

L'impatto delle nuove tecnologie sulla gestione del paziente con nefrolitiasi

A. Trinchieri

Unità Operativa di Urologia, Ospedale "A. Manzoni", Lecco



Il trattamento della nefrolitiasi si è arricchito negli ultimi venti anni di procedure non invasive o semi-invasive. Ritenete che questo abbia costituito un progresso reale nell'approccio urologico alla malattia?

Gli anni ottanta hanno rappresentato una svolta epocale nel trattamento della calcolosi reno-ureterale. Lo sviluppo delle tecniche endourologiche, cioè dell'endoscopia dell'alta via escretrice per via ascendente (ureterorenoscopia) e percutanea, insieme con l'introduzione della litotrixxia extracorporea hanno modificato in modo radicale l'approccio alla calcolosi reno-ureterale.

È stato un progresso reale?

Indubbiamente sì!

Lo provano con evidenza i corpi privi di cicatrici dei nostri pazienti, l'assenza di esiti cicatriziali delle loro urografie, i loro volti sereni e senza segni

di sofferenza poche ore dopo il termine dei trattamenti.

Chi ha vissuto l'era pre-SWL ben ricorda i fianchi e gli addomi segnati dalle cicatrici dei ripetuti interventi, le lunghe degenze e il grande timore delle recidive di chi era stato operato una o più volte.

Non esistono evidenze scientifiche che abbiano quantificato il diverso impatto sulla qualità di vita dopo interventi mini-invasivi rispetto alla chirurgia aperta, ma se rispolveriamo la letteratura (1) di quei tempi troviamo facilmente dati che dimostravano come i tempi di degenza, il consumo di analgesici e il numero di trasfusioni si fossero drasticamente ridotti con l'adozione dell'approccio mini-invasivo alla chirurgia reno-ureterale.

Oggi un calcolo pielico o giuntale di 1-1.5 cm può essere trattato con 2-3 sedute di litotrixxia extracorporea, condotte con sola somministrazione di analgesici in regime di Day Hospital, quando alla fine degli anni settanta richiedeva una lombotomia con apertura della via escretrice, anestesia generale e degenza di almeno 7 giorni.

La domanda potrebbe però avere un ulteriore o diverso significato: le nuove metodiche hanno avuto un impatto sulla storia clinica della malattia?

La risposta è allora certamente no! Già all'inizio degli anni novanta, abbiamo dimostrato che il tipo di trattamento non influisce sulla recidivanza e quindi sulla storia naturale della malattia (2). In un ulteriore studio abbiamo confermato questa osservazione in pazienti seguiti per 10 anni dopo il primo episodio litiasico (3).

Bisogna però prendere in considerazione altri due problemi: i frammenti residui e la scarsa motivazione alla profilassi

Frammenti residui

Nell'era pre-SWL la presenza di frammenti residui dopo il trattamento chirurgico era considerata un fallimento o la premessa di un fallimento, in quanto veniva enfatizzato il rischio di ricrescita e il ruolo dei frammenti residui nel mantenimento dell'infezione: la clearance completa del calcolo rappresentava l'obiettivo primario del

trattamento chirurgico. Paradossalmente questo criterio è stato abbandonato o “dimenticato” dopo l’introduzione della SWL, quando è stato introdotto il discutibile concetto di “frammenti residui

cl clinicamente insignificanti”. Il nostro gruppo ha dimostrato come questo concetto non sia accettabile in quanto il rischio di ricrescita e recidiva clinica in questi pazienti è di rilevante entità (4).

