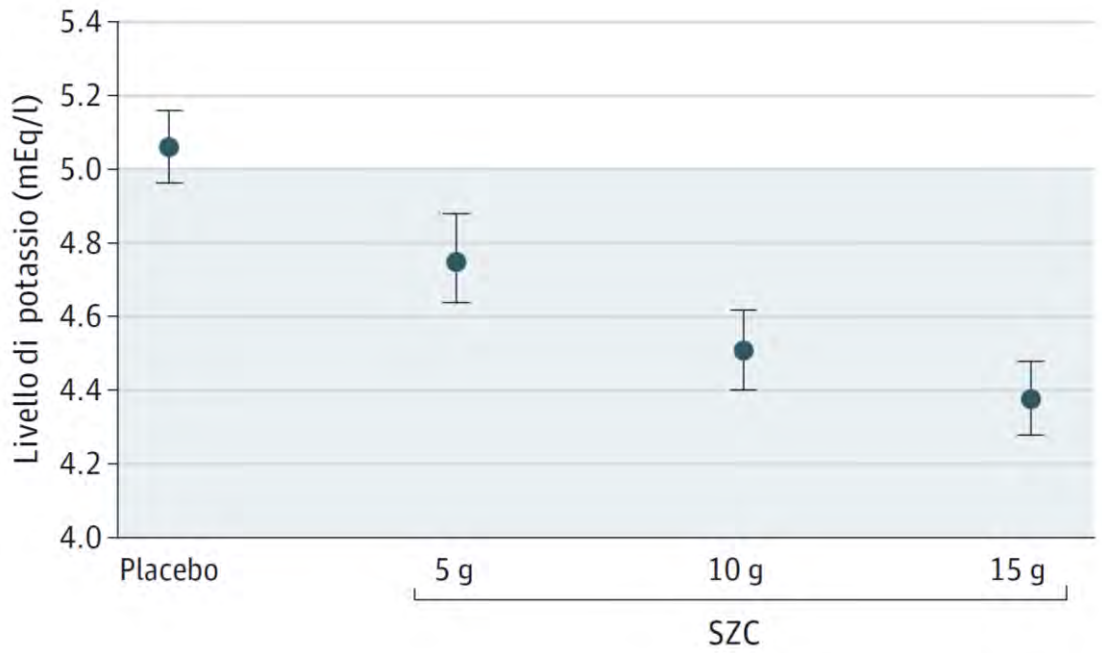
SZC è dotato di un reticolo cristallino tridimensionale composto da zirconio, silicio e ossigeno, che forma una struttura microporosa che cattura preferenzialmente ioni K+ in cambio di cationi.

Bertram Pitt. Hypertension. New Potassium Binders for the Treatment of Hyperkalemia, Volume: 66, Issue: 4, Pages: 731-738, DOI: (10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.04889)

Original Investigation

Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Potassium Lowering for 28 Days Among Outpatients With Hyperkalemia

The HARMONIZE Randomized Clinical Trial



Endpoint primario: potassio sierico medio nei giorni 8-29 della fase randomizzata nel gruppo placebo e nelle dosi da 5 g, 10 g e 15 g di ciclosilicato di zirconio.

I trial clinici hanno documento un effetto dose-dipendente di SZC sulla riduzione dei livelli di K+. Nello studio di fase 3 HARMONIZE, l'84% dei pazienti ha conseguito la normalizzazione dei livelli di K+ entro 24 h e il 98% entro 48 h dalla somministrazione di SZC. Dopo 28 giorni, i livelli di K+ erano significativamente più bassi nei pazienti randomizzati ai tre gruppi di differente dosaggio di SZC (5, 10 o 15 g) rispetto al gruppo placebo. E' stato inoltre riportato un effetto dose-dipendente, con normalizzazione dei livelli di K+ entro 48 h.

Conclusions. Among ambulatory patients with hyperkalemia, open-label administration of sodium zirconium cyclosilicate reduced serum potassium levels to the normal range within 48 hours, and in the randomized phase, compared with placebo, administration of all 3 doses of zirconium cyclosilicate resulted in lower potassium levels and a higher proportion of patients with normal potassium levels for up to 28 days.