Altri studi confermano in modo lineare questa tendenza (5, 6). Dobbiamo però tener ben presente che la morbilità di un ri-trattamento in caso di ricrescita è sicuramente molto inferiore rispetto a quanto accadeva prima dell’introduzione della litotrissia extracorporea. D’altra parte nell’era post-SWL abbiamo assistito alla progressiva scomparsa dei grossi calcoli da infezione, mentre osserviamo sempre più frequentemente calcoli di dimensioni inferiori al centimetro. Questo fenomeno può avere diverse spiegazioni: la miglior prevenzione e il trattamento delle infezioni delle vie urinarie o la più frequente e precoce diagnosi grazie ai miglioramenti e alla diffusione della metodica ecografica. Tuttavia, almeno

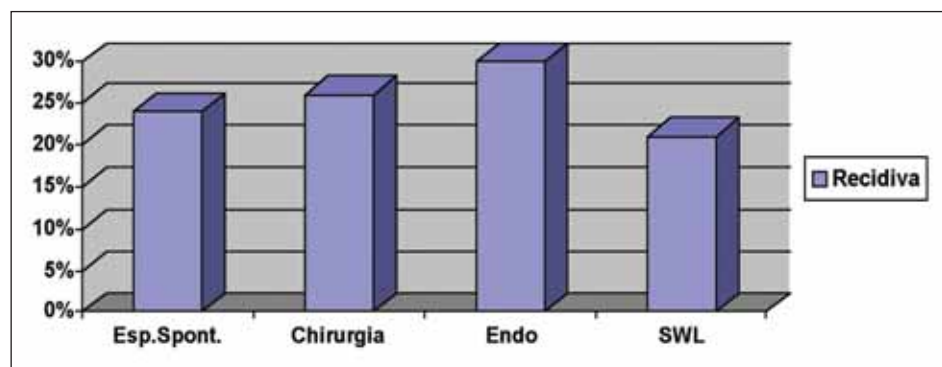


Fig. 1 - Recidiva dopo un follow-up medio di 7.5 ± 5.9 anni dopo diverse forme di trattamento per calcolosi renale (1° episodio) (modificato da Trinchieri et al, 1999).

TABELLA I - RECIDIVA A 3 ANNI DOPO DIVERSE FORME DI TRATTAMENTO PER CALCOLOSI RENALE PIELICA (C2), CALICIALE (C3), PIELICALICIALE (C4) O A STAMPO COMPLETO (C5) (modificato da Trinchieri et al, 1992)

Tipo calcolo	Chirurgia	PCNL	SWL	PCNL+SWL	Chi quadrato
C2	33%	30%	20%		NS
C3	40%	40%	43%		NS
C4	41%	63%	43%		NS
C5	42%			57%	NS
Totale	39%	39%	37%		NS

TABELLA II - CALCOLOSI RESIDUA DOPO DIVERSE FORME DI TRATTAMENTO PER CALCOLOSI RENALE PIELICA (C2), CALICIALE (C3), PIELICALICIALE (C4) O A STAMPO COMPLETO (C5) (modificato da Trinchieri et al, 1992)

Tipo calcolo	Chirurgia	PCNL	SWL	PCNL+SWL	Chi quadrato
C2	0%	30%	13%		NS
C3	18%	40%	49%		NS
C4	8%	62%	86%		P < 0.01
C5	0%			57%	P < 0.05
Totale	8%	39%	43%		P < 0.001

TABELLA III - DESTINO DEI FRAMMENTI RESIDUI CLINICAMENTE INSIGNIFICANTI (CIRF)

Autore	Follow-up	Eliminati	Diminuiti	Invariati	Ricresciuti	% Ritrattamento
Zanetti	12 mesi	47%	-	43%	10%	22 %
Stroom	23 mesi	24%	16%	40%	18%	27.5%
Landau	36 mesi	34 %	-	29%	38%	22%

in parte, questo risultato può essere attribuito anche all'impiego della litotrissia extracorporea che da sola o in associazione alla nefrolitotomia percutanea ha consentito una più efficace strategia terapeutica per questo tipo di calcolosi. Il precoce trattamento delle recidive di calcolosi a stampo associata a una efficace profilassi antibiotica rappresenta un'ottima arma per il trattamento di questo tipo di calcolosi. Anche un'altra calcolosi difficile, quella cistinica, pur in minor misura, ha tratto beneficio dall'impiego ottimale della tecnica percutanea (associata a un idoneo trattamento farmacologico) (7).