Kosiborod M, et al. JAMA. 2014 Dec 3;312(21):2223-33. JAMA. 2015 Feb 3;313(5):526.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

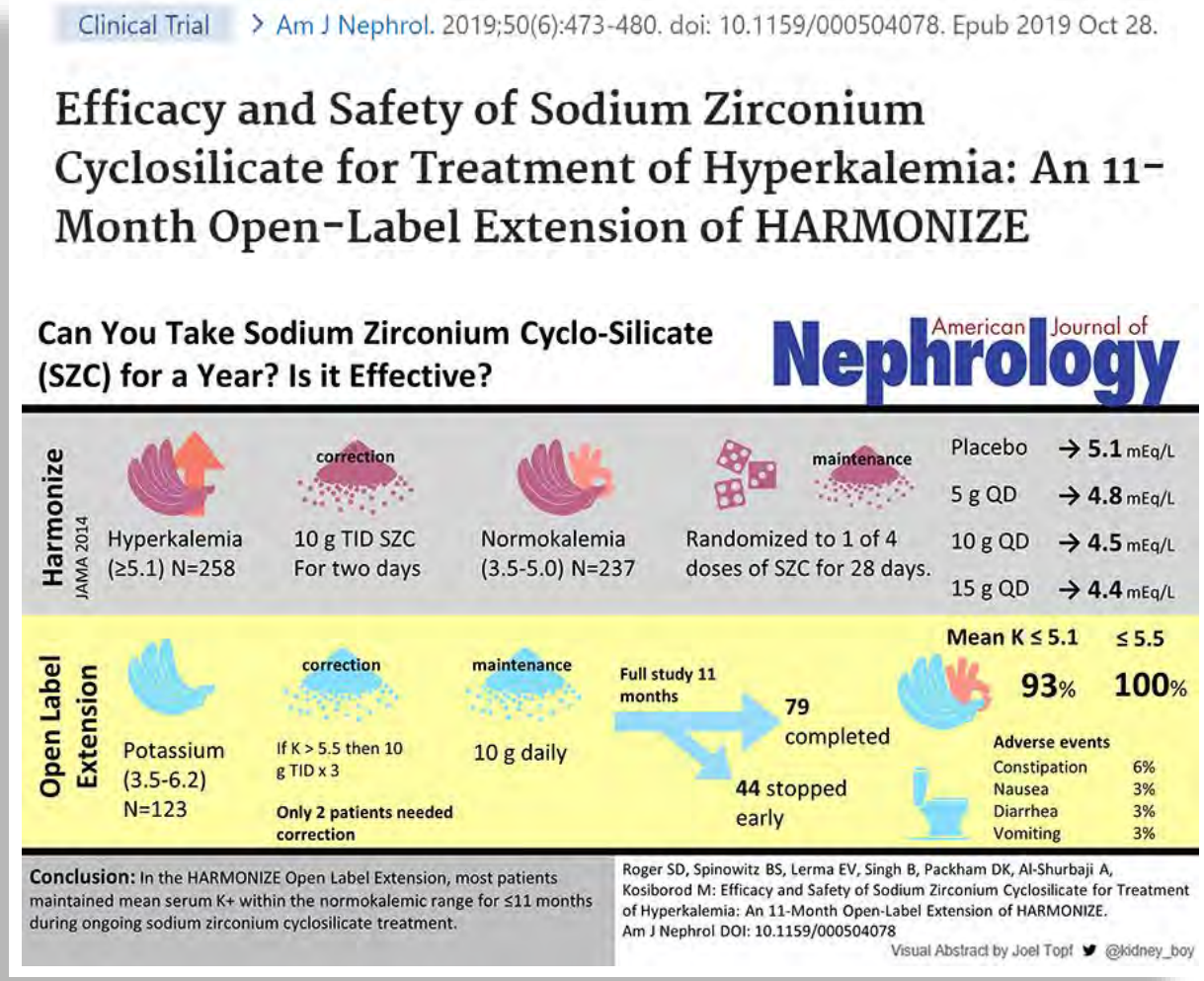
ORIGINAL ARTICLE

Sodium Zirconium Cyclosilicate in Hyperkalemia

SZC e stato inizialmente testato in uno studio di fase 3 (ZS-003) per valutare l'effetto dose-dipendente del farmaco. Lo studio multicentrico, a due fasi, in doppio cieco randomizzato e controllato verso placebo e stato condotto in **753** pazienti con iperK+ (K+ 5.0-6.5 mEq/l). Il 74.5% dei pazienti presentava una velocita di filtrazione glomerulare <60 ml/min/1.73 m2, il 60% era affetto da diabete mellito e il 40% da scompenso cardiaco. Circa il 67% era in trattamento con inibitori del SRAA. Durante la fase di correzione, i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con SZC (1.25 g, 2.5 g, 5 g o 10 g) o placebo, somministrato 3 volte al giorno per le prime 48 h. Durante la fase di correzione e stata documentata una riduzione dose-dipendente dei livelli di K+, con una differenza significativa tra i gruppi randomizzati ai quattro dosaggi di SZC e il gruppo placebo. Inoltre, e stata osservata una riduzione statisticamente significativa dei livelli di K+ pari al 14% già 1 h dopo la somministrazione della prima dose. I pazienti che avevano conseguito normali livelli di K+ (72%) sono stati successivamente assegnati a ricevere la loro dose originale di SZC o placebo e fra quelli che avevano ricevuto SZC alla dose di 5 g o 10 g i livelli di K+ si sono mantenuti normali nel corso di 3-14 giorni.