La profilassi dopo SWL

La ridotta morbilità della litotrissia extracorporea ha comportato un "abbassamento della guardia" in termini di prevenzione delle recidive, a causa della scarsa motivazione dei pazienti che tendono a considerare la litotrissia extracorporea come una procedura minore e facilmente ripetibile e sicuramente hanno un ricordo meno traumatico del trattamento. Questo atteggiamento deve comportare un adattamento delle strategie di prevenzione che non possono più prevedere prolungati trattamenti farmacologici. I diuretici tiazidici (e l'allopurinolo) si sono dimostrati farmaci efficaci nella prevenzione della nefrolitiasi calcica (forse i più efficaci) (8), ma una buona compliance a questo tipo di trattamento implica una forte motivazione dei pazienti. Molti Centri hanno così tentato un approccio più "soft", concentrando i loro sforzi sulla diagnosi (e il trattamento) delle patologie correlate e adottando per le forme di calcolosi calcica idiopatica (soprattutto se a bassa recidivanza) un intervento prevalentemente dietetico. Gli stessi citrati non sono registrati come farmaci ma come integratori alimentari. L'esperienza del gruppo di Borghi rappresenta l'esempio più alto di questo intelligente e pragmatico mutamento di strategia (9, 10).

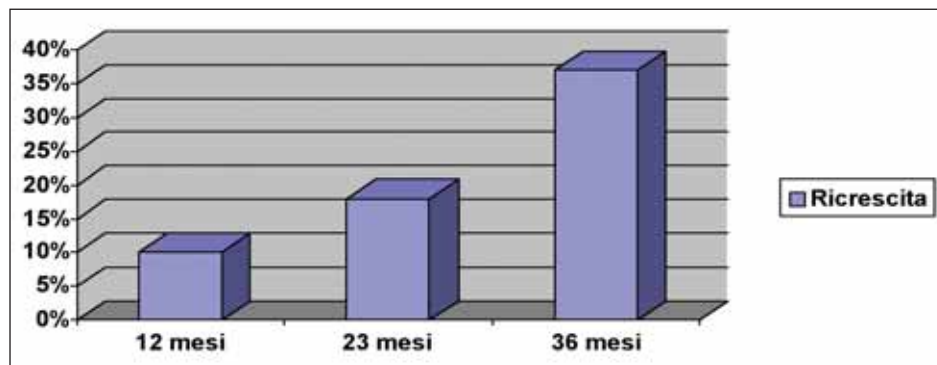


Fig. 2 - Ricrescita dei frammenti clinicamente insignificanti dopo SWL.

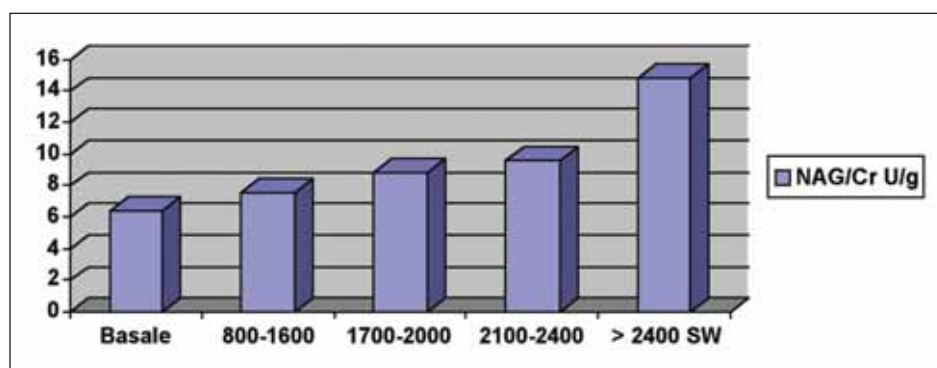


Fig. 3 - Escrezione di un marker di necrosi tubulare (NAG) dopo esposizione a numeri crescenti di onde d'urto (Litotritore Dormier HM3) (modificato da Trinchieri et al, 1988).