In conclusion, ZS-9, as compared with placebo, was associated with a decrease in serum potassium levels within 48 hours after administration in a cohort of ambulatory patients with baseline potassium levels of 5.0 to 6.5 mmol per liter. In patients who continued to receive ZS-9, normokalemia was maintained for 14 days.

Packham DK, et al. N Engl J Med. 2015 Jan 15;372(3):222-31.

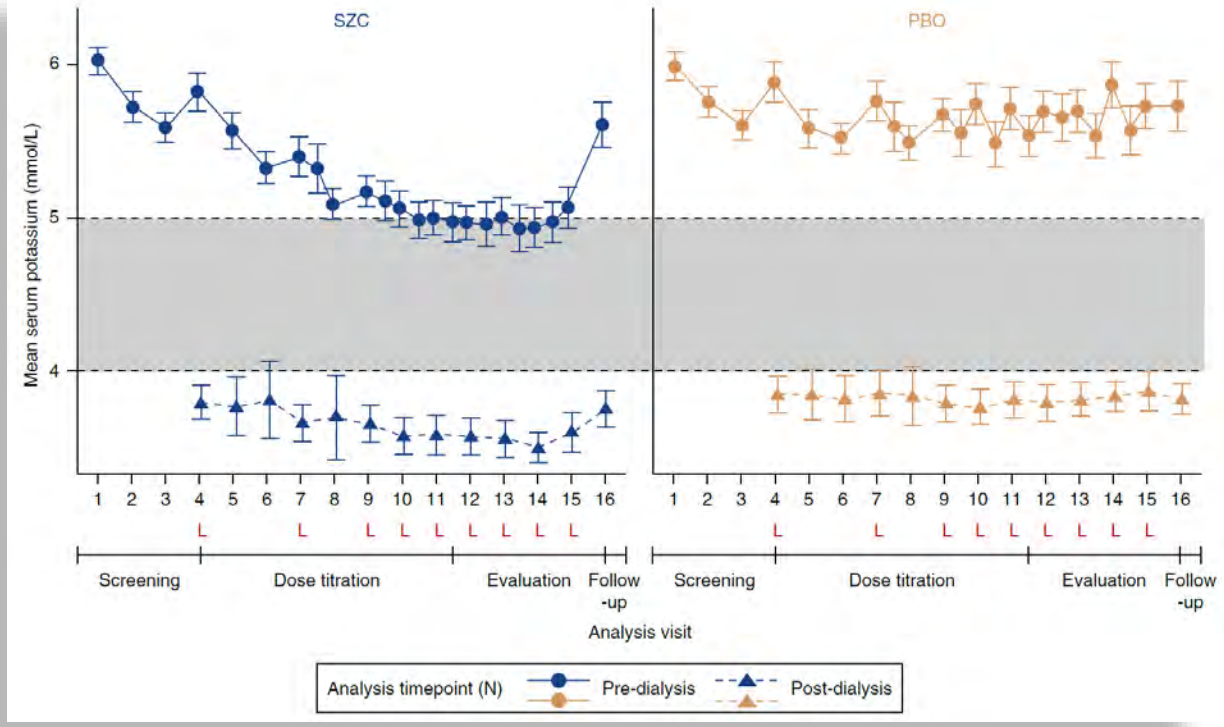


Lo studio HARMONIZE-Extension ha *dimostrato l'efficacia di SZC nel mantenere normali livelli di K+ a distanza di 11 mesi, con valori medi ≤5.1 mmol/l documentati in ben l'88% dei pazienti.* Tutti i pazienti hanno conseguito livelli sierici di K+ ≤5.5 mmol/l e livelli normali anche nella successiva fase di estensione dello studio (4.6 mmol/l, giorni 8-337). I risultati sono stati confermati nei vari sottogruppi suddivisi in base all'età e alla presenza al basale di insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco, diabete e uso di inibitori del SRAA. Alla fine del trattamento, dopo la sospensione di SZC, è stato registrato un aumento significativo dei livelli sierici di K+, stando ad indicare che l'iperK+ tende a recidivare non appena il trattamento con SZC viene interrotto. Lo studio ha anche dimostrato che il trattamento a lungo termine con SZC è ben tollerato e dotato di un eccellente profilo di sicurezza.