A vostro parere la disponibilità di queste procedure ha amplificato in modo inappropriato le indicazioni urologiche?

Negli anni settanta era impensabile avere un telefono cellulare in tasca o avere in casa un PC ad alte prestazioni, oggi ci sembra normale possedere questi strumenti.

Intendo dire che la disponibilità di tecnologie crea aspettative e implica modalità di impiego altrimenti non immaginabili.

Vent'anni fa nessuno avrebbe mai trattato un calcolo calciale di 5-6 mm la cui rimozione avrebbe comportato una considerevole morbilità, negli anni Duemila ci si pensa, anche se si sa che quel calcolo potrebbe rimanere a lungo, o per sempre, asymptomatico e anche se si sa che potrebbero rimanere frammenti residui in una percentuale considerevole di casi. Dieci anni fa nessuno avrebbe pensato di fare un'ureteroscopia diagnostico-terapeu-

tica d'urgenza dopo una colica renale in presenza di una dilatazione della via escretrice all'ecografia, ma in assenza della dimostrazione del calcolo; nel Duemila con i miniscopes ci si pensa (11).

Non sono le indicazioni a creare gli strumenti, ma gli strumenti a creare le indicazioni.

I pazienti sono cambiati, hanno grandi aspettative nelle tecnologie, non accettano la sofferenza, vogliono recuperare l'efficienza fisica quanto prima. Il tempo è denaro.

Il pilota d'aereo perde l'idoneità al volo se è portatore di calcoli: "vuole" l'endoscopia perché il calcolo deve essere rimosso completamente e in fretta. Il manager "vuole" l'endoscopia per il calcolo che potrebbe uscire da solo perché deve partire tra 3 giorni per gli Stati Uniti. E così via. L'unica remora a queste "forzature" può essere la morbilità dei trattamenti, d'altra parte non sappiamo in modo preciso quale sia il danno renale



provocato da un'ostruzione incompleta della via escretrice o da una colica. Sappiamo però che la colica crea un'anuria riflessa, necessariamente legata a una vasocostrizione dell'arteriola afferente e sappiamo anche che gli antinfiammatori non steroidei somministrati in corso di colica non sono innocui sulla funzione renale.

La litotrissia extracorporea non fa bene al rene (12, 13), ma a distanza di vent'anni non abbiamo prove certe che possa favorire nel tempo l'insorgenza di un'insufficienza renale o di ipertensione arteriosa (14, 15).

Sappiamo che molti calcoli calciali rimarranno asintomatici e che molti calcoli ureterali saranno espulsi spontaneamente, ma non ci sono prove che il loro trattamento possa comportare una significativa morbilità.

Ben diverso discorso meritano i trattamenti inefficaci o inadeguati.

Non è giustificabile il trattamento extracorporeo in monoterapia di un calcolo a stampo pielocaliciale con area superiore a 500 mm² (16) o di un calcolo calciale inferiore di diametro superiore a 1-1.5 cm (17), quando si sa che la possibilità di rendere il paziente stone-free è assai modesta (18).

In particolare questi trattamenti sono ingiustificati quando esista il rischio di "impilamento" e non si prendano le necessarie precauzioni per prevenire questa ed altre complicanze. Il paziente deve essere sempre informato adeguatamente sui potenziali esiti ed effetti collaterali e sulla possibilità di trattamenti alternativi (anche se eseguibili in una sede diversa).

La scelta della procedura è mediamente fatta in modo corretto nella maggior parte dei Centri urologici?

Negli anni ottanta, il professor Giuliani, aveva teorizzato la necessità di creare pochi Stone Centers specializzati a cui fare conferire i pazienti con calcolosi renale per il trattamento extracorporeo. La scelta era suffragata dall'alto costo dei litotrittori (2 miliardi dell'epoca) e dalla complessità della metodica. Nei primi anni ottanta la teoria si realizzò nei Centri che per primi disposero dell'attrezzatura e

che maturarono una grande competenza nel campo (Milano, Padova, Genova, Firenze, Roma). L'abbattimento dei costi dei litotrittori e la semplificazione della metodica hanno invertito la tendenza, tanto che ormai quasi ogni ospedale italiano è dotato di una attrezzatura più o meno valida per la litotrissia extracorporea. Lo spezzettamento della casistica, la minor efficienza delle attrezzature e la minor esperienza degli operatori hanno necessariamente portato a uno scaldamento delle prestazioni. L'acquisizione dell'esperienza sarà purtroppo lenta, per cui in questa fase è auspicabile si dimostri la saggezza di trattare localmente i casi più semplici riferendo i casi più complessi ai Centri con maggior esperienza.

Purtroppo la necessità di ammortizzare gli investimenti o un ingiustificato orgoglio professionale possono spingere a trattamenti extracorporei velleitari per casi che richiederebbero altre forme di trattamento. Analogamente non può essere giustificato il ricorso alla chirurgia aperta per casi che potrebbero essere trattati per via percutanea in altre sedi.

È percorribile secondo voi una gestione integrata del paziente fra nefrologo e urologo nell'ambito di un Centro di calcolosi renale?

Il trend epidemiologico della calcolosi renale dimostra una prevalenza in crescita con progressivo abbassamento dell'età di esordio: la richiesta di prestazioni sarà quindi prevedibilmente ancora in aumento (19).

Il trattamento del calcolo rappresenta tuttora la richiesta-chiave del paziente che vuole essere liberato dal suo incomodo ospite, richiesta ulteriormente incrementata dalla minima morbilità dei trattamenti.

È ovvio quindi che l'interlocutore del paziente è l'urologo.

Quale può essere il ruolo del nefrologo? Lo studio patogenetico e la profilassi?

Francamente penso che "appaltare" in modo istituzionale al nefrologo lo

studio patogenetico e la profilassi rappresenti una forzatura per almeno due motivi.

Primo, non sempre il nefrologo è interessato o preparato sul tema (un solo nefrologo italiano era presente all'ultimo International Symposium on Urolithiasis di Hong Kong).

Secondo, e più squisitamente teorico, il rene è talvolta solo uno "spettatore innocente" o un "semplice complice" delle condizioni cliniche all'origine della nefrolitiasi.

Non mi si fraintenda, conosco e riconosco il fondamentale apporto dei nefrologi (Coe e Lemann in testa) nell'aumento delle conoscenze in questo campo e sarò sempre riconoscente a Giorgio Graziani, che mi ha insegnato i primi rudimenti dell'arte e mi ha appassionato all'argomento, ma mi riferisco all'attività clinica di routine, dove è più difficile che il nefrologo abbia la possibilità di acquisire un'esperienza specifica.

Quindi?

Fa chi sa.

Ci sono urologi in grado di occuparsi anche di questa tematica, come ci sono internisti, endocrinologi (Pak insegna) e nefrologi appassionati e competenti che possono fungere da consulenti all'urologo non interessato al problema.

Ritenete davvero fattibile una gestione integrata, multidisciplinare del paziente con nefrolitiasi?

Il paziente gradisce un solo interlocutore e non ama essere "palleggiato" da uno specialista all'altro.

Deve essere ben chiaro chi gestisce. In alcune realtà, per tradizione e competenza, è il nefrologo (l'ospedale Mauriziano di Torino, l'ospedale Niguarda di Milano ecc) ma nella grande maggioranza dei casi è l'urologo. Francamente credo che il ruolo dell'internista debba essere di consulenza (sempre dopo ogni episodio litiasico) ma che il follow-up spetti all'urologo, a condizione che lo voglia fare seriamente.

D'altra parte il numero di casi è così

elevato per cui una sostanziosa quota deve essere necessariamente affidata al medico di base con precise istruzioni per i controlli periodici (soprattutto in caso di sola prescrizione idropinico-dietetica).