Roger SD, et al. Am J Nephrol. 2019;50(6):473-480.

Lo studio DIALIZE, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, ha arruolato 196 pazienti con malattia renale allo stadio terminale in dialisi stabile per almeno 3 mesi e iperK+ persistente in pre-dialisi. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con SZC 5 g/die o placebo nei giorni di non dialisi, con titolazione del dosaggio volto al mantenimento di normali livelli di K+ per 4 settimane, mediante incrementi della dose di 5 g fino a 15 g. Alla fine del periodo di aggiustamento del dosaggio, il 37%, 43% e 19% dei pazienti assumevano SZC alla dose rispettivamente di 5 g, 10 g e 15 g.

La percentuale di responder, definita come quei soggetti che hanno mantenuto un livello di K+ sierico pre-dialisi tra 4.0 e 5.0 mmol/l e stata del 41.2% nel gruppo SZC e dell'1.0% nel gruppo placebo (p<0.001).



Fishbane S, et al. J Am Soc Nephrol. 2019 Sep;30(9):1723-1733.

SODIO ZIRCONIO CICLOSILICATO.

- ✓ Non ci sono state differenze significative negli effetti collaterali gastrointestinali, cefalea e infezioni del tratto urinario nei pazienti trattati con SZC rispetto al placebo, né si sono riscontrate differenze negli effetti collaterali tra 5 mg e 10 mg del farmaco.
- ✓ L'effetto collaterale più grave è rappresentato *dall'edema*, probabilmente dovuto al rilascio e assorbimento del catione sodio per lo scambio col potassio. Questo fenomeno potrebbe rappresentare un problema per quei pazienti in IRC che manifestano scompensi cardiaci cronici.
- ✓ SZC determina una riduzione dei livelli di kaliemia già a partire da un'ora dopo la sua somministrazione con una riduzione media del potassio sierico maggiore rispetto al Patiromer, condividendo con quest'ultima resina la caratteristica di essere dose–dipendente.

PATIROMER CALCIO SORBITOLO.

- ✓ E' risultato relativamente ben tollerato e non sono state osservate differenze statisticamente significative tra il gruppo di pazienti in trattamento con Patiromer e il gruppo placebo in termini di eventi avversi, sia in totale che presi singolarmente, né si sono verificati effetti collaterali gravi all'interruzione del trattamento.
- ✓ La diminuzione del potassio sierico è dose dipendente con maggior efficacia in periodi di follow-up di 12 e 52 settimane, rendendo adatto il Patiromer alla gestione dell'iperkaliemia cronica.
- ✓ È stato riscontrato un ridotto assorbimento di altri farmaci tra cui metformina, clopidrogel, tiroxina, ciprofloxacina, metoprololo e furosemide assunti contemporaneamente alla resina, problema che può essere evitato assumendo gli altri farmaci tre ore prima o tre ore dopo il Patiromer.

Shrestha DB, et al. Curr Ther Res Clin Exp. 2021 Jul 5;95:100635.

PER CONCLUDERE…

1. AMBULATORIO MaReA:

- ✓ ottimizzare le condizioni cliniche del paziente
- ✓ informare e preparare il paziente ai trattamenti sostitutivi → Potenziale "fonte" di pazienti per la DP

2. ROXADUSTAT: approccio sostitutivo → approccio fisiologico della terapia per l'anemia

3. SODIO ZIRCONIO CICLOSILICATO & PATIROMER: gli studi clinici hanno dimostrato un effetto dose-dipendente di entrambi questi agenti sulla riduzione dei livelli di K+ che può rivelarsi utile nell'ottimizzare la terapia con inibitori del SRAA migliorando la sopravvivenza anche nei pazienti con iperK+.

GdP Dialisi Peritonale

SIN Società Italiana Nefrologia

Laboratorio itinerante di dialisi peritoneale del gruppo di progetto di dialisi peritoneale della Società Italiana di Nefrologia