La collaborazione con il medico di base non deve essere sottovalutata e deve rappresentare un importante spunto di riflessione: la tendenza a far convergere sull'ospedale una patologia di così larga diffusione e di relativamente scarsa morbilità ha risvolti organizzativo-economici assai rilevanti.

L'ospedale deve attrezzarsi invece per una rapida risposta ai casi acuti e per una funzione di consulenza anche online o telefonica (spunto di riflessione) e concentrarsi sui casi "a rischio".

Ritenete utile in termini di cost-efficacy uno studio metabolico del paziente con nefrolitiasi? Da chi dovrebbe essere fatto?

Potrei citare numerosi studi che dimostrano come lo studio metabolico e l'eventuale conseguente profilassi farmacologica siano economicamente vantaggiosi nei pazienti con nefrolitiasi (20).

Anch'io sono stato responsabile di uno di questi (peccato di gioventù!) in cui si dimostrava che la profilassi farmacologica della calcolosi calcica recidivante (e il relativo studio metabolico preliminare) aveva un rapporto costo-efficacia favorevole a condizione che l'indice di recidivanza pre-terapia fosse superiore a 0.5 calcoli/anno (21).

Francamente questo tipo di studi mi lascia oggi molto perplesso in quanto si tratta sempre di calcoli teorici basati su dati bibliografici non sempre riproducibili. Solo uno studio prospettico randomizzato potrebbe dare una risposta a questo quesito. In particolare deve essere ben considerato il problema della compliance al trattamento, tenendo presente che nelle casistiche più favorevoli dopo due anni di follow-up la percentuale dei drop-outs è almeno del 50% (22).

Infine, in tempi di sempre maggiore ristrettezza di risorse si deve fare i conti con la talvolta ridotta disponibilità dei pazienti a sottoporsi ad esami

supplementari e con la volontà delle autorità sanitarie a ridurre i costi.

Alla luce di tutto ciò, si deve, a mio parere, adottare un atteggiamento molto pragmatico, finalizzando ogni accertamento a una possibile scelta terapeutica.

Un primo passo diagnostico irrinunciabile per ogni paziente che ha formato un calcolo renale è quello che io chiamo lo "screening minimo" (23) che consiste in: anamnesi, analisi del calcolo, calcemia/fosforemia, creatinemia, uricemia, esame delle urine (con pH a digiuno), urinocoltura, test di Brand. Questo "screening minimo" ha un costo bassissimo ed è basato soprattutto sulla buona volontà del clinico. Una buona anamnesi richiede al massimo dieci minuti ed è il momento fondamentale della prevenzione in quanto consente di ottenere preziosi dati su familiarità, recidivanza, tipo di calcolosi, abitudini dietetiche, patologie urologiche o metaboliche predisponenti. Ovviamente richiede una buona cultura medica specifica, che può tuttavia essere surrogata dall'adozione di una scheda raccolta dati (ecco uno spunto su cui lavorare!). L'analisi del calcolo rappresenta un punto dolente, perché la scarsa disponibilità di materiale per l'analisi, costituisce un fattore limitante per l'analisi chimica semi-quantitativa che purtroppo, nonostante la scarsa affidabilità, è tuttora la metodica di routine. Bisognerebbe insistere sulla necessità di indagini più affidabili come la spettroscopia all'infrarosso che richiede pochissimo materiale per l'analisi e che, dopo l'investimento iniziale, ha costi di gestione bassissimi. Purtroppo i rimborsi delle prestazioni di laboratorio non sono premianti per la qualità (altro spunto di lavoro). Calcemia e fosforemia sono ormai alla portata di ogni laboratorio e consentono di porre il sospetto di iperparatiroidismo in modo relativamente agevole. D'altra parte il dosaggio del paratormone è oggi molto più affidabile che in passato, per cui i valori sospetti possono essere verificati senza grandi difficoltà.

Il pH urinario può essere facilmente verificato dal medico o dal paziente

stesso con l'uso di cartine o di un pHmetro portatile, fornendo utili elementi per dimostrare la presenza di urine iperacide (calcolosi urica) o persistentemente alcaline anche in assenza di infezione (difetto di acidificazione).

Il test di Brand è facilmente eseguibile dal medico stesso in ambulatorio e consente un buon screening per la cistinuria.

Cosa volete di più?

Ipercalciuria, iperossaluria, ipocitraturia, iperuricuria sono potenziali fattori di rischio per la nefrolitiasi calcica, ma non hanno sempre una terapia causale specifica.

Le iperossalurie primitive (rarissime e in genere ad esordio infantile) e secondarie sono in genere sospettabili su base anamnestica, mentre quelle idiopatiche border-line non hanno una terapia specifica (vitamina B6?) (24). Le ipercalcemie (escluso iperparatiroidismo, acidosi tubulare distale e altre forme secondarie) possono essere trattate farmacologicamente (tiazidici, fosfati) ma il quadro clinico litiasico deve essere consistente per ottenere una sufficiente motivazione del paziente. Analoghi ragionamenti possono essere fatti per iperuricuria ed ipocitraturia.

In conclusione, il riscontro di queste alterazioni urinarie ha un significato quando sia finalizzato a una scelta terapeutica specifica cioè in presenza di un quadro di alta recidivanza o di particolari condizioni cliniche di rischio. D'altra parte la tendenza attuale in campo di profilassi delle recidive è il trattamento aspecifico sia dietetico (10) che farmacologico (citrati). Questo atteggiamento è ancor più giustificato in caso di pazienti con calcolosi calcica a bassa recidivanza, cioè quel tipo di calcolosi che sta diventando sempre più frequente (ossalato di calcio monidrato).

In sintesi tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a uno screening di base mentre in casi selezionati si ricorrerà ad esami più approfonditi comprendenti l'esame delle urine delle 24 ore.



Da chi dovrebbe essere fatto?

Fa chi sa.

È evidente che, essendo la calcolosi renale correlata a molte patologie di carattere metabolico, l'interlocutore più logico dovrebbe essere l'internista, ma quanti internisti sono interessati (e preparati) in questo campo?

Un altro interlocutore naturale è il medico di laboratorio, soprattutto per l'analisi del calcolo e l'esame delle urine delle 24 ore la padronanza delle metodiche è essenziale. Anche in questo caso l'interesse specifico è raro.

E allora? Fa chi sa.

Ci sono urologi in grado di padroneggiare queste tematiche e ce ne sono altri disinteressati. Un unico referente per il trattamento del calcolo e la successiva profilassi rappresenta, a mio parere, la soluzione ideale per il paziente perché spesso i problemi si intrecciano e un unico referente è molto gradito. Ci vuole passione e abnegazione. Chi invece dimostra disinteresse dovrebbe avere l'umiltà di cercare collaborazione in chi è più competente (e questo avviene spesso).

Un buon compromesso potrebbe essere: screening minimo fatto dall'urologo, approfondimenti da chi sa (urologo, internista, endocrinologo, nefrologo).

Esiste nella vostra realtà regionale la possibilità di accedere a un Centro per lo studio metabolico della nefrolitiasi?

Sì (più di uno).

BIBLIOGRAFIA

1. Tombolini P, Mandressi A, Ruoppolo M, et al. The percutaneous treatment of the cast, branched and staghorn renal stones. *Contr Nephrol* 1987; 58: 270.
2. Trinchieri A, Mandressi A, Zanetti G, et al. Recidives lithiasiques après lithotritie extracorporelle, chirurgie percutanée et chirurgie ouverte pour calculus der haut appareil urinaire. *Progres en Urologie* 1992; 2: 396-401.
3. Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, Rovera F, Montanari E, Zanetti G. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. *J Urol* 1999; 162: 27-30.
4. Zanetti G, Seveso M, Montanari E, et al. A Renal stone fragments following shock wave lithotripsy. *J Urol* 1997; 158: 352-5.
5. Strem SB, Yost A, Macha E. Clinical implications of clinically insignificant fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1996; 155: 1186-90.
6. Candau C, Saussine C, Lang H, Roy C, Faure F, Jacqmin D. Natural history of residual renal stone fragments after ESWL. *Eur Urol* 2000; 37: 18-22.
7. Trinchieri A, Dormia G, Montanari E, Zanetti G. Cystinuria: definition, epidemiology and clinical aspects. *Arch It Urol Androl* 2004. (in press).
8. Maschio G, Tessitore N, D'Angelo A, et al. Prevention of calcium nephrolithiasis with low-dose thiazide, amiloride and allopurinol. *Am J Med* 1981; 71: 623.
9. Borghi L, Meschi T, Amato T, Briganti A, Novarini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155: 839-43.
10. Borghi L, Schianchi T, Mesci T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346: 77-84.
11. Guercio S, Terrone C, Scoffone C, et al. L'ureterosopia d'urgenza in pazienti con colica renale. Abstract del 77° Congresso SIU, Milano 19-23 giugno 2004, 131.
12. Trinchieri A, Mandressi A, Zanetti G, Ruoppolo M, Tombolini P, Pisani E. Renal tubular damage after renal stone treatment. *Urol Res* 1988; 163: 101.
13. Trinchieri A, Zanetti G, Tombolini P, et al. Urinary NAG excretion after anesthesia-free extracorporeal lithotripsy of renal stones: a marker of early tubular damage. *Urol Res* 1990; 18: 259-69.
14. Zanetti G, Montanari E, Mandressi A, et al. Long-term results of extracorporeal shock wave lithotripsy in renal stone treatment. *J Endourol* 1991; 5: 61-4.
15. Zanetti G, Montanari E, Trinchieri A, et al. Long-term follow-up of blood pressure after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Endourol* 1992; 6: 195-7.
16. Segura JW, Preminger GM, Assimos DO, et al. Nephrolithiasis clinical guidelines panel summary report on the management of staghorn calculi. *J Urol* 1994; 151: 1648.
17. Lingeman JF, Siegel Y, Steele B, et al. Management of lower pole nephrolithiasis: a critical analysis. *J Urol* 1994; 151: 663.
18. Zanetti G, Montanari E, Guarnieri A, Trinchieri A, Mandressi A, Ceresoli A. Long-term follow-up after extracorporeal shock wave lithotripsy treatment of kidney stones in solitary kidneys. *J Urol* 1992; 148: 1011-4.
19. Trinchieri A, Coppi F, Montanari E, Del Nero A, Zanetti G, Pisani E. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Eur*

- Urol 2000; 37: 23-5.
20. Tiselius HG. Routine metabolic evaluation of patients with stone disease. Aspects on its cost effectiveness. In MDI Gohel and D Wt Au: Kidney stones: inside and out – Proceedings of the 10th International Symposium on Urolithiasis. The Hong Kong Polytechnic University, 2004; 372-4.
21. Pisani E, Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P, Zaatari A, Longo G. New guidelines for the prevention of renal stone recurrence. In: L. Giuliani, P. Puppo, Controversies on the Management of Urinary Stones International Course, Genoa 1987. Karger, Basel 1988; 213-8.
22. Trinchieri A, Mandressi A, Luongo A, Micheli E, Tiranti D, Pisani E. Pharmacological prevention of renal calcium stones after extracorporeal shock-wave lithotripsy. In: V.R. Walker, R.A.L. Sutton, E.C.B. Cameron, C.Y.C. Pak, W.G. Robertson, Urolithiasis, Plenum Publishing Corporation 1989; 805.
23. Bianchi P, Carini M, Gallucci M, et al. Linee guida per la calcolosi urinaria - Associazione Urologi Ospedalieri AURO - Tipolitografia F.lli Stalla, Albenga 1997.
24. Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, Rovera F, Zanetti G, Pisani E. Hyperoxaluria in patients with idiopathic calcium nephrolithiasis. J Nephrol 1998; 11: 70-2.